

УДК 616.36-006.6-02-092

## ЭТИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Эргашева У.П.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»,  
Пермь, e-mail: [ergasheva1998@inbox.ru](mailto:ergasheva1998@inbox.ru)

Гепатоцеллюлярная карцинома – злокачественная опухоль паренхимы печени (90%), одно из наиболее распространенных заболеваний печени, занимающее 3-е место среди всех причин летальности от злокачественных опухолей. ГЦК входит в число 130 основных причин заболеваемости, в связи с чем требует крупномасштабного лечения и профилактики. Однако это усугубляется тем, что в развитых странах в последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости ГЦК, которая в основном связана с ростом пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени, в частности вирусной этиологии, в 1970-1990-е годы. В статье представлен обзорный материал по тематике этиологии и молекулярно-клеточного механизма канцерогенеза гепатоцеллюлярной опухоли, а также методы диагностики и этиопатогенетического лечения данного заболевания.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, хронический гепатит, эпидемиология, молекулярно-клеточный механизм канцерогенеза, профилактика, диагностика.

## THE ETIOLOGY AND MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF CARCINOGENESIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Ergasheva U.P.

«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation, Perm, e-mail: [ergasheva1998@inbox.ru](mailto:ergasheva1998@inbox.ru)

Hepatocellular carcinoma is a malignant tumor of the liver parenchyma (90%), one of the most common liver diseases, ranked 3rd among all causes of mortality from malignant tumors. HCC is among the 130 leading causes of morbidity, requiring large-scale treatment and prevention. However, this is compounded by the fact that in developed countries in recent decades there has been a tendency to increase the incidence of HCC, which is mainly associated with the growth of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, in particular viral etiology, in the 1970-1990s. The article presents an overview material on the subject of etiology and molecular-cellular mechanism of carcinogenesis of hepatocellular tumor, as well as methods of diagnosis and etiopathogenetic treatment of the disease.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, chronic hepatitis, epidemiology, molecular cellular mechanism of carcinogenesis, prevention, diagnosis.

Распространенность ГЦК варьирует в зависимости от географического месторасположения и эпидемиологической обстановки в данном регионе. Так, в странах Северо-западной Европы и Северной Америки частота встречаемости ГЦК составляет 2 случая на 100 000 населения в год. В свою очередь, в странах Юго-Восточной Азии и Африки частота составляет 120 случаев на 100000 населения в год. В России же частота встречаемости ГЦК не столь велика – 6,63 случаев на 100000 населения в год [2].

Патогенез канцерогенеза ГЦК в настоящее время подвергается активному изучению, так как существует множество гипотез возникновения заболевания.

Однако до сих пор главенствующей гипотезой канцерогенеза ГЦК является вирусная. Доказано, что основными причинами возникновения ГЦК в Азии, Африке, Восточной Европе является хронический вирусные гепатиты В (75% случаев), однако носительство сопутствующей инфекции вирусного гепатита С повышает риск

возникновения злокачественной опухоли. Объясняется данное проявление тем, что вирус гепатита В инициирует развитие заболевания путем инкорпорации вирусного генома в хромосомную ДНК клетки-хозяина, который вызывает транслокации, точечные мутации и делеции в местах встроения генома вируса. В результате чего возникает перестройка ДНК гепатоцитов и повышение злокачественности ткани путем снижения дифференциации клеток. Вирус гепатита С, являясь лишь фактором продвижения, поддерживает дегенеративную и некротическую активность гепатоцитов [3]. Вследствие этого при постановке диагноза гепатита В или С пациенту необходимо проходить ультразвуковое исследование печени каждые 6 месяцев.

Поверхностный антиген HBs ингибирует функции гена апоптоза p53, отвечающего за супрессию клеточного деления, в связи с чем и наступает бесконтрольное деление клетки. Все гепатоциты экспрессируют трансформирующий фактор  $\alpha$ , который ин-

дуцирует апоптоз. При гепатите В в опухолевых клетках отсутствует трансформирующий фактор  $\alpha$ , который подавляется HBs антигеном, именно с этим связано нарушение клеточного цикла гепатоцитов [5].

По данным исследований, ГЦК чаще развивается у больных с 1b-генотипом хронического вирусного гепатита С. Связано это с тем, что данные пациенты плохо или не отвечают на интерферонотерапию. Белок NS5A 1b-генотипа HCV оказывает блокирующее действие на интерферонзависимую протеинкиназу, которая обеспечивает противовирусную активность и супрессию опухоли.

У пациентов, имеющих хронический гепатит Д (носительство HDV Ag) наблюдается тенденция к снижению риска возникновения ГЦК. Патогенез данного явления не выяснен, но предположительно может быть связано с подавляющим действием вируса гепатита Д на клетку-мишень [3].

