



Е. В. Колесникова, К. А. Сытник
ГУ «Национальный институт терапии
имени Л. Т. Малої НАМН України», Харьков

Канцерпревенция в гепатологии: состояние проблемы, возможности и перспективы

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в большинстве случаев развивается как исход цирроза печени, вызванного хроническим вирусным гепатитом В и С, алкогольным повреждением печени и ожирением. Это обуславливает актуальность проведения первичной и вторичной профилактики ГЦК, а также поиска лекарственных препаратов, которые способны предупредить развитие ГЦК. Результаты клинических испытаний и систематических обзоров, посвященных применению урсодезоксихолевой кислоты, позволяют рекомендовать ее не только как гепатопротектор, но и как онкопротектор.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, гепатоцеллюлярная карцинома, гепатопротектор, онкопротектор.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из ведущих причин смерти от рака в мире, на ее долю приходится более 90 % первичных раковых опухолей печени. ГЦК занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости (749 тыс. новых случаев), что составляет 7 % всех случаев рака, и 3-е место в структуре онкологической смертности (692 тыс. случаев) [16]. В настоящее время отмечается рост заболеваемости ГЦК с возрастом пациентов, который достигает пика к 70 годам [12]. Заболеваемость ГЦК в 2,4 раза выше у мужчин, чем у женщин [16]. В настоящее время в мире наблюдается рост заболеваемости ГЦК. Так, в 2008 г. заболеваемость и смертность в Европе составляли 65 000 и 60 240 случаев, а в США — 21 000 и 18 400 случаев соответственно. По оценкам, в 2020 г. эти показатели заболеваемости ГЦК в Европе и США достигнут 78 000 и 27 000 соответственно [16]. По мнению международных экспертов, рост заболеваемости обусловлен развитием ГЦК у людей, инфицированных гепатитом С в 1940—1960-е в Европе и десятилетием позже в США. В странах Европы заболеваемость и смертность неоднородны. В последние десятилетия наблюдается рост смерт-

ности от ГЦК в большинстве европейских стран (Австрия, Дания, Германия, Греция, Ирландия, Португалия, Норвегия, Испания, Швейцария, Великобритания), тогда как в некоторых странах она снижается (Финляндия, Франция, Италия, Нидерланды, Швеция) [2]. Согласно статистическим данным, в США количество смертей вследствие ГЦК за 1990—2004 гг. увеличилось примерно на 40 % [17], что может быть связано не только с гепатитом С, но и с ростом частоты ГЦК, развивающейся на фоне гепатита В. В эндемических в отношении вирусного гепатита В странах частота случаев ГЦК, связанных с данной инфекцией, снизилась после введения обязательной вакцинации детей. В настоящее время в Украине отмечается непрерывный рост количества больных, инфицированных вирусными гепатитами В и С. По статистическим данным, их распространенность составляет от 5 до 15 %.

К сожалению, данные официальной статистики не отражают реального количества больных ГЦК, однако все чаще врачи разных специальностей сталкиваются с диагнозом ГЦК. Непрерывный рост заболеваемости ГЦК диктует необходимость поиска новых методов диагностики, своевременного проведения первичной и вторичной профилактики данного заболе-

вания, делая канцерпрвенцию первоочередной задачей.

Причины и механизмы развития гепатоцеллюлярной карциномы

ГЦК считается мультифакторным заболеванием, ее развитие тесно связано с факторами внешней среды, особенностями питания, образом жизни, метаболическими и эндокринными нарушениями, полом и возрастом пациента. Следует учитывать, что сочетание нескольких факторов риска у одного пациента значительно увеличивает риск возникновения ГЦК. Основные причины ГЦК: злоупотребление алкоголем, вирусные гепатиты В и С, метаболический синдром, связанный с избыточным весом и ожирением. Ведущими причинами остаются хронические вирусные гепатиты В и С, каждый из которых повышает риск развития ГЦК примерно в 20 раз. По данным разных авторов, от 75 до 85 %

случаев злокачественной трансформации ткани печени обусловлены наличием HCV- и HBV-инфекции. Около 80 % всех случаев ГЦК ассоциированы с циррозом печени как алкогольным, так и как результатом вирусного гепатита. К второстепенным факторам риска развития ГЦК относятся алкоголь, действие афлатоксина, анаболические стероиды, пероральные гормональные контрацептивы и др. (рис. 1).

HBV-инфекция. Хроническая инфекция HBV и вызываемый ею цирроз печени являются важнейшим фактором риска развития ГЦК. На сегодняшний день доказана четкая географическая корреляционная связь между распространенностью HBsAg и заболеваемостью ГЦК. В географических регионах, которые являются эндемичными по HBV-инфекции, риск развития ГЦК у HBsAg-позитивных лиц в 70 раз выше, чем у HBsAg-негативных. Интеграция вирусной ДНК в геном клетки хозяина и хрониче-

