

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-90-96  
УДК: 616.36-004-002-006.6-08:615.281.8

Для цитирования: *Малинина Н.А., Мазурчик Н.В., Тарасова О.И., Огурцов П.П.* Эрадикация HCV-инфекции на стадии цирроза печени: фактор канцеропревенции или канцерогенеза? Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(3): 90–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-90-96.

For citation: *Malinina N.A., Mazurchik N.V., Tarasova O.I., Ogurtsov P.P.* Eradication of HCV infection in patients with liver cirrhosis: factor of cancer prevention or carcinogenesis? Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(3): 90–96. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-3-90-96.

### ЭРАДИКАЦИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ НА СТАДИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ: ФАКТОР КАНЦЕРОПРЕВЕНЦИИ ИЛИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА?

**Н.А. Малинина, Н.В. Мазурчик, О.И. Тарасова, П.П. Огурцов**

Центр изучения печени Медицинского института,  
Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия  
Россия, г. Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 10. E-mail: malininan20042013@yandex.ru

#### Аннотация

Гепатоцеллюлярная карцинома – одна из наиболее распространенных причин онкологической смертности и финальная стадия хронических заболеваний печени, как правило, формирующаяся у больных циррозом печени. Вирус гепатита С (HCV) обладает тропностью к печеночной ткани, а хроническое инфицирование этим вирусом приводит к прогрессирующему воспалению печени и развитию цирроза. Ранее применяемая терапия интерферонами (ИФН) имела относительно низкую эффективность и высокие риски развития побочных эффектов. В период применения ИФН было доказано, что элиминация вируса существенно снижает риск развития рака печени. Появление препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) произвело революцию в лечении вирусного гепатита С с частотой элиминации вируса более 98 % и отличным профилем безопасности. Однако риск трансформации цирроза печени в гепатоцеллюлярную карциному остается высоким даже после эрадикации вируса ПППД. Опубликованные в настоящее время многочисленные исследования с противоречивыми результатами по вопросам возможной связи применения противовирусных препаратов прямого действия и увеличением частоты выявления или рецидива гепатоцеллюлярной карциномы предопределили проведение данного исследования. **Цель исследования** – анализ отечественной и зарубежной литературы о влиянии противовирусной терапии хронического гепатита С интерферон-содержащими схемами и препаратами прямого противовирусного действия на риск развития или рецидива гепатоцеллюлярной карциномы. **Материал и методы.** Проведен поиск доступных русско- и англоязычных статей, опубликованных в базах данных PubMed, Scopus, E-library, Web of Science, по ключевым словам: гепатоцеллюлярная карцинома, хронический гепатит С, препараты прямого противовирусного действия, цирроз печени, интерфероны, устойчивый вирусологический ответ, hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis C, direct antiviral drugs, liver cirrhosis, interferons, sustained virologic response. Из 99 найденных исследований 21 было использовано для написания систематического обзора. **Результаты.** Эрадикация вируса снижает риски ГЦК. Несмотря на сообщения о более высоком риске возникновения или рецидива гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С после лечения ПППД по сравнению с интерферон-содержащими схемами, пока недостаточно данных, подтверждающих прямую связь между использованием ПППД и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. При коррекции данных с учетом факторов риска статистически значимой разницы в частоте диагностики ГЦК между пациентами, получавшими лечение интерфероном или ПППД, не обнаружено. **Заключение.** Эрадикация вируса является наиболее значимым фактором профилактики ГЦК, поэтому лечение ХГС не должно откладываться из-за риска развития ГЦК. Пациенты с циррозом печени требуют длительного периода наблюдения, даже после успешной терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия. Стратификация рисков ГЦК требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, хронический гепатит С, препараты прямого противовирусного действия, цирроз печени, интерфероны, устойчивый вирусологический ответ.

## ERADICATION OF HCV INFECTION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS: FACTOR OF CANCER PREVENTION OR CARCINOGENESIS?

N.A. Malinina, N.V. Mazurchik, O.I. Tarasova, P.P. Ogurtsov

Department of Hospital Medicine and Center for Liver Research Medical Faculty, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia  
10, Street Miklouho-Maclay, 117198-Moscow, Russia. E-mail: malininan20042013@yandex.ru

