

УДК 616.008

## СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА. РАК ПЕЧЕНИ

© 2004 г. Е.М. Непомнящая, С.А. Гусарев

Epidemiological Factors of Liver Cancer are reviewed. Tumors is given.

Первичный рак печени встречается значительно реже, чем метастатический. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) занимает первое место среди первичных злокачественных новообразований печени; на ее долю приходится 90 % всех первичных злокачественных опухолей печени. Это относительно редкая опухоль, заболеваемость которой определяется уровнем жизни в стране. Так, в мире в целом заболеваемость ГЦК у мужчин – на 5-м месте, в более развитых странах – 8-м, а в менее развитых – на 3-м месте среди злокачественных новообразований другой локализации. Среди злокачественных опухолей у женщин первичный рак печени соответственно занимает 8, 16 и 6-е места [1].

Распространенность первичного рака печени в мире на 100 000 человек составляет в Мозамбике 98,2, Китае – 17,0, Южной Африке – 14,2, в Японии – 4,6, Дании – 3,4, в Англии и Уэльсе – 3,0, в США – 2,7 [2].

По уровню заболеваемости раком печени Россия ближе к более развитым странам: в России у мужчин он занимает 16-е место – 6,63 на 100 000 человек, у женщин – 15-е место – 4,04 на 100 000 человек [1].

Наиболее часто рак печени в Российской Федерации встречается в Якутии, Ханты-Мансийском национальном округе, Красноярском крае. Это связано с высокой заболеваемостью населения описторхозом, особенностями краевой патологии, употреблением большого количества копченой рыбы [3].

Заболеваемость первичным раком печени за последние десятилетия значительно возросла. Объяснение этому находят в увеличении средней продолжительности жизни больных циррозом [3].

Отмечена тенденция к увеличению заболеваемости первичным раком в различных регионах Российской Федерации и особенно в тех местах, где ранее оно встречалось относительно редко [3, 4].

Рост частоты первичных опухолей печени в Российской Федерации наблюдается также и у детей. Первичные опухоли печени у детей составляют всего от 1 до 4 % всех новообразований. Ю.В. Пашков и П.А. Керимов сообщают, что, по данным НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического центра РАМН, отмечен рост обращаемости детей с данной патологией от 10 больных за 1993 г. до 28 за 1995 г. [5].

Развитие опухолей печени у детей можно связать с передачей вируса HBV в антенатальном периоде развития плода. Внутриутробное инфицирование, вероятно, является фактором раннего развития карциномы печени.

На отдельных территориях, расположенных в пределах одного региона и существенно отличающихся от

других по частоте формирования хронических вирусных гепатитов и ГЦК, необходим поиск экологически значимого фактора, обуславливающего понижение иммунного статуса [6]. Одновременное воздействие на клетки печени гепатотропных вирусов В и С, с выраженным иммунным компонентом, реализует механизм синергизма между вирусами и экзогенными токсическими веществами. Это приводит к усугублению тяжести течения болезни, увеличению частоты формирования хронического гепатита и цирроза печени. Полагают, что синергизм в возникновении ГЦК обусловлен как влиянием вируса гепатита В на химический канцерогенез, так и влиянием химических канцерогенов на вирусы. Результаты многолетнего (26 лет) изучения эпидемического процесса ГЦК в шести городах Республики Башкортостан с различной экологической характеристикой показали ряд общих закономерностей с проявлениями эпидемического процесса хронических вирусных гепатитов. Была подтверждена связь ГЦК с вирусными гепатитами В и С и зависимость от степени техногенного загрязнения среды [6].

Заболеваемость ГЦК в Японии увеличилась на 15–20 % с 80-х гг. XX в. Предполагают, что это частично обусловлено повышением инфицирования HCV при пользовании многоразовыми медицинскими инструментами при переливании крови [1].

Актуальность изучения первичного рака печени обусловлена тем, что ни одна из локализаций злокачественных новообразований не диагностируется так поздно, как эта опухоль. Объясняется это поздним обращением больных, отсутствием онкологической настороженности, длительным бессимптомным течением, возникновением рака печени на фоне других заболеваний (цирроза, хронического рецидивирующего гепатита), длительностью обследования. Все вышеприведенные факты выявления первичного рака печени свидетельствуют о том, что радикальная операция уже невозможна, а резекция ГЦК не превышает 8–20 % [7].