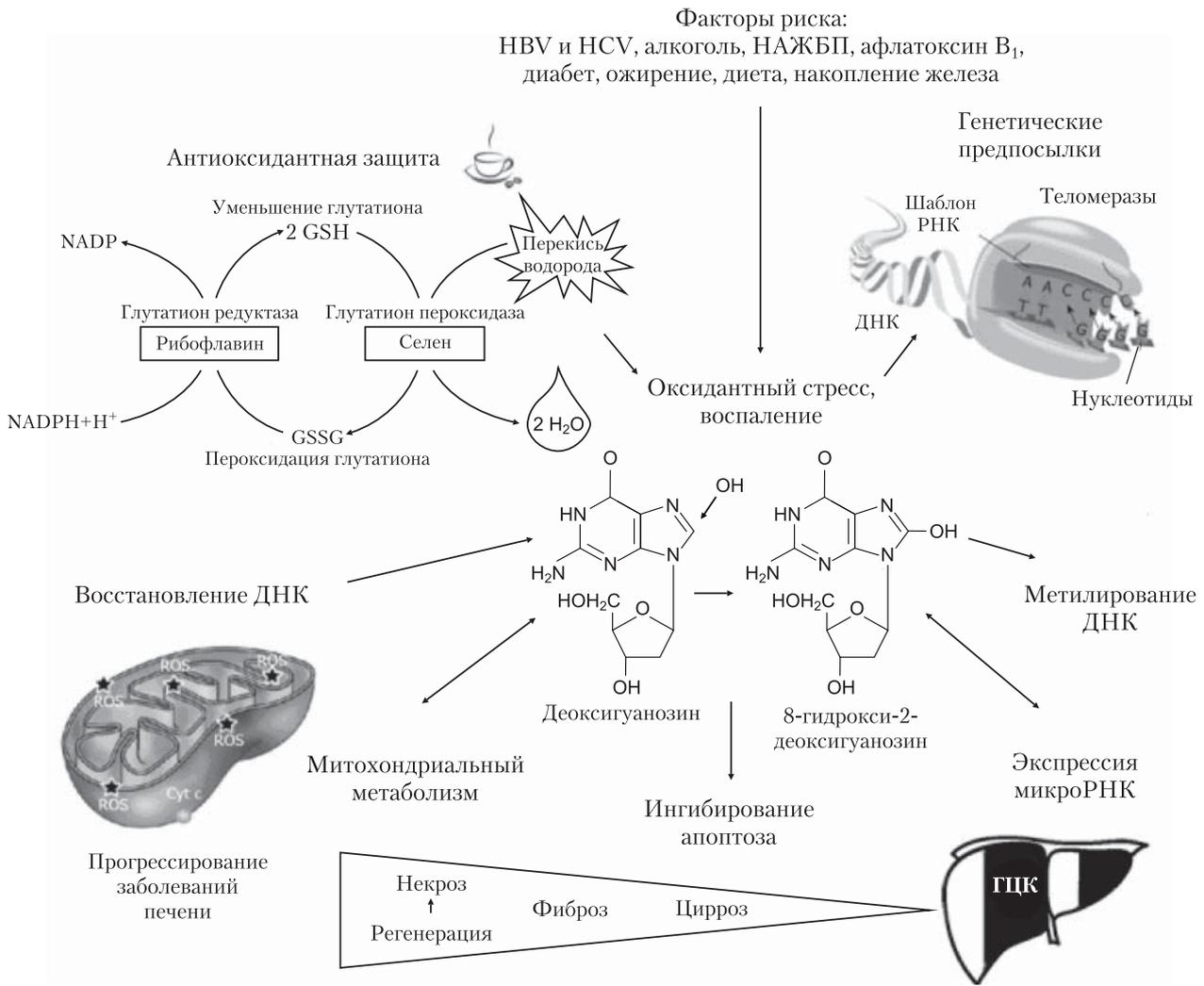


Рис. 1. Этиопатогенез гепатоцеллюлярной карциномы

ческий гепатит часто являются маркерами HBV-зависимого канцерогенеза. Более чем в 90 % случаев HBsAg-позитивной ГЦК при генетическом анализе в геноме опухолевых гепатоцитов обнаруживают ДНК HBV.

НСV-инфекция. Роль НСV, как и роль HBV, в развитии ГЦК является доказанной. Пока не получено данных об интеграции вируса гепатита С в геном пациентов с ГЦК, однако известно, что ГЦК развивается примерно у 20 % носителей НСV.

Афлатоксин В₁ — продукт метаболизма плесневого гриба *Aspergillus flavus*, паразитирующего на зерне и орехах арахиса. Является классическим примером генотоксического гепатоканцерогена. Высокое содержание в пище этого соединения характерно для некоторых районов Африки и Азии. Афлатоксин В₁ относится к числу основных факторов риска возникновения ГЦК.

Алкоголь является наиболее частой причиной развития цирроза печени в Европе и США. Большинство ученых склонны рассматривать роль алкоголя в формировании ГЦК как опосредованную, которая реализуется через последовательные стадии стеатоза, фиброза, а затем и цирроза печени. Однако существуют данные, доказывающие роль злоупотребления алкоголем как независимого фактора риска развития ГЦК, особенно у «нецирротических» пациентов.

Наследственные генетические нарушения. Случаи заболевания у детей предполагают возможность существования факторов генетической предрасположенности к возникновению ГЦК. Для ряда наследственных заболеваний (наследственной тирозинемии 1 типа, болезни Вильсона, гемохроматоза, дефицита α_1 -антитрипсина) высокая вероятность возникновения ГЦК, вероятно, связана с мутагенными эффектами токсических метаболитов, накапливающихся в печени и способствующих развитию цирроза.

По данным некоторых авторов, у пациентов с ГЦК часто выявляется инфицированность HGV, однако данный факт скорее всего связан с парентеральным введением препаратов крови этим больным.

ГЦК — это результат сложного многоступенчатого процесса, ведущего к инактивации онко-супрессирующих генов и активации онкогенеза. По результатам молекулярных исследований выделено несколько подтипов ГЦК в зависимости от способности к формированию новых кровеносных сосудов, размер которых превышает 1–2 мм³ в процессе ангиогенеза. Критической ступенью прогрессирования и метастазирования ГЦК являются процессы ангиогенеза, посред-

ством которых обеспечивается кислородом и нутриентами опухолевая ткань.

Молекулярные механизмы опухолевого ангиогенеза объединяют параллельные события, которые возникают вследствие гипоксии, активации ангиогенных факторов, формирования новых капилляров из предшествующего сосуда после активации эндотелиальных клеток, сосудистого ремоделирования и активации тромбоцитов (рис. 2).

