

УДК 616.36-002.2-06:616.36-004-06:616.36-006.6

Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи

Ю.А. Кучерявый¹, Н.Ю. Стукова², М.Л. Ахтаева³¹ ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития РФ² НУЗ Центральная клиническая больница им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», Москва³ ГБОУ ВПО «Чеченский государственный университет», г. Грозный

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития РФ.
Контактная информация: proped@mail.ru

Цель обзора. Проследить взаимосвязь между эпидемиологическими, этиологическими и патогенетическими факторами развития хронических гепатитов, цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), выдвинуть предположение о целесообразности патогенетического лечения диффузных заболеваний печени с целью профилактики ГЦК.

Основные положения. ГЦК во всем мире представляет собой одну из самых распространенных и быстро прогрессирующих форм рака с высокой смертностью. Эта опухоль наиболее часто развивается на фоне ЦП, особенно вирусной этиологии. Низкая эффективность современных методов лечения диктует необходимость реализации методов профилактики и активного скрининга, однако рациональность таких программ оценена только в регионах с чрезвычайно высокой заболеваемостью ГЦК и не может быть экстраполирована на весь мир, где подобные стандарты отсутствуют. Единогласие во всех регионах мира достигнуто в отношении методов первичной профилактики ГЦК: вакцинация против вируса гепатита В (HBV), одноразовый стерильный медицинский инструментарий, медпросвещение в обществе и т. д. Сложность применения современных противовирусных препаратов, далекая от 100% их эффективность, чрезвычайно высокая стоимость и другие факторы обращают внимание исследователей к методам патогенетической профилактики ГЦК путем стабилизации фиброгенеза в печени. Одним из наиболее изученных и эффективных средств с антифибротическим действием является урсодезоксихолевая кислота (препарат «Урсофальк»), длительное применение которой безопасно и способно значительно снизить риск развития ГЦК.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, эпидемиология, профилактика, урсодезоксихолевая кислота.

Chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma — links in one and the same chain

Yu.A. Kucheryavy, N.Yu. Stukova, M.L. Ahtayeva

The aim of review. To reveal interrelation between epidemiologic, etiological and pathogenic factors of development of chronic hepatitis, liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC), to assume expediency of pathogenic treatment of diffuse liver diseases for HCC prophylaxis.

Key points. The HCC is one of the most widespread and rapidly progressive form of cancer with high mortality all over the world. This tumor most often develop on a background of LC, especially — of viral etiology. Low efficacy of modern treatment methods calls for methods of prophylaxis and active screening diagnostics, however rationality of such programs is appreciated only in regions with extremely high HCC morbidity and cannot be generalized to the whole world where similar standards are absent. Primary pro-

phylaxis of HCC including vaccination against *hepatitis B virus* (HBV), utilization of disposable sterile medical instruments, health education of population, etc. is unanimously accepted in all regions of the world. The complexity of application of modern antiviral drugs, efficacy, that is far from 100%, extremely high cost and other facts draw attention of explorers to methods of pathogenic HCC prophylaxis by stabilization of liver fibrogenesis. One of the most investigated and effective agents with antifibrotic action is ursodeoxycholic acid (drug «Ursofalk») which long-term application is safe and is capable to decrease the risk of HCC significantly.

Key words: hepatocellular carcinoma, epidemiology, prophylaxis, ursodeoxycholic acid.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) во всем мире представляет собой одну из самых распространенных и быстро прогрессирующих форм рака с высокой смертностью [60]. Частота ГЦК достигает 95% среди всех эпителиальных (включая холангиоцеллюлярную карциному) и мезодермальных злокачественных новообразований печени [2]. На сегодняшний день эта первичная опухоль печени по частоте встречаемости занимает 5-е место среди всех злокачественных опухолей у человека и является 3-й по частоте причиной летальности среди всех злокачественных опухолей в мире (ежегодно в мире от ГЦК погибает более 1 250 000 человек) [15, 23, 32, 33, 50, 63].

Наибольшая заболеваемость ГЦК отмечена в Африке – до 100 случаев на 100 000 мужчин в год (в Европе в среднем 2–3 случая на 100 000 населения) [2]. Распространенность и заболеваемость существенно варьирует в разных регионах мира, что опре-

деляется в значительной степени реализацией факторов риска [60]. Отмечена четкая взаимосвязь между распространенностью хронических гепатитов В (ХГВ) и С (ХГС) и гепатоцеллюлярной карциномы (рис. 1) [16, 23, 49]. Отмечается совпадение регионов мира со сходной распространенностью ХГВ и ГЦК.

К причинам распространенности ГЦК в популяции скорее следует отнести увеличение числа больных циррозом печени и особенно страдающих вирусными гепатитами В и С (табл. 1, 2) [2, 5], поскольку вне зависимости от инфицированности в отсутствие тяжелого фиброза печени ГЦК возникает крайне редко. В этой связи понятны причины доминирования в течение длительного времени точки зрения, что вне зависимости от этиологии диффузного заболевания печени (вирусный, токсический гепатит или неалкогольный стеатогепатит) риск развития ГЦК напрямую зависит от степени фиброза печени [43]. Действительно, цирроз печени

имеет место у 80–90% пациентов с ГЦК и рассматривается, таким образом, как наиболее важный независимый фактор риска ГЦК [40].

При этом, как видно из табл. 2, алкогольные поражения печени играют существенно меньшую роль в развитии ГЦК, чем вирусные гепатиты. Данный факт хорошо изучен в недавнем крупном европейском когортном исследовании, авторы которого наблюдали 8482 больных токсическим циррозом печени в течение 12 лет. Только у 2% больных развилась ГЦК, 5-летний кумулятивный риск развития ГЦК составил всего 1,0% (95% доверительный интервал 0,8–1,3%). Несмотря на высокую 5-летнюю кумулятивную летальность в пределах 43,7% (доверительный интервал 42,6–44,7%), только 1,8% всех летальных случаев были обусловлены ГЦК [21].