В России в ближайшие годы социальное значение вирусных гепатитов В и С будет нарастать в связи с сохранением устойчивой тенденции повсеместного увеличения заболеваемости ими как в моно-, так и в микствариантах на фоне существования значительной прослойки лиц с бессимптомно текущими формами хронического гепатита В и С [6].

В регионах с высокой частотой ГЦК соотношение среди заболевших мужчин и женщин колеблется от 1:1 до 8:1. В странах, где ГЦК встречается реже, это соотношение составляет 2,5:1. Рак печени, развиваю-

щийся на фоне цирроза, у мужчин встречается в 4 – 10 раз чаще, чем у женщин [2, 3, 8].

Наиболее частой причиной рака печени считают хроническую вирусную инфекцию вирусного гепатита B (ВГВ) и вирусного гепатита C (ВГС). В западных странах алкоголь-ассоциированные повреждения печени являются ведущей причиной цирроза печени и представляют наиболее важный фактор риска развития ГЦК. Выявлены экзогенные факторы, включающие гиперэлементозы с накоплением железа, длительное применение пероральных противозачаточных средств и анаболических стероидов [1 – 3, 9].

Существует мнение об этиологической связи холангитоцеллюлярной карциномы (ХЦК) с описторхозом. Однако вопрос о влиянии глистной инвазии на процесс становления и развития опухоли остается не ясным [10]. ХЦК связана с хроническим застоем желчи при склерозирующем холангите, желчно-каменной болезни [8].

Мужчин значительно больше, чем женщин среди пациентов с HBV-ассоциированной ГЦК (7:1 – 9:1) в отличие от относительно высокой частоты развития HCV-ассоциированной ГЦК у женщин (3:1 – 4:1) [1].

Известно развитие цирроза печени в связи с наследственными генетическими заболеваниями: недостаточностью α-1-антитрипсина, гемохроматозом. Риск развития ГЦК повышен при сочетанном воздействии ВГС и употреблении алкоголя или инфекции ВГВ и употребление афлотоксина.

Основным клиническим фактором риска развития ГЦК является цирроз печени, как правило, независимо от этиологии. 70 – 90 % рака печени развивается у пациентов с макронодулярным циррозом. Он наблюдается как следствие алкоголизма, гемохроматоза и биллиарного цирроза печени [2].

HCV-ассоциированные ГЦК развиваются спустя 30 лет после инфицирования вследствие фатальной прогрессии хронического гепатита C в цирроз печени. HCV-ассоциированные ГЦК обнаруживаются в более позднем возрасте (около 60 лет), в то время как HBV-ассоциированные ГЦК развиваются на 10 лет раньше [1]. Канцерогенез может быть связан с генетическим дефектом определенного клона клеток [11]. Около 80 % всех случаев заболевания ГЦК ассоциированы с циррозом печени – постгепатитным или алкогольным [12].

В западных странах ГЦК обычно развивается на фоне цирроза печени, и только 30 % ГЦК развиваются в «нормальной» печени [13].

V. Grando-Lemaire и соав. предприняли эпидемиологическое и патогистологическое изучение случаев ГЦК, развившейся в нецирротической печени. Они обнаружили, что в этих случаях патогистологические изменения, общепризнанные как преканкрозные, оказались такими же, как и при циррозе печени: наиболее часто встречались крупноклеточная дисплазия гепатоцитов и отложение железа [13].

Несмотря на вышеизложенное, взаимоотношения между циррозом печени и ГЦК точно не определены.

Мнение о том, что цирроз является предраковым состоянием, а опухоль лишь продолжает имеющуюся устойчивую гиперплазию, необходимо дополнить двумя положениями. Существует общий этиологический агент для цирроза и рака печени. Печень, измененная циррозом, становится подверженной для канцерогенного воздействия некоторых микробиологических и биохимических агентов.

Ш. Шерлок и Дж. Дули ссылаются на исследование, включавшее 1 073 больных с ГЦК, при котором у 658 (61,3 %) был выявлен цирроз печени. Но авторы приводят и данные, когда у 30 % больных африканцев с ГЦК, ассоциированной с гепатитом B, цирроз печени отсутствовал. Эти же авторы сообщают, что приблизительно у 30 % больных в Великобритании ГЦК протекала без цирроза, а продолжительность жизни в этой группе больных была сравнительно высокой [2].