В последние годы показано, что про- и антиангиогенные факторы непосредственно управляют ангиогенезом. В развитии опухолевого ангиогенеза ведущую роль играет активация проангиогенных факторов (ангиогенное «переключение»), которые в основном продуцируются опухолевыми клетками и регулируются разными механизмами: *гипоксией*, посредством фактора, индуцирующего гипоксию-1 (HIF-1); *цитокинами, мутациями генов супрессоров и онкогенов*, таких как p53, ras, raf, VHL, myc, c-fos. Недавно доказано увеличение экспрессии эндотелиального фактора роста (VEGF) у пациентов ГЦК.

Наиболее сильным стимулятором экспрессии VEGF является гипоксия. HIF-1 — ключевой фактор в транскрипции при гипоксии ткани. Именно он запускает экспрессию ответственных за гипоксию генов, таких как VEGF, VEGFR-1, что в свою очередь способствует выживанию клеток, пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, приводя к формированию новых кровеносных сосудов, особенно по периферии опухоли. Улучшенная васкуляризация и перфузия — это фон для быстрого опухолевого роста при сохраняющейся центральной гипоксии.

Другим важным регулятором ангиогенеза считается экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ), являющийся своеобразным «сенсором» окружающей микросреды для эндотелиальных клеток. Это имеет важное значение, так как подавляющее большинство ГЦК развиваются на фоне цирротической трансформации печени, богатой ЭЦМ. ЭЦМ аккумулирует ангиогенные факторы (VEGF, bFGF). Компоненты ЭЦМ являются потенциальными блокаторами ангиогенеза и могут регулировать ангиогенез при хронических заболеваниях печени и ГЦК. На сегодняшний день известны функции и регуляция 27 эндогенных антиангиогенных факторов, хотя в некоторых случаях их значительная экспрессия в гепатоцитах взрослых (пигментный эпителий-продуцируемый фактор (PEDF)) продолжает оставаться предметом дискуссий. Показано, что сывороточные уровни PEDF постепенно уменьшаются у пациентов с хроническими заболеваниями печени, циррозами и ГЦК.

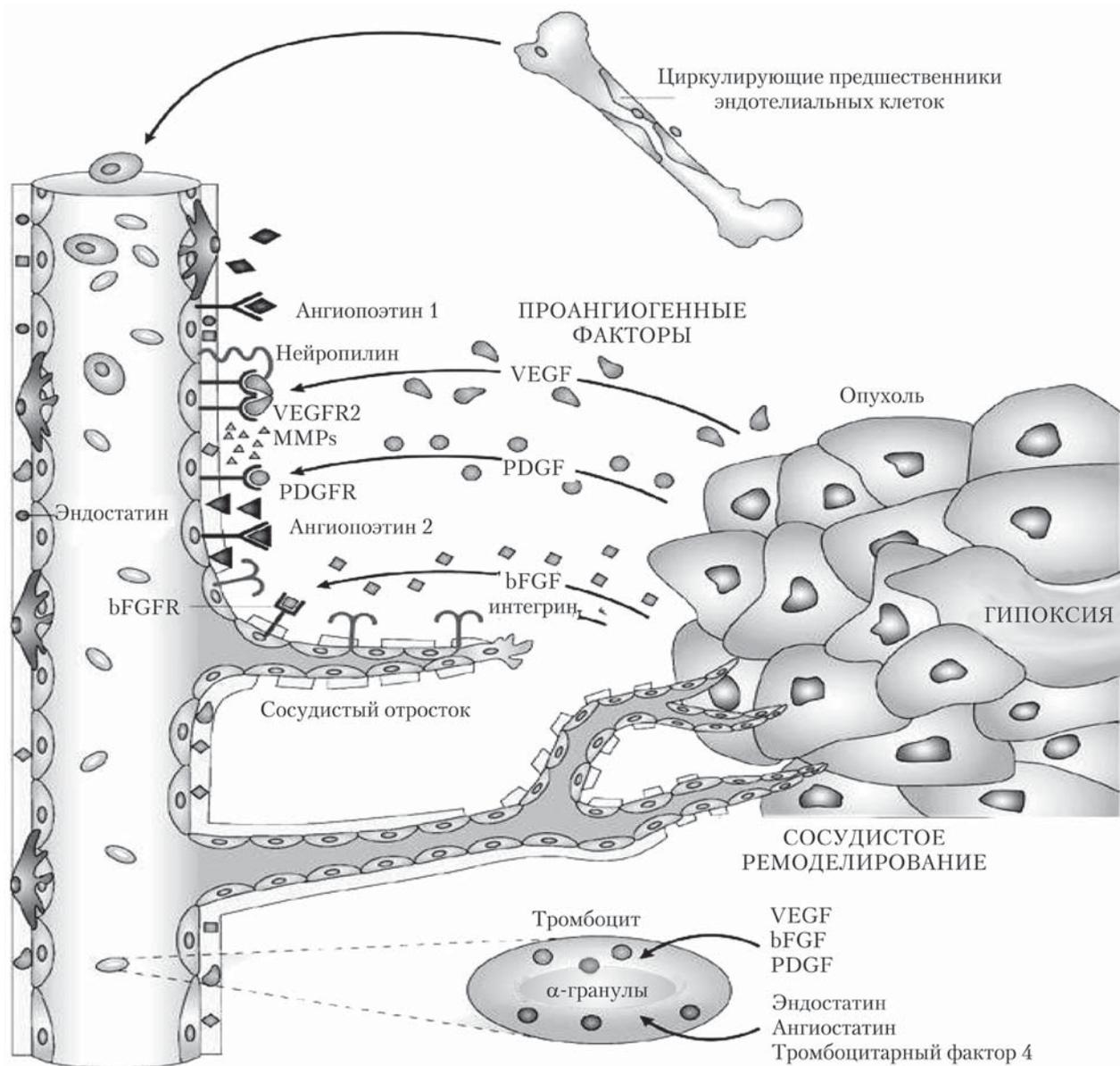


Рис. 2. Молекулярные механизмы опухолевого ангиогенеза (адапт. из Folkman J., Nat Rev. Drug Discovery, 2007)

В механизмах формирования ГЦК доказано влияние протеина X (белкового фактора вируса гепатита В) на процессы транскрипции и активации генов, ответственных за клеточную трансформацию и пролиферацию. Помимо протеина X, трансформирующие свойства установлены для укороченных на С-конце форм среднего белка оболочки, которые образуются при интеграции вируса и выявляются в 25% клинических случаев ГЦК. Эти формы – функциональные трансактиваторы клеточных генов *c-myc* и *c-fos* и вместе с *c-Ha-ras* могут вызывать клеточную трансформацию. Этот эффект, вероятно, не прямой, так как укороченные формы локализуются

исключительно на мембране эндоплазматического ретикулума и, вероятно, принимают участие в образовании свободных радикалов.