Действительно, частота ГЦК у больных, злоупотребляющих алкоголем, относительно невысока и значительно меньше частоты дру-

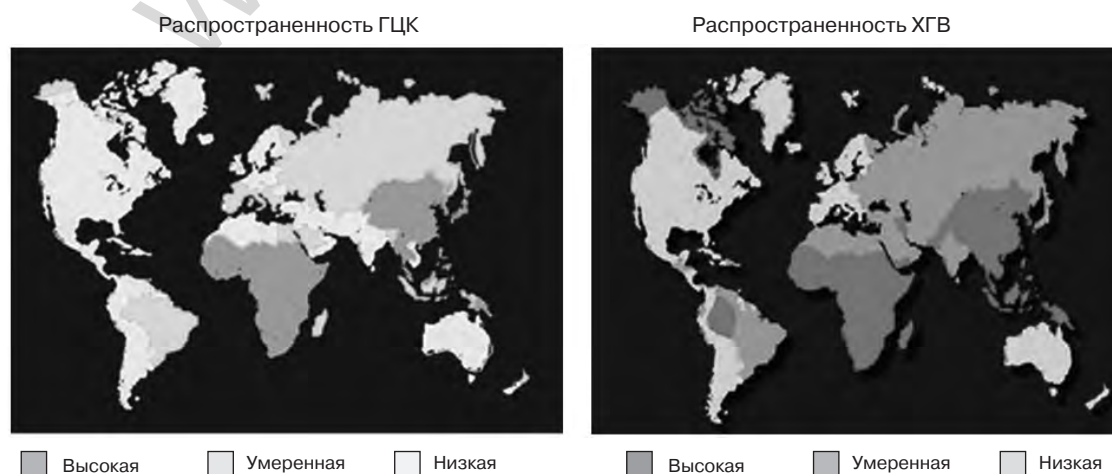


Рис. 1. Распространенность ГЦК и ХГВ в мире (М.С. Kew, 2010 [23])

Таблица 1. Частота развития ГЦК у больных циррозом печени (G. Fattovich и соавт., 1998 [12])

Автор	Страна	Этиология цирроза	Класс по Child–Pugh	No	ГЦК, %/год
Fattovich	Италия	HCV	A	384	1,4
Colombo	Италия	Разная	A, B	447	2,6
Tsukuma	Япония	Разная	A, B, C	240	4,2
Zoli	Италия	Разная	A, B, C	164	5,0
Pateron	Франция	Разная	A, B	185	5,8
Nishiguchi	Япония	HCV	A	45	6,9

Таблица 2. Риск развития ГЦК при различных этиологических факторах диффузных заболеваний печени (J.A. Davila и соавт., 2004 [10])

Факторы риска	Относительный риск (доверительный интервал)
HCV	2,26 (1,79–2,86)
HBV	1,67 (1,22–2,28)
Алкоголь	1,16 (0,95–1,42)
Криптогенный	0,84 (0,68–1,03)

гих злокачественных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (пищевод и желудок) и поджелудочной железы [39]. До сих пор отсутствуют точные данные о конкретной суточной дозе и длительности приема алкогольсодержащих напитков, однако, ряд экспертов высказывают мнение, что алкоголь является фактором риска развития ГЦК в случае употребления 50–75 г и более чистого этанола в сутки. Необходимо отметить, что прямой канцерогенный эффект этанола и его метаболитов на паренхиму печени не доказан, повышение риска ГЦК реализуется через прогрессирующий некроз/фиброз паренхимы печени на фоне повторных атак острого алкогольного гепатита. Рассматриваются и другие гипотезы реализации влияния алкоголя на риск развития ГЦК, включающие генетические, наследственные и биохимические механизмы [7, 18, 30, 37, 55, 61].

Не так давно и *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) стали рассматривать в качестве заболевания с высоким риском трансформации в цирроз печени (развивается у каждого 5-го больного НАСГ [7,55]) и, возможно, развития ГЦК [37,61].

У больных первичным билиарным циррозом печени риск развития ГЦК относительно невысок и колеблется в пределах 0,7–3,8% [24].

Афлатоксин, вероятно, является одним из главных факторов, определяющих высокую заболеваемость ГЦК в определенных регионах мира. В некоторых странах Африки и Азии этот токсин считают ключевым фактором риска ГЦК [60]. Афлатоксины – группа приблизительно из 20 грибковых метаболитов (микотоксинов), главными из которых считают В1, В2, G1 и G2. Среди них токсин В1 – самое сильное на сегодняшний день естественное химическое канцерогенное вещество, инициирующее развитие ГЦК [30]. Афлатоксины продуцируются плесневым грибом *Aspergillus flavus*, который растет на неправильно хранящихся продуктах (кукуруза, рис, арахис). Канцерогенное действие афлатоксина реализуется путем развития мутаций гена p53, изменения в структуре которого регистрируются более чем в половине всех опухолей человека. Мутации гена p53 в третьей позиции кодона 249 с трансверзией GC–TA определяют дисфункцию кодируемого им белка,

известного как транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл. Сочетание эффектов афлатоксина с персистенцией *вируса гепатита В* (HBV) и/или *вируса гепатита С* (HCV) значительно увеличивает риск развития ГЦК [60].

Итак, ХГВ и ХГС на сегодняшний день являются наиболее значимым фактором риска как цирроза печени, так и развивающейся на его фоне ГЦК. Уже достаточно давно Международное агентство по изучению рака в Лионе (1994 г.) официально зарегистрировало вирус гепатита В как канцерогенный для людей фактор. Доказано, что вирус гепатита В интегрируется в геном человека (ДНК гепатоцита) и таким образом участвует в печеночном канцерогенезе. Также установлено, что в разных странах у больных ГЦК антитела к HCV обнаруживаются с частотой 20–75%. Риск развития ГЦК у инфицированных HCV повышен, по разным данным, в 2,5–12 раз по сравнению со здоровыми людьми [2].