Т.Н. Лопаткина и соавт., ретроспективно проанализировав данные 55 больных циррозом печени сочетанной (вирусной и алкогольной) этиологии, пришли к выводу, что такие больные имеют высокий риск (20 %) развития ГЦК. В старшей возрастной группе (>60 лет) и при наличии смешанной инфекции, вызванной вирусом гепатита B и вирусом гепатита C, длительность злоупотребления алкоголем определяет риск формирования опухоли. Авторами не отмечено влияния функционального состояния печени, лабораторных признаков активности гепатита и маркеров репликации ВГВ на частоту формирования ГЦК у больных циррозом печени смешанной этиологии [14].

ГЦК при вирусном поражении печени развивается на фоне хронического гепатита и цирроза. Почти у всех больных с вирус-ассоциированной ГЦК имеется сопутствующий цирроз. Некроз и усиленная митотическая активность гепатоцитов способствуют развитию узлов регенерации, что при определенных условиях приводит к дисплазии и развитию рака [15].

Опухоль может возникнуть и без сопутствующего цирроза. В таких случаях необходимым условием развития рака являются некроз и воспаление [16].

По данным мировой статистики, распространенность носительства HBV коррелирует с заболеваемостью ГЦК [17 – 22].

Показано, что риск возникновения ГЦК у носителей HBV выше, чем в популяции [18].

Серологические маркеры гепатита B (HBsAg или HBcAg) обнаруживают у 80 – 90 % больных раком печени даже в тех регионах, где заболеваемость этим раком крайне низкая. Имеются данные о высокой частоте обнаружения инфицированности HGV у пациентов с ГЦК. Объясняют это парентеральным введением препаратов крови этим больным [23].

Доказано влияние ряда белковых факторов HBV, протеина X, на процессы транскрипции и активизацию генов, ответственных за клеточную пролиферацию и трансформацию (c-fos, c-myc и др.) [21].

Канцерогенез – многостадийный процесс, в котором принимают участие вирус и организм хозяина [24, 25]. Конечный результат этого процесса – дезорганизация и перестройка ДНК гепатоцитов. При гепатите В вирус интегрируется в хромосомную ДНК хозяина. Молекулярный механизм канцерогенного эффекта HBV остается неясным. Интеграция сопровождается хромосомными делециями и транслокациями, которые влияют на рост и дифференцировку клеток (инсерционный мутагенез). Однако делеция не соответствует участкам встраивания вирусной ДНК, а в 15% случаев рака последовательности вирусного генома в опухолевой ткани не обнаруживается [24].

Характер интеграции в геном клеток хозяина не постоянен, и вирусный геном у разных больных может интегрироваться в различные участки ДНК опухолевых клеток [2].

Х-антителен HBV считается трансактиватором, повышающим скорость транскрипции онкогенов [26].

Нарушенная регуляция экспрессии белков оболочки HBV может быть следствием интеграции в ДНК клеток хозяина [2].

Интеграция HBV-ДНК приводит к транслокации генов-супрессоров опухоли на хромосому 17. Таким образом, гены супрессии опухоли, например онкоген p53 на хромосоме 17, могут играть важную роль в HBV-зависимом гепатоканцерогенезе [27, 28].

Трансформирующий фактор роста *a* (TФР-*a*) усиленно экспрессируется у 80 % больных с ГЦК. Возможно, он играет роль кофактора [29].

Гистохимические исследования показывают, что ТФР-*a* локализуется в тех же гепатоцитах, что и HBsAg, но отсутствует в опухолевых клетках [2].

Механизм канцерогенеза HBV объясняют связыванием белка туморсупрессивного гена p53 белком хромосомного гена (HBx), блокированием перемещения белка p53 в ядро клетки [30].

Наибольшее значение как предраковое состояние имеет хронический гепатит В с исходом в цирроз. HBV приводит к развитию рака посредством интеграции, трансактивации, мутаций генов, супрессии опухолей и повышения уровня ТФР-*a*. У носителей HBsAg, инфицированных HDV, ГЦК встречается реже, возможно, вследствие подавляющего действия на HDV [2].

HBV-инфекция является одной из основных причин ГЦК. Длительная интеграция ДНК вируса в геноме гепатоцитов приводит к запуску канцерогенеза и злокачественной трансформации клеток печени. К факторам риска развития ГЦК относятся: мужской пол, наличие в семейном анамнезе случаев ГЦК, возраст, цирроз печени, коинфекция вирусом гепатита С [31].