Механизмы возможного участия HCV в процессе гепатоканцерогенеза пока недостаточно изучены. Предполагается прямое влияние на развитие ГЦК вирусных белков, регулирующих пролиферацию и процессы апоптоза. Участие вирусных белков в гепатоканцерогенезе реализуется, вероятнее всего, за счет связывания с клеточными белками и/или за счет трансактивационных свойств.

Посредством экспрессии вирусных белков и/или индукции хромосомных нарушений,

HBV- и HCV-инфекция может влиять на процессы пролиферации, дифференцирования и выживания клеток печени, нарушение которых может привести к инициации трансформации некоторых гепатоцитов и их клональной экспансии, что в конечном итоге индуцирует злокачественное (на начальных стадиях — фенотипическое, а в дальнейшем — диспластическое) перерождение гепатоцитов и развитие ГЦК.

В основе развития мутации р53 (замена G на T в третьем основании 249 кодона), специфичной для опухолей печени, лежит непосредственное действие афлатоксина В₁, который трансформируется в 8,9 эпоксид и связывается с ДНК. Такие ДНК-аддукты часто приводят к мутациям в 249 кодоне р53. Употребление пищи, зараженной афлатоксином В₁, существенно повышает риск развития ГЦК у хронических носителей вирусов гепатита.

Механизмы гормониндуцированного гепатокарциногенеза на сегодняшний день недостаточно изучены.

Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к активации процессов перекисного окисления липидов с образованием неоаутоантигенов, которые являются мишенями для цитотоксических Т-лимфоцитов, что способствует хроническому повреждению печени и индукции реактивных кислородных радикалов. Обладая иммуносупрессивным действием, алкоголь дестабилизирует клеточные мембраны гепатоцитов, что может способствовать проникновению в них различных канцерогенов.

Избыток сукцинил-ацетона при наследственной тирозинемии 1 типа приводит к снижению активности ДНК-лигазы и нарушению процессов репликации и репарации ДНК, это инициирует формирование цирротических изменений в печени, тем самым существенно повышая риск возникновения ГЦК.

Развитие ГЦК — многостадийный процесс, связанный с изменениями экспрессии генов, некоторые из которых коррелируют с возникновением и прогрессированием опухолей. Пренеопластические изменения в экспрессии генов могут быть вызваны изменением уровня метилирования ДНК, действием вирусных белков, точечными мутациями или потерей гетерозиготности. Прогрессия опухолей характеризуется потерей гетерозиготности генов опухолевых супрессоров или амплификацией некоторых онкогенов. По-видимому, существуют множественные взаимодублирующие пути негативной регуляции клеточного роста, защищающие клетку от трансформации. Это подтверждает значительное количество данных о ге-

нетических изменениях, сопровождающих возникновение и прогрессирование ГЦК, однако за ключевые механизмы злокачественной трансформации клеток печени ответственны молекулярные механизмы ангиогенеза, которые в последние годы продолжают активно изучать

Ранняя диагностика ГЦК — метод канцерпревенции

Под скринингом в настоящее время подразумевают периодическое обследование лиц из групп риска по определенному заболеванию. Польза и осуществимость скрининга зависят от нескольких факторов, ведущими из которых являются заболеваемость в обследуемой популяции, доступность эффективных диагностических тестов и возможность их использования у целевой популяции, а также доступность и эффективность лечения [30]. Целью скрининга является снижение связанной с заболеванием смертности. В большинстве случаев это достигается за счет ранней диагностики вирусных гепатитов, неалкогольной жировой болезни печени, токсических повреждений печени, как наиболее частых причин ГЦК, что позволяет применить радикальные и экономически эффективные методы лечения. По результатам исследований известно, что в западных странах почти в 90 % случаев ГЦК развивается на фоне цирроза печени [13], а цирроз сам по себе является прогрессирующим заболеванием, уменьшающим продолжительность жизни. Цирроз печени влияет на выбор и результаты противоопухолевого лечения, поэтому ранняя диагностика ГЦК приобретает еще большее значение. В связи с этим снижение общей смертности — более правильный показатель для оценки эффективности скрининга. Категории пациентов, которым показано проведение скрининга ГЦК согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) для клинической практики (2012):

- с циррозом печени класса А и В по Чайлду–Пью;
- с циррозом печени, класса С по Чайлду–Пью, ожидающие трансплантации печени;
- с активным гепатитом В без цирроза или с ГЦК в семейном анамнезе;
- с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом печени F3.

Для проведения скрининга ГЦК в настоящее время предлагаются серологические тесты и методы визуализации. Из последних наиболее широко в клинической практике используют УЗИ, чувствительность которого составляет от 58 до

89 %, а специфичность — более 90 % [67, 68]. Недавний метаанализ 19 исследований показал, что плановое обследование с помощью УЗИ выявляет большинство ГЦК на доклинической стадии со средней чувствительностью 94 %, однако на ранней стадии — всего 63 % [35]. Тем не менее в недавнем японском когортном исследовании тщательное обследование пациентов с помощью УЗИ выявляло опухоли со средним размером ($1,6 \pm 0,6$) см, при этом частота опухолей диаметром более 3 см составляла менее 2 % [33]. Проведение повсеместного УЗИ-скрининга оправдано, поскольку метод не вызывает осложнений, неинвазивен, хорошо переносится пациентами и относительно недорог. Однако у пациентов с циррозом печени выявление ГЦК с помощью УЗИ проблемно в связи с трудностями визуализации опухолей малого размера. Данных в пользу применения для скрининга мультidetекторной КТ или динамической МРТ нет. Эти методы оправданы у пациентов, ожидающих трансплантацию печени, у которых они могут быть альтернативой УЗИ. Кроме того, их использование возможно при ожирении, скоплении газов в кишечнике и деформациях грудной клетки, затрудняющих УЗИ. Даже в таких случаях применение этих методов для долгосрочного наблюдения сомнительно из-за риска, связанного с повторным облучением, и высокой стоимостью.