Более 80% случаев ГЦК в мире регистрируется в странах Африки и Азии, при этом среди причин развития этого заболевания доминирует ХГВ, на роль которого приписывают от 40 до 90% случаев ГЦК [17, 63]. Более половины новых случаев ГЦК (примерно 55% относительно заболеваемости в мире) регистрируется в Китае, что также связывается с высокой распространенностью ХГВ, достигающей 120 млн человек (3-е место по распространенности ХГВ в мире) [13, 29].

В Сингапуре, Японии, Австралии и Новой Зеландии заболеваемость

ГЦК исключительно связана с распространенностью ХГС [47, 59, 64]. В США и Западной Европе, где заболеваемость ГЦК относительно невысокая, в качестве причин ее развития также предполагают преимущественно ХГС [60]. Например, в Испании 56,1% случаев ГЦК обусловлены ХГС [35], а в США в настоящее время насчитывается около 3 млн больных ХГС, 0,5–5% из которых ежегодно заболевают ГЦК [13]. Недавно специально спланированными исследованиями в США показана четкая зависимость между низким социально-экономическим статусом населения и высоким риском развития ГЦК [51].

В Европе частота ХГС может быть связана с широкомасштабной вакцинацией детей в 40–50-е годы XX века, возможной неадекватной стерилизацией медицинского инструментария и недоступности одноразовых игл и шприцев вплоть до середины 1970-х гг. Таким образом, все инфицированные в тот период времени характеризуются на сегодняшний день длительным (более 30–40 лет) периодом персистирования вируса, что определяет высокий риск развития цирроза печени и ГЦК [52].

Среди африканских стран исключительно в Египте главной причиной развития ГЦК считают также ХГС, что определенно связано с наиболее высокой распространенностью ХГС в этой популяции, достигающей 24%. Что удивительно, еще 10–15 лет назад до 50% доноров в крупных городах Египта были позитивны по анти-HCV [42].

Следует сказать несколько слов и о ситуации в Монголии, поскольку распространенность и ХГВ, и ХГС среди жителей этой страны весьма высока – 11,8 и 15,0% соответственно. При этом 40 и 39% всех циррозов печени обусловлены влиянием HBV и HCV, а 20% – коинфекцией. Более 90% случаев ГЦК возникают именно у больных циррозом печени вирусной этиологии [20].

За период с 1993 по 2002 г. в мире отмечен почти двукратный

рост заболеваемости ГЦК [15], а за последние 30 лет заболеваемость увеличилась более чем в 3 раза (рис. 2) [40]. Большинство экспертов, занимающихся этой проблемой, прогнозируют дальнейший рост заболеваемости ГЦК в ближайшие десятилетия. Единственной страной, сообщавшей на сегодняшний день о снижении заболеваемости ГЦК, является Таиланд [62].

У мужчин ГЦК встречается чаще, чем у женщин [3], причем данная тенденция в гендерных отличиях наблюдается во всех странах мира [60]. Варьирует только пропорция соотношения мужчины/женщины с максимальным преобладанием мужчин в экономически развитых странах, что составляет определенный контраст со странами развивающимися [25, 35, 40, 50, 62]: Испания – 2,4:1; Швейцария – 4:1; Италия и Франция – 5:1; Австралия 3,6:1; Китай – 3:1; Гамбия – 2,8:1; Зимбабве – 2,4:1; Таиланд – 2:1.

Интересные наблюдения отмечены в Японии, где соотношение заболевших мужчин и женщин в середине 1980-х гг. соответствовало показателям развитых стран – 4,5 со снижением до 2,5 к началу 2000 годов [59].

Причины гендерных отличий до сих пор точно не определены, хотя предполагается значение ряда факторов – более частое инфицирование гепатотропными вирусами, курение и злоупотребление алкоголем, а также чаще встречающаяся избыточная масса тела. Кроме того, отмечена корреляционная

связь между уровнем тестостерона и частотой ГЦК, где предполагается роль половых гормонов в канцерогенезе этой опухоли. В то же время значимость экспрессии интерлейкина-6 в патогенезе ГЦК, не имеющей гендерных вариаций, напротив, разрушает вышеуказанную стройность рассуждений [33, 40, 50].

В последние годы, благодаря программам активного наблюдения групп риска, увеличивается частота выявления ГЦК на ранних стадиях. Недавно стали доступны результаты крупного исследования в Японии, целью которого было создание модели скрининга ГЦК. Наблюдая более чем за 17 000 пациентов, авторы путем учета различных факторов риска ГЦК (возраст, пол, употребление алкоголя, индекс массы тела, сахарный диабет, особенности питания, ХГВ и ХГС) создали высокочувствительную систему оценки рисков. Оказалось, что кумуляция большинства факторов риска гарантирует развитие ГЦК в течение 10 лет у 90% больных; наличие 1 фактора риска уменьшает риск до 0,1% [34]. Следует отметить, что данная шкала разработана в Японии, и ее применение в неизменном виде в других регионах может иметь иную результативность.