Персистирование вируса иногда происходит в фазе интеграции. В последней осуществляется встраивание вируса в геном гепатоцита без активной репродукции возбудителя [32]. Роль HCV в гепатокарциогенезе, как и HBV-инфекции, впервые доказана в эпидемиологических исследованиях [21].

В то же время HBV- и HCV- инфекции являются независимыми факторами риска развития ГЦК [33].

Механизм канцерогенеза вируса гепатита С связан с непрямым действием путем индукции некротических и воспалительных изменений в печени. Механизм прямого действия неизвестен [30]. Одним из возможных механизмов HCV- индуцированного канцерогенеза является подавление апоптоза [34]. Значение HCV в развитии ГЦК невелико в регионах, эндемичных по HBV-инфекции, например в Гонконге [35].

В отличии от HBV HCV является РНК-содержащим вирусом, не имеет фермента обратной транскриптазы и не способен интегрироваться в геном клеток хозяина. Процесс развития ГЦК неясен; по-видимому, он происходит на фоне цирротической трансформации печени [36, 37].

Однако в опухоли и окружающей печеночной ткани этих больных можно обнаружить геном HCV [38].

Возможно взаимодействие HBV и HCV в развитии ГЦК, так как у больных с коинфекцией HCV и HBV (HBsAg- положительных) ГЦК развивается чаще, чем у больных с наличием только анти-HCV [39].

Алкоголь может быть канцерогеном HBV. У больных с алкогольным циррозом, осложненным ГЦК, часто выявляют маркеры гепатита В. Стимулируемая алкоголем индукция ферментов может усиливать превращение канцерогенов в канцерогены. Алкоголь также может стимулировать канцерогенез вследствие угнетения иммунитета. Он замедляет алкирирование ДНК, опосредуемое канцерогенами [2].

При ГЦК у больных с алкогольным циррозом иногда обнаруживают встроенную в ДНК перерожденных гепатоцитов HBV-ДНК. Однако ГЦК может развиваться у страдающих алкоголизмом и при отсутствии HBV-инфекции (текущей при перенесенной ранее) [2].

Механизмы канцерогенного воздействия алкоголя могут включать переокисление липидов с образованием неоаутоантител. Они становятся мишенью для цитотоксических Т-лимфоцитов. Последнее способствует хроническому повреждению печени и индукции реактивных кислородных радикалов. Дестабилизация алкоголем клеточных мембран облегчает проникновение канцерогенов в клетки печени [1].

Алкоголь, обладая провоспалительным и гепатотоксическим действием, приводит к развитию цирроза печени. Онкогенный потенциал алкоголя может усиливаться вирусной инфекцией [33]. Наибольшее значение из микотоксинов имеет афлатоксин, вырабатываемый плесневым грибком *Aspergillus flavis* [40].

Воздействие афлатоксина, содержащегося в зараженных пищевых продуктах, распространено в большинстве стран Африки, в ряде регионов Китая и других стран Восточной Азии, где наблюдается заражение пищевого зерна грибом *Aspergillus fumigatus*. Показана способность афлатоксина В<sup>1</sup> индуцировать специфическую мутацию в кодоне 249 гена p53 [21].

Роль афлатоксина в генезе ГЦК отмечена только

у пациентов с предсуществующим хроническим гепатитом В [41]. Имеется мультифакторная взаимосвязь между афлатоксином и хроническим вирусным гепатитом В [1]. При болезни Вильсона и первичном билиарном циррозе ГЦК наблюдается также очень редко [42]. ГЦК – частая причина смерти больных с гемохроматозом [43], часто встречается при дефиците  $\alpha^1$ -антитрипсина [44], при гликогенозе типа 1 и поздней кожной порфирии, может быть осложнением массивной иммунодепрессивной терапии у больных с трансплантированной почкой.

Особым подтипов ГЦК является фиброламеллярная карцинома, встречающаяся у пациентов без цирроза печени или предшествующей вирусной инфекции. В странах Западного полушария она составляет около 15 % ГЦК [1].

Приведенные литературные данные указывают на многообразие этиологических факторов гепатоцеллюлярного рака, механизмах пато- и морфогенеза. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности и необходимости изучения данной проблемы.