Серологические тесты для ранней диагностики ГЦК включают определение α -фетопротейна (АФП), дезоксикарбокситромбина (ДКП), также известного как протромбин II, индуцируемого отсутствием витамина К (PIVKA II), соотношения гликозилированного АФП (фракция L3) и общего АФП, α -фукозидазы и глипикана 3 [12, 72]. АФП — наиболее широко применяемый биомаркер ГЦК. Известно, что стабильно высокий уровень АФП — фактор риска ГЦК [41]. Примечательно, что АФП в основном определяют в диагностических целях, а не для скрининга. Это важно, так как ценность метода для диагностики не всегда совпадает с ценностью для скрининга. Так, в качестве скринингового метода определение АФП недостаточно информативно. В одном рандомизированном [6] и одном популяционном наблюдательном [25] исследовании получены противоположные результаты. В последнем установлены данные в пользу определения АФП в некоторых группах или в условиях, когда УЗИ не всегда доступно [25]. Однако в комбинации с УЗИ определение уровня АФП позволило дополнительно выявить всего 6–8 % случаев ГЦК, не замеченных при УЗИ. Недостаточная ценность определения АФП в качестве

скринингового метода имеет две причины. Во-первых, колебания уровня АФП у пациентов с циррозом могут быть следствием активации гепатита В или С, обострением основного заболевания печени, а также развитием ГЦК [9]. Во-вторых, лишь небольшая часть опухолей (10–20 %) на ранней стадии сопровождается повышенным сывороточным уровнем АФП. Недавно была установлена связь этого факта с молекулярным подклассом агрессивной ГЦК (класс S2, EpCAM+) [43, 45]. При определении АФП в качестве диагностического теста уровень 20 нг/мл показывает хорошую чувствительность при низкой специфичности, а уровень 200 нг/мл — высокую специфичность при низкой (22 %) чувствительности [40]. Все остальные сывороточные маркеры, по отдельности или в комбинации, изучали в основном в диагностических, а не скрининговых целях. Кроме того, их диагностическая ценность нередко оценивалась в условиях, в которых распространенность ГЦК существенно выше ожидаемой при скрининге [29].

Таким образом, УЗИ — самый подходящий метод скрининга. Дополнительное измерение АФП не рекомендуется, так как повышение частоты выявляемых опухолей на 6–8 % нивелируется ростом ложноположительных результатов [35].

Каким должен быть интервал между обследованиями?

Идеальный интервал между обследованиями на предмет ГЦК обусловлен двумя основными факторами: скоростью роста опухоли до выявляемого размера и частотой ГЦК в обследуемой популяции. При скорости увеличения объема опухоли в 2 раза [11] приемлемый интервал между обследованиями составляет 6 мес. Метаанализ проспективных исследований показал, что обобщенная чувствительность скрининга с помощью УЗИ снижалась с 70 % при 6-месячном интервале до 50 % при обследовании 1 раз в год [35]. С учетом доступной информации 6-месячный период между обследованиями можно считать наиболее приемлемым. Наблюдение в динамике имеет большое значение для успеха скрининга. Оно подразумевает определенный алгоритм действий в случае выявления патологии. Этот алгоритм должен учитывать идеальную мишень для скрининга, то есть выявление ГЦК на очень ранней стадии (≤ 2 см), когда возможно проведение радикальной терапии с наибольшей вероятностью долгосрочного излечения [21]. В случае ГЦК патологической находкой при УЗИ является впервые выявленное очаговое образование либо выявленное ранее обра-

зование, которое увеличилось в размере или изменило экоструктуру [20]. Патоморфологические исследования показали, что большинство узлов менее 1 см в диаметре, которые можно выявить в пораженной циррозом печени, не являются ГЦК [32]. Такие узлы должны быть предметом пристального наблюдения в динамике.

Рекомендации относительно частоты наблюдений (EASL, 2013)

- У пациентов с циррозом печени, у которых при УЗИ выявлены узлы менее 1 см в диаметре, рекомендуется в течение первого года повторять обследование каждые 4 мес, а в последующие годы — каждые 6 мес.

- У пациентов с циррозом диагностика ГЦК при узлах 1–2 см в диаметре должна быть основана на неинвазивных критериях или результатах биопсии. Рекомендуется, чтобы биопсия проводилась опытным специалистом в области патоморфологии печени. При неопределенных результатах, выявленном при дальнейших обследованиях росте узла или изменении характера его контрастирования рекомендуется повторная биопсия.

- У пациентов с циррозом печени и узлами диаметром более 2 см диагноз ГЦК можно установить по типичной картине одного метода визуализации. При неопределенных или нетипичных данных диагноз следует подтвердить биопсией.

В настоящее время согласно рекомендациям EASL и EORTC для клинической практики (2013) принято считать аномальным результатом скрининга, требующим дальнейшего обследования, любой узел диаметром более 1 см [4]. Такие новые узлы требуют исследования в динамике с применением неинвазивных или инвазивных (биопсия) методов исследования. Если неинвазивные критерии не позволяют установить диагноз из-за атипичной картины визуализации, то рекомендуется провести биопсию. Если и биопсия дает нечеткие результаты, то рекомендовано тщательное наблюдение с повторным обследованием 1 раз в 4 мес. Проведение повторной биопсии возможно в случае роста очага или изменения его контрастирования. При выявлении подозрительного очага рекомендуется обследовать пациента в специализированном центре с соответствующими кадровыми и техническими ресурсами [4].