ГЦК возникает из гепатоцеллюлярных клеток паренхимы печени (первичный печеночно-клеточный рак печени). Опухольоизмененные клетки по морфологии могут напоминать нормальные гепатоциты. Опухоль может расти в виде солитарного или множественных узлов (мульт

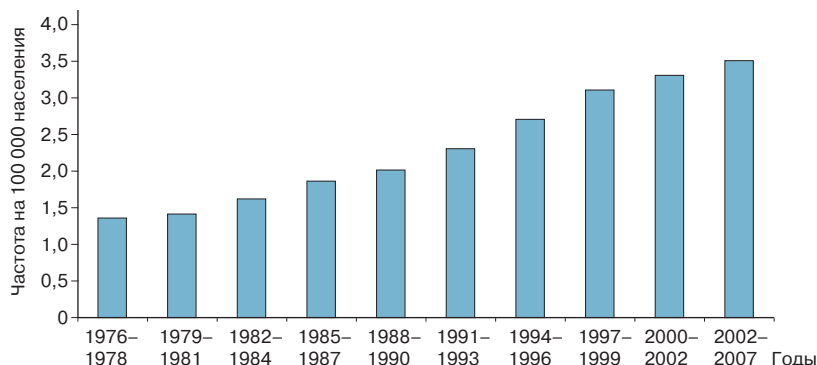


Рис. 2. Распространенность ГЦК в США за 1976–2007 гг. Сводные данные [3]

тицентрический рост). Поскольку ГЦК чаще всего возникает на фоне хронических заболеваний печени, прежде всего цирроза, то в подобных случаях возникновению ГЦК обычно предшествует образование гепатоцеллюлярных аденом, которые могут давать начало злокачественным новообразованиям [2].

Для ГЦК характерен местный инвазивный рост, особенно часто опухоль прорастает в сосуды печени и диафрагму. От 50 до 80% ГЦК могут метастазировать в другие органы, прежде всего легкие (до 45% случаев), семенники, костный мозг, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь и поджелудочную железу [26].

После первых попыток морфологов Европы [4] и Японии [22] классифицировать ГЦК наиболее известная морфологическая классификация ГЦК была предложена только в 1979 г. [41]. Она включает:

- трабекулярный тип (синусоидальный);
- псевдогlandулярный тип (ацинарный);
- солидный тип;
- скirrosный тип (диффузный, формирование опухолевого цирроза);
- клеточные и другие варианты:
 - светлоклеточный,
 - гигантоклеточный,
 - с гиалиновыми цитоплазматическими включениями;
- фиброламеллярная карцинома.

Спектр клинических признаков ГЦК варьирует между двумя крайними клиническими формами болезни: от бессимптомного течения заболевания до развернутой картины печеночной недостаточности. Обычно опухоли малого размера протекают без клинических симптомов. Появление первых признаков ГЦК часто соответствует поздним стадиям. У пациентов с ранее диагностированным циррозом печени появление ГЦК может быть заподозрено по внезапному усилению признаков печеночной недостаточности.

Диагностика ГЦК включает 3 составляющие:

- определение возможности развития (оценка факторов риска);
- предположение о наличии ГЦК (неинвазивная диагностика);
- установление окончательного диагноза (убедительная совокупность фактов или гистология).

Таким образом, для установления диагноза важно выполнить следующее.

1. Полный сбор анамнеза, выявление факторов риска (наличие HBsAg и/или анти-HCV, цирроз печени любой этиологии, мужской пол).

2. Полный физикальный осмотр (выявление признаков печеночной недостаточности).

3. Первичная лабораторная диагностика:

- клинический анализ крови;
- биохимический анализ: общий белок, альбумин, общий билирубин и его фракции, трансаминазы, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, глюкоза, холестерин, электролиты крови, мочевины, креатинин;
- развернутая коагулограмма;
- серологическое определение уровня α -фетопротейна (АФП) – наиболее распространенного диагностического маркера ГЦК. Повышенный результат анализа АФП (норма 0–10 нг/мл) считается диагностически поло-

жительным критерием (например, выше 400 нг/мл). Однако, если показатель уровня АФП в пределах допустимых значений или ниже определенной нормы, это не исключает наличия ГЦК, так как до 40% первичных карцином печени не вырабатывают АФП. Нужно помнить, что транзиторное умеренное повышение уровня АФП наблюдается у больных с активным циррозом печени (2–3 нормы, редко до 10 норм), острым и хроническим гепатитом. При этом группы риска развития ГЦК по уровню АФП при циррозе формируются при стойком увеличении АФП выше 20 нг/мл и преходящих пиковых подъемах АФП более 100 нг/мл.

4. Ультразвуковое исследование печени (УЗИ) и уточняющие методики визуализации. УЗИ характеризуется достаточно высокими для скрининговой методики чувствительностью и специфичностью, что нашло свое отражение в разработанных методиках скрининга в группах риска (рис. 3). При обнаружении опухоли в ходе УЗИ и/или повышении уровня АФП, для подтверждения диагноза требуется проведение компьютерной томографии (КТ) с контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ), ангиографии (для уточнения локализации и определения операбельности по

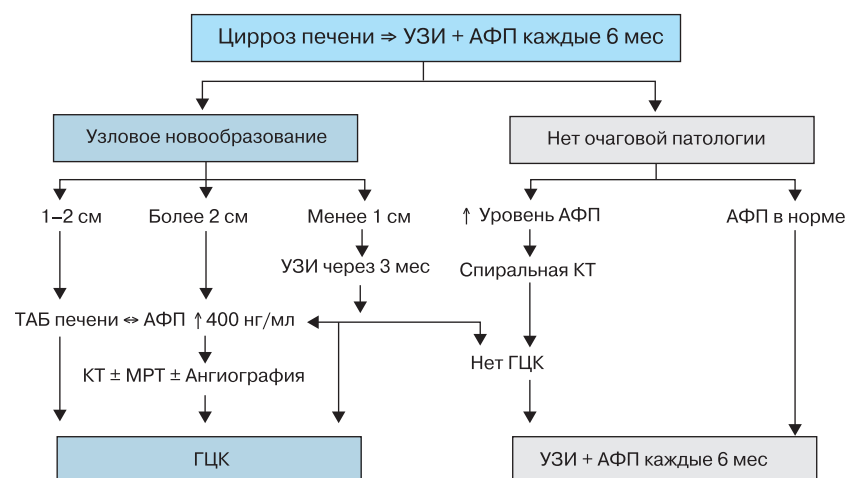


Рис. 3. Скрининг ГЦК. Врачебная тактика [11]

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия, АФП – α -фетопротейн, КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография.