Наряду с этим, ГЦК может наблюдаться на фоне врожденного заболевания печени – гемохроматоз, дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина, тирозинемия [7]. При данных состояниях выявлены мутации в генах гепатоцитов, которые отвечают за репарацию ДНК, контроль деления и апоптоза клетки, межклеточные взаимодействия и трансдукцию сигналов. Данные механизмы могут различно чередоваться у пациентов, поэтому данный неопластический процесс относится к группе гетерогенных опухолей [5].

Третьей по распространенности причиной ГЦК является алкогольная болезнь печени в исходе приводящая к циррозу. Так, в США ГЦК отмечается у 15% пациентов, употребляющих регулярно и в больших дозах алкогольные напитки (употребление более 80 г на протяжении 10 лет). При данной патологии основным звеном является воспалительный процесс в печени, сопровождающийся оксидантным повреждением гепатоцитов.

При действии указанных этиологических факторов в печени отмечаются очаги дисплазии, быстро повышающие свою степень. В 30% случаев на протяжении 5 лет данные очаги малигнизируются с образованием дифференцированной ГЦК. С течением времени в очаге активно идут процессы неоангиогенеза и снижения дифференцировки клеток, после чего ГЦК приобретает злокачественный характер. При этом опухоль приобретает возможность к метастазированию и сосудистой инвазии [9].

Профилактика ГЦК. В связи с тем, что основная причина развития ГЦК – это хро-

нические гепатиты В и С, являющиеся одними из распространенных заболеваний, в клиническую практику активно внедрились программы вакцинирования против вирусов данных заболеваний, что привело к повсеместному снижению уровня заболеваемости. К 2012 году вакцинация проводится в 158 странах мира, где отмечается тенденция к снижению уровня заболеваемости HBV-ассоциированной ГЦК.

В ходе данной программы в странах Западной Европы и Азии с 1990 по 2006 годы встречаемость хронического гепатита В снизилась на 78% [4].

### Диагностика

По данным Американской ассоциации исследований печени при дифференцировке одного очага размером  $>1$  см с наличием избыточной артериальной васкуляризации и феноменов венозного вымывания контраста при гистологическом исследовании ставится диагноз ГЦК. Такие пациенты требуют постоянного УЗИ-контроля печени в течение последующих 3 месяцев. При увеличении опухолевого образования обращаются к хирургическим методам [6].

Если очаг имеет меньшие размеры или не обнаруживается в биоптате, применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) данной области или 4-фазная мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [1]. Однако следует учитывать, что рентгенологическое исследование у пациентов без цирроза или гепатита печени может быть ошибочным, и в данном случае необходимо проведение микроскопии биопсии опухоли для подтверждения диагноза.

По международным рекомендациям определение опухолевых маркеров при данной патологии нецелесообразно для уточнения диагноза ГЦК. Часто определяемый  $\alpha$ -фетопротеин (АФП) не является достоверным методом, так как имеет низкую чувствительность и специфичность к ГЦК (39–64% и 76–91%) [8].

При результатах АФП  $<50$ -100 нг/мл отмечают отрицательный результат, подтверждая доброкачественность опухолевого новообразования. При результате АФП  $>100$  нг/мл регистрируют высокую вероятность развития ГЦК, что необходимо подтвердить рентгенологическими исследованиями.

### Выводы

Таким образом, гепатоцеллюлярная карцинома является полиэтиологичным заболеванием. Изучение патогенеза канцерогенеза

помогает внедрить новые методы диагностики и лечения данного заболевания, однако он еще малоизучен. Данная проблема до сих пор остается актуальной, изучающейся во многих странах мира.

#### Список литературы

1. Бредер В. В., Косырев В. Ю., Ледин Е. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO Т.3, №2, 2017 (том 7). С. 339–351.
2. Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы // Лечебное дело. – 2012. – №2. – с. 36-45.
3. Семендяева М.И., Меркулов И.А., Пастухов А.И., Гайдашева Е.В. Гепатоцеллюлярная карцинома – день сегодняшний. // Клиническая практика. – 2013. – №2. – с. 35-49.
4. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; с. 759 – 766.
5. Шпангенберг Х.Ц., Тимме Р.Н. Гепатоцеллюлярная карцинома. // Медицинский совет. – 2011. – № 9,10. – с. 112-115.
6. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.
7. Яковлев А.А., Комарова А.Я., Мусатов В.Б., Федуняк И.П. Современные тенденции изменений этиологической структуры и клинико-лабораторной характеристики гепатоцеллюлярной карциномы // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №6. – с. 21-27.
8. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. // Hepatology. – №53, p. 1020–1022.
9. Llovet J.M., Fuster J., Bruik J. The Barcelona Approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. // Liver Transplant. – 2004. – №10. – p.115 – 120.