Каковы наши возможности в отношении канцерпревенции? Что достигнуто?

Ведущей и в настоящее время наиболее эффективной мерой первичной профилактики

ГЦК является всеобщая вакцинация против гепатита В [5]. ВОЗ рекомендует проведение вакцинации против гепатита В всем новорожденным, а также лицам из групп риска развития данного заболевания [44]. Накопленный опыт свидетельствует о том, что перинатальная и ранняя постнатальная передача HBV вносит существенный вклад в развитие хронического гепатита В во всем мире, именно это определяет необходимость проведения вакцинации детей как можно раньше после рождения, даже в странах с относительно низкой распространенностью этой инфекции (доля носителей поверхностного антигена вируса гепатита В [HBsAg] < 2%). Проведение вакцинации также рекомендовано подросткам и лицам с риском заражения гепатитом В (медицинские работники, лица, выезжающие в страны с высокой распространенностью этой инфекции, лица с наркотической зависимостью, а также лица со множественными половыми партнерами). С целью профилактики развития ГЦК рекомендовано проведение противовирусной терапии хронических гепатитов В и С [14, 15]. В настоящее время для лечения гепатита В используют интерферонотерапию в сочетании с противовирусными препаратами, однако долгосрочные данные об эффективности вторичной профилактики ГЦК имеются только по интерферону и ламивудину. Метаанализ ретроспективных исследований показал снижение риска развития ГЦК у больных гепатитом С при достижении устойчивого вирусологического ответа на фоне противовирусной терапии интерфероном и рибавирином [36]. Однако в настоящее время недостаточно данных, подтверждающих способность противовирусной терапии предотвращать или задерживать развитие ГЦК после формирования цирроза [26, 42]. По данным исследований HALT-C [10, 23] и EPIC [3], проведение поддерживающей терапии пегелированным интерфероном у больных с циррозом снижает частоту ГЦК несущественно.

Адьювантная терапия для профилактики рецидива

Для ГЦК характерно рецидивирующее течение в 70% случаев, которое проявляется внутрипеченочными метастазами (истинные рецидивы) или развитием опухоли *de novo*. Для дифференциальной диагностики этих вариантов используют такие методы, как сравнительная геномная гибридизация, анализ интеграции HBV, анализ ДНК с выявлением потери гетерозиготности и исследования с ДНК-микрочипами. В настоящее время не разработано клинического

определения этих типов рецидивов, но принят порог в 2 года для разграничения ранних и поздних рецидивов [22].

Были проведены рандомизированные исследования, в ходе которых изучали разные стратегии профилактики и лечения рецидивов ГЦК. Наиболее изученным препаратом, который используется в терапии вирусных гепатитов, является интерферон. Эффективность адьювантной терапии с его использованием оценена в разных метаанализах [34]. В одном из них при применении интерферона отмечено существенное улучшение безрецидивной выживаемости (54 % по сравнению с 30 % в группе плацебо) [34]. Сходные результаты получены в других исследованиях с разными группами пациентов. В первом Европейском рандомизированном клиническом исследовании оценки эффективности интерферона был получен отрицательный результат, но отмечена положительная тенденция к снижению частоты поздних рецидивов *de novo*, что обосновывает проведение дальнейших исследований [24]. Учитывая доступную информацию, EASL не рекомендует проведение адьювантной терапии интерфероном из-за малочисленности и противоречивости данных.

Другие изучавшиеся стратегии включали химиотерапию, химиоэмболизацию, внутритканевую лучевую терапию и применение ретиноидов. Адьювантная химиоэмболизация и химиотерапия для профилактики рецидива неэффективны. Внутритканевая лучевая терапия с ¹³¹I-липидолом показала положительный эффект в небольшом испытании и когортном исследовании. Адаптивная иммунотерапия лимфоцитами, активированными интерлейкином-2, снижала частоту первого рецидива в исследовании с участием 150 пациентов (частота рецидивов за 3 года — 33 % по сравнению с 48 % в контрольной группе) [38]. Недавно два крупных РКИ подтвердили положительный эффект ретиноидов и витамина К₂ в профилактике опухолей *de novo* [27, 46].

Особое место в канцерпревенции отведено урсодезоксихолевой кислоте (УДХК), в частности препарату «Урсофальк», обладающему широким диапазоном действия на структуру и функции печени, что позволяет включать его в онкопревентивные мероприятия при различных заболеваниях печени. Реализация канцерпревентивного действия УДХК осуществляется на уровне митохондриального аппарата, составляющих гепатоцита, посредством включения в процессы ДНК-репарации [18]. Появившиеся в 2005—2006 гг. данные не только об ан-

тиапоптотическом, но и об антифибротическом действии УДХК как *in vivo*, так и *in vitro* стали существенным прорывом, открывающим новые возможности в профилактике прогрессирования целого ряда хронических заболеваний печени. Интересные результаты об антифибротическом действии и дозозависимом эффекте УДХК получены группой ученых, возглавляемой S. Cullen. Применение УДХК в дозах 10, 20 и 30 мг/кг/сут в течение 2 лет приводило, по данным пункционной биопсии печени, к достоверному гистологическому уменьшению выраженности фиброза печени — на 9, 18 и 33 % соответственно. Это позволило сделать вывод о том, что средние и высокие дозы УДХК обладают более выраженным антифибротическим эффектом [8].