изменению сосудистого рисунка в опухолевом узле), биопсии печени.

Лечение ГЦК

1. Хирургическое лечение (резекция печени) – у больных без цирроза печени может быть методом выбора. 5-летняя выживаемость, по данным разных авторов, составляет 30–50%. У больных ГЦК и циррозом необходим тщательный отбор кандидатов на резекцию с учетом стадии болезни, факторов риска, функциональных резервов печени. Частота рецидивов ГЦК в течение 5 лет после резекции около 70%.

2. Трансплантация печени – метод выбора у больных без цирроза печени с мелкими многоочаговыми опухолями и с выраженными нарушениями функции печени.

У больных ГЦК и циррозом печени класса А по Child–Pugh, в отсутствие клинически значимой портальной гипертензии и при уровне билирубина в сыворотке крови менее 1 мг/дл.

3. Чрескожная деструкция опухоли этанолом или радиочастотная – при опухолях менее 3 см в диаметре и невозможности провести резекцию печени. Положительные результаты зависят от размера опухоли и колеблются в пределах 50–80%.

4. Химиоэмболизация применяется при неоперабельной ГЦК. Используется липиодол и доксорубицин, митомидин, цисплатин. Частичный ответ у 15–55% больных. У больных с декомпенсацией функции печени метод не пригоден, высок риск развития тяжелых осложнений.

5. Системная химиотерапия – не увеличивает выживаемость, частично эффективны доксорубицин (около 10% больных дают ответ на лечение) и цисплатин. В целом не рекомендуется.

6. Молекулярные методы. Сорафениб (МНН – Sorafenib) – таргетный препарат представляет собой мультикиназный ингибитор, прицельно действующий как на

клетки опухоли, так и на ее сосудистую сеть. Он не только непосредственно блокирует клеточную пролиферацию, но и нарушает процессы ангиогенеза, что препятствует росту новообразования и его метастазов, приводит к регрессированию опухолевого очага. Сорафениб, помимо эффективности даже при запущенных формах рака, обладает двумя неоспоримыми преимуществами перед стандартной химиотерапией: существенно меньшей токсичностью (что позволяет проводить длительную терапию) и удобством использования (выпускается в таблетках, поэтому легко применяется больным самостоятельно). Препарат одобрен FDA для лечения больных на поздних стадиях ГЦК, однако требуется дальнейшее изучение по использованию его в качестве адъювантной терапии после радикальных методов лечения.

Стратегия предотвращения

Уменьшить заболеваемость ГЦК и увеличить выживаемость больных можно только применяя следующие методы профилактики:

- вакцинация (HBV);
- этиотропное лечение фоновых заболеваний печени (противовирусная терапия больных с HCV и HBV);
- патогенетическое лечение фоновых заболеваний печени при невозможности/неэффективности этиотропного лечения (лица, не ответившие на противовирусное лечение или имеющие противопоказания, НАСГ, криптогенные циррозы и т. д.);
- активный скрининг в группах риска.

Поскольку, как было указано выше, в 80–90% случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени [40], стабилизация или регрессия фиброза в печени может стать стратегией превенции у лиц с невозможным или неэффективным этиотропным лечением.

Наиболее сложная ситуация, подчеркивающая актуальность

такой тактики, отмечается у больных ХГС с тяжелым фиброзом (циррозом) печени. Как известно, у больных циррозом печени эффективность стандартной противовирусной терапии ХГС (пегинтерферон в сочетании с рибавирином), оцениваемой по достижению *устойчивого вирусологического ответа* (УВО), ниже, составляя, по данным разных авторов, от 25 до 40%, особенно при наличии 1-го генотипа HCV [31]. Применение нового класса противовирусных препаратов, непосредственно воздействующих на вирус, – селективных ингибиторов сериновой протеазы NS3/4A HCV (боцепревир и телапревир), – позволило значительно повысить частоту достижения УВО. Однако даже при применении этой схемы лечения частота достижения УВО не превышает 62% [6]. Следует отметить, что в России на данный момент ни один из указанных новых препаратов не зарегистрирован. Соответственно, закономерным является вопрос о выборе тактики ведения больных циррозом печени, обусловленным вирусом гепатита С, не ответившим на противовирусную терапию. Результаты исследований показывают, что эффективность повторных курсов противовирусной терапии у таких пациентов низкая, и ввиду высокой стоимости лечения она не всегда доступна.

Замедление прогрессирования любого цирроза печени в качестве меры предотвращения ГЦК теоретически может быть достигнуто при помощи средств, обладающих «антифибротическим» эффектом, одним из которых является *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК, препарат «Урсофальк»). Считается, что антифибротический эффект препаратов УДХК может быть обусловлен ее противовоспалительной активностью. Последняя, в свою очередь, определяется уменьшением цитотоксичности гидрофобных желчных кислот, стимуляцией гепатобилиарной секреции, снижением продукции провоспалительных

цитокинов, в том числе за счет связывания с рецепторами к глюкокортикоидам [19, 36, 56]. Интерес применения препаратов УДХК у больных циррозом печени определяется и антиапоптотическим действием УДХК, благодаря способности предохранять митохондрии от повреждения, снижать окислительный стресс и подавлять токсиндуцированный апоптоз [48].

Эффективность УДХК доказана у больных первичным билиарным циррозом печени результатами метаанализов рандомизированных контролируемых исследований [53, 54]. В то же время данные о возможности использования с целью замедления прогрессирования болезни препаратов на основе УДХК у пациентов с циррозом, обусловленным НСВ, относительно малочисленны. Всего опубликовано чуть более десятка рандомизированных исследований [44, 48, 57] и 1 метаанализ [8], результаты которых свидетельствуют о способности УДХК достоверно уменьшать выраженность цитолиза, холестаза и индекс Кноделя у больных ХГС [8, 48]. Для нас сегодня наиболее важно то, что есть убедительные доказательства способности УДХК увеличивать продолжительность жизни больных циррозом печени, в том числе и за счет достоверного снижения риска развития ГЦК [57].