#### Литература

1. Пасечников В.Д., Чуков С.З. // Российский журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. № 2. С. 30 – 37.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М., 1999.
3. Гранов А.М., Петровичев Н.Н. Первичный рак печени. Л., 1977.
4. Борисов А.Е. и др. Методы малоинвазивной хирургии в лечении первичного и метастатического рака печени: Учеб. пособие для врачей. Новгород, 1997.
5. Пашков Ю.В., Керимов П.А. // Детская хирургия. 2002. № 2. С. 6 – 10.
6. Ефимов Г.Е. Эпидемиология вирусных гепатитов В, С и гепатоцеллюлярного рака на территориях экологического риска: Автoref. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2000.
7. Непомнящая С.Л. Деартериализация и внутриорганская химиотерапия в лечении первичного и метастатического рака печени.: Автoref. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996.
8. Колесов А. Е., Журавлев В.А. Рак печени и прогноз для больных. СПб.; Киров, 2002.
9. Ohnishi S. et al. // Hepatology. 1986. Vol. 6. P. 440.
10. Истомина О.Ю. Морфогенез холангiocеллюлярного рака печени при сочетанном воздействии описторхов и диметилнитрозамина (экспериментальное исследование): Автoref. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 1995.
11. Athara Ò. et al. // Gastroenterology. 1996. Vol. 111. P. 455.
12. Bosch F. X., Ribes J., Borras J. // Semin. Liver Dis. 1999. Vol. 19. P. 271 – 286.
13. Grandio-Lemaire V. et al. // J. Hepatol. 1999. Vol. 31. P. 508 – 513.
14. Лопаткина Т.Н. и др. // Терапевтический архив. 2002. № 2. С. 44 – 46.
15. Takayama T. et al. // Lancet. 1990. Vol. 336. P. 1150.
16. Popper H. // Hepatol. 1988. Vol. 6. P. 229.
17. Ballardini G. et al. // Hepatol. 1994. Vol. 20. P. 218.
18. Beasley R.P. // Hepatol. 1982. Vol. 2. P. 215.
19. Sherlock S. et al. // Lancet. 1970. Vol. I. P. 1243.
20. Dunk A.A. et al. // Q. J. Med. 1987. Vol. 62. P. 109.
21. Dürre R., Caselmann W. H. // Langenbeck's Arch. Surg. 2000. Vol. 385. P. 154–161.
22. Немесова И.Г. // Бюллетень «НВБ» Дайджест. 2003. С. 3–7.
23. Toniuto P. et al. // Hepatol. 1998. Vol. 28. P. 550 – 555.
24. Feitelson M. Hepatitis B. // Clin. Microbiol. Rev. 1992. Vol. 5. P. 275.
25. Sherlock S. // Gut 1994. Vol. 35. P. 828.
26. Diamantis I.D. et al. // Hepatol. 1992. Vol. 15. P. 400.
27. Hsu H-C. et al. // Hepatol. 1994. Vol. 19. P. 122.
28. Meyer M. et al. // Hepatol. 1992. Vol. 15. P. 665.
29. Hsia C.C. et al. // Cancer. 1992. Vol. 70. P. 1049.
30. Кокина Н.И. и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998. № 2. С. 77 – 79.
31. Лобзин Ю.В. и др. Вирусные гепатиты. СПб., 2003.
32. Fattovich G. // International EASL Consensus Conference on Hepatitis B: Manuscripts. Geneva, 2002. P. 47–62.
33. Shiratori Y., Yoshida H., Omata M. // Gastroenterol. 2001. Vol. 36. P. 73 – 78.
34. Ray R.B. et al. // Virology. 1996. Vol. 226. P. 176–182.
35. Leung N.W.Y. et al. // Cancer. 1992. Vol. 70. P. 40.
36. Farinati F. et al. // Hepatol. 1992. Vol. 14. P. 183.
37. Simonetti R.G. et al. // Ann. Intern. Med. 1992. Vol. 116. P. 97.
38. Gerber M.A. et al. // Am. J. Pathol. 1992. Vol. 141. P. 1271.
39. Colombo M. et al. // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 325. P. 675.
40. Enwonwu C.O. // Lancet. 1984. Vol. I. P. 956.
41. Bruix J. et al. // Hepatol. 2001. Vol. 35. № 3. P. 421 – 430.
42. Wilkinson M.L., Portmann B., Williams R. // Gut. 1983. Vol. 24. P. 767.
43. Niederau C. et al. // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313. P. 1256.
44. Eriksson S., Carlson J., Velez R. // N. Engl. J. Med. 1986. Vol. 314. P. 736.