В обзоре Cochrane имеются доказательства целесообразности применения УДХК в схемах терапии хронических вирусных гепатитов [7]. В данный обзор было включено 29 исследований, результаты которых достоверно подтвердили эффективность терапии УДХК, особенно относительно снижения уровня активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), что позволяет использовать «Урсофальк» в качестве компонента противовирусной интерферонотерапии. Результаты другого исследования демонстрируют оптимальное снижение уровня АЛТ (27—32 % от исходного уровня) при приеме УДХК в дозе 600 мг/сут в течение 24 нед [28]. На фоне приема «Урсофалька» наблюдается достоверное снижение уровней АЛТ, аспартатаминотрансферазы и γ -глутамилтранспептидазы [31].

В современной фармакотерапии накоплены достоверные данные об эффективности УДХК при большинстве хронических заболеваний печени (неалкогольная жировая болезнь печени, хронические вирусные гепатиты В, С, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, алкогольный цирроз печени, аутоиммунный гепатит).

В настоящее время опубликованы прямые клинические доказательства эффективности УДХК для профилактики ГЦК. Кумулятивный риск возникновения ГЦК при применении УДХК в течение 5 лет снижался с 45 % до 18 %, то есть в 2,5 раза, а среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, получавших УДХК, развитие ГЦК через 5 лет выявляли у 17,9 % против 39,1 %, не получавших препарат [39]. Заслуживает внимания исследование, проведенное в Голландии, в которое было включено 375 пациентов с первичным билиарным циррозом печени. Длительность наблюдения за больными — 10 лет. За

весь период наблюдения частота развития ГЦК составила 0,2%. Такая низкая частота развития опухоли связана, по мнению исследователей, в первую очередь с приемом УДХК. Риск развития ГЦК был самым высоким в группе пациентов, резистентных к УДХК: 10-летняя заболеваемость ГЦК у данной категории больных составила 9%, а в течение 15 лет — 20% [19].

По результатам исследования Sung-Chul Lim и соавт. показано, что перспективным является включение препаратов УДХК в схемы химиотерапии пациентов с ГЦК, благодаря ее противовоспалительному и противоапоптотическому действию [37]. Учитывая, что апоптоз развивается не мгновенно, как некроз, а в течение месяцев, а иногда и лет, есть возможность его предотвращения. УДХК стали рассматривать в качестве препарата, обладающего противоапоптотическим действием. Экспериментальные исследования на изолированных гепатоцитах показали, что УДХК защищает митохондриальный аппарат клетки от повреждения, уменьшает окислительный стресс и ингибирует токсининдуцированный апоптоз. При изучении влияния урсодезоксихолевой, таурохолевой и дезоксихолевой кислот на протеины клеточного цикла, которые участвуют в апоптозе, было показано, что только УДХК регулирует эти протеины, увеличивая выживаемость гепатоцитов при одновременной регрессии фиброза. Установлено, что антиапоптотический эффект УДХК реализуется за счет снижения концентрации ионизированного Ca^{2+} в клетках, что приводит к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий и блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов [1].

Доказательная база УДХК с непосредственным использованием в РКИ препарата «Урсо-

фальк» («Др. Фальк Фарма ГмбХ») подтверждает многофакторность его действия, что позволяет использовать его в качестве гепатоонкопротектора широкого спектра действия фактически на всех стадиях гепатоканцерогенеза — от начальных (воспалительных) до конечных (стадии фиброза и цирроза печени).

При назначении «Урсофалька» в качестве онкопротектора у больных с заболеваниями печени целесообразно применять стандартные дозы препарата, хотя в последние годы наметилась тенденция к использованию высоких доз. Важным для клинической практики является вопрос о длительности использования УДХК с целью гепатоканцеропревенции. Знание молекулярных и клеточных механизмов канцерогенеза и результаты РКИ позволяют рекомендовать многолетнее применение УДХК для достижения протективного эффекта.

В ближайшей перспективе необходимо обеспечить раннюю диагностику, своевременную первичную и вторичную профилактику пациентов с хроническими заболеваниями печени с целью снижения частоты заболеваемости и смертности от ГЦК. Современная терапевтическая стратегия профилактики ГЦК — это раннее и длительное применение УДХК, в частности препарата «Урсофальк», не только врачами-гастроэнтерологами, гепатологами, но и терапевтами, что подтверждено его свойствами. Как отметил S. Benedetti (2005): «...путь, которым мы прошли от представления об УДХК только как об антихолестатике до нынешнего понимания глубинных иммуномодулирующих, антиапоптотических и других многосторонних механизмов ее действия — один из самых впечатляющих в современной фармакологии».

Список литературы

- Azzoroli F., Soroka C.I. et al. UDCA diminishes Fas-ligand induced-apoptosis in mouse hepatocytes // *J. Hepatol.* — 2002. — Vol. 36 (1). — P. 49–54.
- Bosetti C., Boffetta P., Lucchini F. et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004 // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48. — P. 137–145.
- Bruix J., Poynard T., Colombo M. et al. EPIC3 Study Group. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 140. — P. 1990–1999.
- Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 53. — P. 1020–1022.
- Chang M.H., You S.L., Chen C.J. et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2009. — Vol. 101. — P. 1348–1355.
- Chen J.G., Parkin D.M., Chen Q.G. et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China // *J. Med. Screen.* — 2003. — Vol. 10. — P. 204–209.
- Chen W., Liu J.P., Clund C. Bile acids for viral hepatitis (Review) // *Cochrane Lib.* — 2009. — N 1.
- Cullen S.N., Rust C., Fleming K., Edwards C. High dose ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 48 (5). — P. 792–800.
- Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Chung R.T. et al. HALT-C Trial Group. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 43. — P. 434–441.
- Di Bisceglie A.M., Stoddard A.M., Dienstag J.L. et al. HALT-C Trial Group. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon // *Hepatology.* — 2011. — Vol. 53. — P. 1100–1108.
- Ebara M., Ohto M., Shinagawa T. et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimetres

- complicating cirrhosis. A study in 22 patients // *Gastroenterology*. — 1986. — Vol. 90. — P. 289—298.
12. El-Serag H. B., Mason A. C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340. — P. 745—750.
 13. El-Serag H. B. Hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1118—1127.
 14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B // *J. Hepatol.* — 2009. — Vol. 50. — P. 227—242.
 15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* — 2011. — Vol. 55. — P. 245—264.
 16. IARC. <<http://www-dep.iarc.fr/>>; 2011 [accessed 01.11.11].
 17. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008 // *CA Cancer J. Clin.* — 2008. — Vol. 58. — P. 71—96.
 18. Kotb M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity and side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration and induced hibernation mode int // *J. Mol. Sci.* — 2012. — Vol. 13. — P. 8882—8914.
 19. Kuiper E. M., Hansen B. E., Adang R. P. Relatively high risk for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis not responding tourseoxycholic acid // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 22 (12). — P. 1495—1502.
 20. Lencioni R., Llovet J. M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma // *Semin. Liver. Dis.* — 2010. — Vol. 30. — P. 52—60.
 21. Llovet J. M., Burroughs A., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet*. — 2003. — Vol. 362. — P. 1907—1917.
 22. Llovet J. M., Di Bisceglie A. M., Bruix J. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2008. — Vol. 100. — P. 698—711.
 23. Lok A. S., Everhart J. E., Wright E. C. et al. HALT-C Trial Group. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140. — P. 840—849.
 24. Mazzaferro V., Romito R., Schiavo M. et al. Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis // *Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. 1543—1554.
 25. McMahon B. J., Bulkow L., Harpster A. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 32. — P. 842—846.
 26. Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani S. et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis // *Lancet*. — 1995. — Vol. 346. — P. 1051—1055.
 27. Okita K., Matsui O., Kumada H. et al. Peretinoin Study Group. Peretinoin reduces recurrence of hepatocellular carcinoma: results of a phase II/III randomized placebo-controlled trial // *Book of Abstracts, ILCA*. — 2010. — Vol. 11A.
 28. Omata M., Yoshida H., Toyota J. et al. A large-scale, multicenter, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C // *Gut*. — 2007. — Vol. 56(12). — P. 1747—1753.
 29. Pateron D., Ganne N., Trinchet J. C. et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* — 1994. — Vol. 20. — P. 65—71.
 30. Prorok P. C. Epidemiologic approach for cancer screening. Problems in design and analysis of trials // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1992. — Vol. 14. — P. 117—128.
 31. Ratzin V., Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J. Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1011—1019.
 32. Roskams T. Anatomic pathology impact on prognosis and response to therapy // *Clin. Liver Dis.* — 2011. — Vol. 15. — P. 245—259.
 33. Sato T., Tateishi R., Yoshida H. et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C // *Hepatol. Int.* — 2009. — Vol. 3. — P. 544—550.
 34. Shen Y. C., Hsu C., Chen L. T. et al. Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC): a meta-regression approach // *J. Hepatol.* — 2010. — Vol. 52. — P. 889—894.
 35. Singal A., Volk M. L., Waljee A. et al. Metaanalysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30. — P. 37—47.
 36. Singal A. G., Volk M. L., Jensen D. et al. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 280—288.
 37. Sung-Chul Lim, Jeong Eun Choi, Ho Sung Kang 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. — P. 1582—1595.
 38. Takayama T., Sekine T., Makuuchi M. et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial // *Lancet*. — 2000. — Vol. 356. — P. 802—807.
 39. 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, N 1. — P. 164—169.
 40. Trevisani F., D'Intino P. E., Morselli-Labate A. M. et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status // *J. Hepatol.* — 2001. — Vol. 34. — P. 570—575.
 41. Tsukuma H., Hiyama T., Tanaka S. et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1797—1801.
 42. Valla D. C., Chevallier M., Marcellin P. et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment // *Hepatology*. — 1999. — Vol. 29. — P. 1870—1875.
 43. Villanueva A., Minguez B., Forner A. et al. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy // *Ann. Rev. Med.* — 2010. — Vol. 61. — P. 317—328.
 44. World Health Organization. Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record of the World Health Organization. — 2009. — Vol. 84. — P. 405—420.
 45. Yamashita T., Forgues M., Wang W. et al. EpCAM and alpha-fetoprotein expression defines novel prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1451—1461.
 46. Yoshida H., Shiratori Y., Kudo M. et al. Effect of vitamin K₂ on the recurrence of hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 532—540.

О. В. Колеснікова, К. О. Ситник

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

Канцеропrevenція в гепатології: стан проблеми, можливості та перспективи

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) у більшості випадків розвивається як наслідок цирозу печінки, спричиненого хронічним вірусним гепатитом В і С, алкогольним пошкодженням печінки та ожирінням. Це зумовлює актуальність проведення первинної та вторинної профілактики ГЦК, а також пошуку лікарських препаратів, здатних запобігти розвитку ГЦК. Результати клінічних випробувань і систематичних оглядів, присвячених використанню урсодезоксихолевої кислоти, дають підставу рекомендувати її не лише як гепатопротектор, а і як онкопротектор.

Ключові слова: урсодезоксихолева кислота, гепатоцелюлярна карцинома, гепатопротектор, онкопротектор.

O. V. Kolesnikova, K. O. Sytnyk

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

Cancer prevention in hepatology: the state of problems, opportunities and prospects

Hepatocellular carcinoma (HCC) usually develops in patients with liver cirrhosis, caused by chronic viral hepatitis B and C, alcoholic liver damage and obesity. This dictates the timeliness of primary and secondary prevention of HCC. Hence, it is imperative to look for therapeutics that could predict the risk of HCC patients. The presented results of clinical trials and systematic reviews of the ursodeoxycholic acid use make the ground to recommend them not only as hepatoprotectors, but also as cancer protector.

Key words: ursodeoxycholic acid, hepatocellular carcinoma, hepatoprotector, cancer protector. □

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., заст. директора з наукової роботи

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

61039, м. Харків, вул. Постишева, 2а

Тел. (572) 370-28-18. E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 квітня 2014 р.