Первые экспериментальные исследования показали, что УДХК не оказывает никакого влияния на пролиферацию нормальных гепатоцитов, вызывая при этом выраженное ингибирование пролиферации клеток ГЦК путем индукции апоптоза [46]. Спустя несколько лет в экспериментальной модели ГЦК данный факт был блестяще доказан К. Оуата и соавт. [45]. Последовавшее вслед за этим первое клиническое исследование по профилактике ГЦК у больных ХГС [57] показало беспрецедентную эффективность УДХК в профилактике ГЦК – 5-летняя заболеваемость ГЦК среди лиц, принимавших УДХК, составила 17,9%

против 39,1% среди лиц, не получавших патогенетического лечения ($p=0,025$).

Последовавшие экспериментальные [9, 28, 59], наблюдательные [14] и клинические исследования [24, 27] подтвердили негативное влияние УДХК на опухолевую ткань. Что весьма интересно, применение УДХК видоизменяет действие химиопрепаратов (цисплатин) на опухолевую ткань, в результате чего уменьшается количество некрозов клеток ГЦК и увеличивается число клеток, погибших путем УДХК-индуцированного апоптоза [27]. Вероятно, данный факт может объясняться выраженным противовоспалительным и антиоксидантным действием УДХК (авторами отмечено достоверное снижение экспрессии реактивных форм кислорода при ее использовании), а также активацией р53-зависимого каспазного пути [27]. Последняя работа в этой области демонстрирует способность УДХК вызывать также и экспрессию гена-супрессора роста ГЦК (DLC-1; deleted in liver cancer) [9].

Важнейшие результаты были получены в недавнем европейском мультицентровом исследовании, в рамках которого наблюдалось 375 больных первичным билиарным циррозом в течение 9,7 года. Частота ГЦК в общей выборке составила всего 0,2%. Однако наиболее важным фактором, значимо понижающим риск развития ГЦК, оказалась длительная тера-

пия УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут ($p<0,001$). У больных первичным билиарным циррозом, не получавших терапию УДХК ввиду ее неэффективности (отсутствие снижения билирубина), частота ГЦК составила 9% в течение 10 лет и 20% в течение 15 лет. Это существенно выше приведенных ранее 0,2 и 0,7–3,8% [24], что ярко демонстрирует способность УДХК снижать риск ГЦК при длительном применении. Учитывая вышеизложенное, длительный прием УДХК больными циррозом печени, особенно вирусной этиологии, эффективен в отношении контроля маркеров цитолиза и холестаза, снижения риска ГЦК, и что особенно актуально – безопасен.

Длительная монотерапия УДХК является и тактикой выбора при лечении больных ХГС, не ответивших на стандартную противовирусную терапию, что доказано результатами нашей работы (рис. 4) [1]. У больных, получавших длительную терапию УДХК ($58,2\pm 6,7$ нед, суточная доза $14,7\pm 1,5$ мг/кг), не отмечено достоверного увеличения эхоплотности печени, по данным ультразвуковой эластометрии. В то же время, у лиц, не получавших патогенетическое лечение, отмечена достоверная прогрессия выраженности фиброза печени, что позволяет рассматривать таких больных как группу риска по ГЦК.

Механизмы стабилизации фиброза печени при длительной терапии УДХК не совсем понятны.

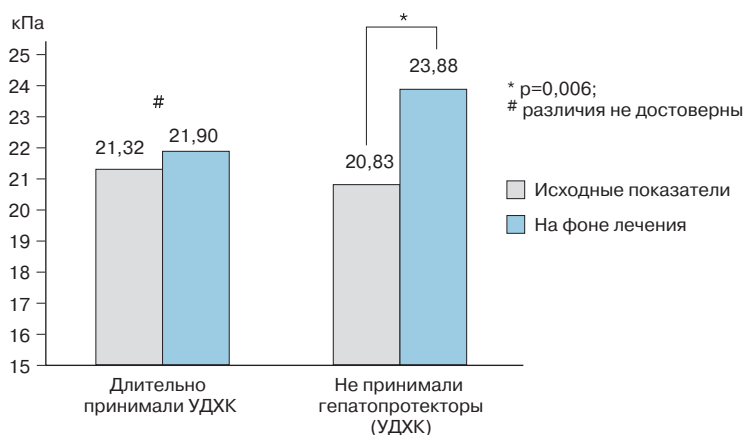


Рис. 4. Результаты ультразвуковой эластографии печени у больных ХГС [1]

В работе К. Nakamura к соавт. была показана возможность иммуномодулирующих эффектов УДХК у пациентов с наличием аутоиммунного перекреста при ХГС (ассоциировавшегося с наличием гипергаммаглобулинемии, аутоантител AMA и ANA) [38]. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что УДХК может уменьшать NF-κB-зависимую транскрипцию, связываясь с рецепторами к глюкокортикоидам [36], и уменьшать синтез цитокининдуцированной фосфолипазы A2 [19, 56], что может усиливать антифибротические эффекты препарата за счет уменьшения активности воспаления *in vivo* [44]. Аналогично холеретическое действие, влияние на структуру желчных кислот в мелких желчных протоках, антиапоптотический эффект препарата, уже отмечавшиеся ранее, могут способствовать выравниванию процессов фиброгенеза и фибролиза, и, вероятно, восстановлению структуры органа в условиях персистенции этиологического фактора.

Оптимальным и наиболее изученным лекарственным препаратом УДХК является Урсофальк, который производится в Германии с 1979 г. и применяется в большинстве стран Евросоюза в трех лекарственных формах – капсулы, таблетки и суспензия. Другие лекарственные средства, содержащие УДХК, могут иметь различия как по эффективности действия, так и по побочным реакциям. Урсофальк является референтным (эталонным) препаратом УДХК в Евросоюзе. Это значит, что все другие препараты УДХК для регистрации в Евросоюзе должны предоставить данные о полной фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку.

Заключение

Гепатоцеллюлярная карцинома наиболее часто развивается на фоне цирроза печени, особенно вирусной этиологии. Агрессивность течения опухоли, высокая летальность, низкая эффективность современных методов лечения диктуют необходимость реализации мето-

дов профилактики и активного скрининга. Однако рациональность таких программ оценена только в регионах с чрезвычайно высокой заболеваемостью ГЦК и не может быть экстраполирована на весь мир, где подобные стандарты отсутствуют. Единогласие во всех регионах мира достигнуто в отношении методов первичной профилактики ГЦК – вакцинация против HBV, одноразовый стерильный медицинский инструментарий, медпросвещение в обществе. Сложность применения, далекая от 100% эффективность, чрезвычайно высокая стоимость современных противовирусных препаратов и другие факторы обращают внимание исследователей к методам патогенетической профилактики ГЦК путем стабилизации фиброгенеза в печени. Одним из наиболее изученных и эффективных средств с антифибротическим действием является УДХК (Урсофальк), длительное применение которой безопасно и способно снизить риск развития ГЦК, продлив жизнь больных.

Список литературы

1. Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с 1b генотипом HCV-инфекции, не ответивших на стандартное противовирусное лечение // Лечебное дело. – 2012 (в печати).
2. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С., Стукова Н.Ю. Гепатоцеллюлярная карцинома: взгляд врача общей практики // Consilium medicum. – 2011. – № 1 (Прил. Гастроэнтерология). – С. 38–41.
3. Ahn J., Flamm S.L. Hepatocellular Carcinoma // Dis. Month. – 2004. – Vol. 50(10). – P. 556–573.
4. Bourgeon R., Richelme H., Isman H. Primary cancers of the liver (P.C.L.). Basis for therapeutic indications. Results. Classification // J. Chir. (Paris). – 1972. – Vol. 104(4). – P. 265–277.
5. Bruix J., Boix L., Sala M., Llovet J.M. Focus on hepatocellular carcinoma // Cancer Cell. – 2004. – Vol. 5(3). – P. 215–219.
6. Castera L., Vergniol J., Foucher J. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128. – P. 343–350.
7. Chagas A.L., Kikuchi L.O.O., Oliveira C.P.M.S. et al. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2009. – Vol. 42(10). – P. 958–962.
8. Chen W., Liu J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 4. – CD003181.
9. Chung G.E., Yoon J.H., Lee J.H. et al. Ursodeoxycholic acid-induced inhibition of DLC1 protein degradation leads to suppression of hepatocellular carcinoma cell growth // Oncol. Rep. – 2011. – Vol. 25(6). – P. 1739–1746.
10. Davila J.A., Morgan R.O., Shaib Y. et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127(5). – P. 1372–1380.
11. El-Serag H.B., Marrero J.A., Rudolph L., Reddy K.R. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 134(6). – P. 1752–1763.
12. Fattovich G. Progression of hepatitis B and C to hepatocellular carcinoma in Western countries // Hepatogastroenterology. – 1998. – Vol. 45, suppl. 3. – P. 1206–1213.
13. Ferenci P., Fried M., Labrecque D. et al. World gastroenterology organization guideline. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective // J. Gastrointest. Liv. Dis. – 2010. – Vol. 19(3). – P. 311–317.
14. Fukumori K., Yano Y., Kuwaki K. et al. A case of chronic hepatitis C virus-related advanced hepatocellular carcinoma surviving more than 8 years // Nihon Shokakibyo Gakkai. Zasshi. – 2007. – Vol. 104(8). – P. 1225–1230.
15. Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B. et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis // Wld J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (27). – P. 4300–4308.
16. Hadziyannis S.J. Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African countries // Hepatology – 2011. – Vol. 55(1). – P. 183–191.
17. Hainaut P., Boyle P. Curbing the liver cancer epidemic in Africa // The Lancet. – 2008. – Vol. 371(9610). – P. 367–368.
18. Hassan M.M., Kaseb A.O. Epidemiology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. – In Hepatocellular Carcinoma, K.M. McMasters and J.N. Vauthey, Eds., chapter 1, pp. 1–19. – Springer Science+Business Media, LLC, 2011.
19. Ikegami T., Matsuzaki Y., Fukushima S. et al. Suppressive effect of ursodeoxycholic acid on type IIA phospholipase A2 expression in HepG2 cells // Hepatology – 2005. – Vol. 41. – P. 896–905.
20. Jazag A., Puntsgadulam N., Chinburen J. Status quo of chronic liver

diseases, including hepatocellular carcinoma, in Mongolia // *Korean J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 27(2). – P. 121–127.

21. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K. et al. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156(12). – P. 841–847.

22. Kasai M., Watanabe I. Histologic classification of liver-cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. A study of 70 cases collected in Japan // *Cancer.* – 1970. – Vol. 25(3). – P. 551–563.

23. Kew M.C. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma // *Path. Biol.* – 2010. – Vol. 58(4). – P. 273–277.

24. Kuiper E.M., Hansen B.E., Adang R.P. et al. Dutch PBC Study Group. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding to ursodeoxycholic acid // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 22(12). – P. 1495–1502.

25. Law M.G., Roberts S.K., Dore G.J., Kaldor J.M. Primary hepatocellular carcinoma in Australia, 1978–1997: increasing incidence and mortality // *Med. J. Aust.* – 2000. – Vol. 173(8). – P. 403–405.

26. Lee H.S. Management of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastasis // *Dig Dis.* – 2011. – Vol. 29(3). – P. 333–338.

27. Lim S.C., Choi J.E., Kang H.S., Han S.I. Ursodeoxycholic acid switches oxaliplatin-induced necrosis to apoptosis by inhibiting reactive oxygen species production and activating p53-caspase 8 pathway in HepG2 hepatocellular carcinoma // *Int. J. Cancer.* – 2010. – Vol. 126(7). – P. 1582–1595.

28. Liu H., Qin C.Y., Han G.Q. et al. Mechanism of apoptotic effects induced selectively by ursodeoxycholic acid on human hepatoma cell lines // *Wld J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13(11). – P. 1652–1658.

29. Liu J., Fan D. Hepatitis B in China // *Lancet.* – 2007. – Vol. 369(9573). – P. 1582–1583.

30. Liu Y., Wu F. Global burden of Aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment // *Environ Health Perspect.* – 2010. – Vol. 118(6). – P. 818–824.

31. Manns M.P., Wedemeyer H., Cornberg M. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 1350–1359.

32. Mazzanti R., Gramantieri L., Bolondi L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects // *Mol. Asp. Med.* – 2008. – Vol. 29(1–2). – P. 130–143.

33. McGlynn K.A., London W.T. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma // *Best. Pract. Res.* – 2005. – Vol. 19(1). – P. 3–23.

34. Michikawa T., Inoue M., Sawada N. et al. For the Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma in middle-aged Japanese: The Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II // *Prev. Med.* – 2012. – Vol. 55(2). – P. 137–143.

35. Miquel M., Sopena J., Vergara M. et al. Factors related to survival in hepatocellular

carcinoma in the geographic area of Sabadell (Catalonia, Spain) // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2012. – Vol. 104(5). – P. 242–247.

36. Miura T., Ouchida R., Yoshikawa N. et al. Functional modulation of the glucocorticoid receptor and suppression of NF-kappaB-dependent transcription by ursodeoxycholic acid // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 47371–47378.

37. Mori, Yamasaki T., Sakaida I. et al. Hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126(4). – P. 391–396.

38. Morozov S.V., Trufanova Y.M., Isakov V.A. The reproducibility of transient elastography in patients with chronic liver diseases // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134(4). – A 310.

39. Nalpas B., Pol S., Th'epot V. et al. Hepatocellular carcinoma in alcoholics // *Alcohol.* – 1995. – Vol. 12(2). – P. 117–120.

40. Nordenstedt H., White D.L., El-Serag H.B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma // *Dig/ Liver/ Dis.* – 2010. – Vol. 42(3). – P. 206–214.

41. Okuda K., Kubo Y. Clinical types of hepatocellular carcinoma and correlation between liver pathology and clinical manifestations // *Kurume Med. J.* – 1979. – Vol. 26(3). – P. 247–260.

42. Okuda K. Hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32(1). – P. 225–231.

43. Okuda H. Hepatocellular carcinoma development in cirrhosis // *Best. Pract. Res.* – 2007. – Vol. 21(1). – P. 161–173.

44. Omata M., Yoshida H., Toyota J. et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C // *Gut.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1747–1753.

45. Oyama K., Shiota G., Ito H. et al. Reduction of hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats // *Carcinogenesis.* – 2002. – Vol. 23(5). – P. 885–892.

46. Park Y.H., Kim J.A., Baek J.H. et al. Induction of apoptosis in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells by a novel derivative of ursodeoxycholic acid (UDCA) // *Arch. Pharm. Res.* – 1997. – Vol. 20(1). – P. 29–33.

47. Poon D., Anderson B.O., Chen L.T. et al. Management of hepatocellular carcinoma in Asia: consensus statement from the Asian Oncology Summit 2009 // *Lancet Oncology.* – 2009. – Vol. 10(11). – P. 1111–1118.

48. Puoti C., Magrini A., Filippi T. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1995. – Vol. 7(2). – P. 151–154.

49. Schutte K., Bornschein J., Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors // *Dig. Dis.* – 2009. – Vol. 27(2). – P. 80–92.

50. Shariff M.I.F., Cox I.J., Goma A.I. et al. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics // *Exp. Rev. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 3(4). – P. 353–367.

51. Shebl F.M., Capo-Ramos D.E., Graubard B.I. et al. Socioeconomic status and hepatocellular carcinoma in the United

States // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 (в печати)

52. Sherman M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // *Oncology.* – 2010. – Vol. 78(1). – P. 7–10.

53. Shi J., Wu C., Lin Y. et al. Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101(7). – P. 1529–1538.

54. Simko V., Michael S., Prego V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease: a meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 1994. – Vol. 89(3). – P. 392–398.

55. Takuma Y., Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review // *Wld J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16(12). – P. 1436–1441.

56. Tanaka H., Makino I. Ursodeoxycholic acid-dependent activation of the glucocorticoid receptor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 188. – P. 942–948.

57. Tarao K., Fujiyama S., Ohkawa S. et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14(1). – P. 164–169.

58. Tsagarakis N.J., Drygiannakis I., Batistakis A.G. et al. A concentration-dependent effect of ursodeoxycholate on apoptosis and caspases activities of HepG2 hepatocellular carcinoma cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 640(1–3). – P. 1–7.

59. Umemura T., Ichijo T., Yoshizawa K. et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 144(19). – P. 102–107.

60. Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management // *ISRN Oncol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–12.

61. Watanabe S., Horie Y., Kataoka E. et al. Non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: lessons from hepatocyte-specific phosphatase and tensin homolog (PTEN)-deficient mice // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22, suppl. 1. – S96–S100.

62. Wiangnon S., Kamsa-Ard S., Suwanrungruang K. et al. Trends in incidence of hepatocellular carcinoma, 1990–2009, khonkaen, Thailand // *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13(3). – P. 1065–1068.

63. Yang J.D., Roberts L.R. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 24(4). – P. 899–919.

64. Yuen M.F., Hou J.L., Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 24(3). – P. 346–353.

65. Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364(25). – P. 2417–2428.