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common causes of death from cancer and is the final stage of chronic liver disease, usually occurring in patients with cirrhosis (CP). Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) leads to progressive liver inflammation and cirrhosis because this virus specifically affects liver tissue. Previously used interferon therapy had a relatively low efficiency and very high risks of side effects. During the period of administration of interferon (IFN) schemes it was proved that elimination of the virus significantly reduced risk of liver cancer development. Discovery of direct-acting antiviral (DAA) drugs have revolutionized HCV therapy with virus elimination rate of more than 95 % and an excellent safety profile. However, the risk of transformation of liver cirrhosis into hepatocellular carcinoma is still high even after complete eradication of the virus. Numerous studies have shown conflicting results on the possible relationship between the use of new antiviral drugs and the increase in the frequency of newly diagnosed or recurrent hepatocellular carcinoma. Thus, the long-term prognosis in terms of risk for HCC development among patients with sustained virological response (SVR) remains unclear. **The purpose of the study** was to analyze the literature on the effect of antiviral therapy of chronic hepatitis C with interferon-containing regimens and drugs of direct antiviral action on the risk of developing or recurring hepatocellular carcinoma. **Material and Methods.** We analyzed publications available from PubMed, Scopus, E-library, Web of Science using the key words "hepatocellular carcinoma", "chronic hepatitis C", "direct-acting antiviral drugs", "liver cirrhosis", "interferons", and "sustained virological response". Of the 99 studies found, 21 were used to write a systematic review. **Results.** Eradication of the virus reduces the risks of HCC. Despite reports on high risk of occurrence or recurrence of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis after treatment with DAAs compared with interferon-containing regimens, there is not enough data confirming the direct link between the use of DAAs and the development of hepatocellular carcinoma. No statistically significant difference in the frequency of HCC between patients treated with interferon or DAAs was detected. **Conclusion.** Eradication of the virus is the most significant factor in the prevention of HCC; therefore, treatment of CHC should not be delayed due to the risk of HCC. Patients with liver cirrhosis require a long period of follow-up, even after successful treatment of chronic hepatitis C with DAA drugs. Stratification of HCC risk requires further research.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis C, direct-acting antiviral (DAA) drugs, liver cirrhosis, interferons, sustained virological response.

Вирус гепатита С был открыт более 20 лет назад, но до сих пор остается одной из наиболее серьезных проблем мирового здравоохранения, которая затрагивает более 71 миллиона человек по всему миру. От последствий этого заболевания ежегодно умирает примерно 399 тысяч человек [1]. Наиболее эндемичными регионами являются Восточное Средиземноморье и Европейский регион, где показатели распространенности составляют 2,3 % и 1,5 %. В Российской Федерации в этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев хронических вирусных гепатитов преобладает хронический гепатит С: с начала регистрации (1999 г.) до 2017 г. его доля возросла с 54,8 % до 77,97 % (в 2016 г. – 77,7 %). Заболеваемость ХГС в 2017 г. в РФ составила 34,63 на 100 тыс. населения [2]. В то же время показатели регистрируемой заболеваемости не полностью отражают нагрузку HCV на популяцию, так как бессимптомное течение ХГС нередко приводит к клинической манифестации лишь на поздних стадиях заболевания, при транс-

формации в выраженный фиброз и цирроз печени (ЦП), которые, в свой черед, имеют четкую ассоциацию с гепатоцеллюлярной карциномой [3]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее частый гистологический тип злокачественных новообразований (ЗНО) печени, на нее приходится 85–90 % от первичного рака печени [4]. В подавляющем числе наблюдений ГЦК формируется на фоне цирротически измененной печени с частотой до 4 % в год [5]. Известно, что HCV-инфекция в 15–20 раз увеличивает риск ее возникновения [6]. В свою очередь, согласно 14-летнему проспективному исследованию Bruno et al. (352 пациентов с ЦП в исходе ХГС), развитие ГЦК пятикратно повышает риск декомпенсации цирроза печени, что увеличивает риск «печеночной» и общей смерти в 17 и 7 раз (ОР=16,9, 95 % ДИ 9,9728,6 и ОР=7,08, 95 % ДИ 4,88–10,2) [7].

Заболеваемость ГЦК неравномерно распределена по земному шару. Значимый перевес наблюдается в странах Восточной Юго-Восточной Азии и

Африки, к югу от Сахары, на их долю приходится примерно 50 % всех случаев гепатоцеллюлярной карциномы во всем мире [8]. Высокий уровень заболеваемости раком печени (РП) объясняется как высокой частотой инфицирования вирусными гепатитами в данных регионах, так и ранним возрастом инфицирования пациентов – вертикальный путь передачи инфекции (от матери к ребенку) [9].

По данным проекта мировой онкологической статистики «GLOBOCAN 2018», рак печени занимает седьмое место в структуре онкологических заболеваний и третье в структуре онкологической летальности, 5-летняя выживаемость при этом составляет 8,85 % [10]. Российская Федерация относится к странам со средней заболеваемостью злокачественными новообразованиями печени. По данным Ассоциации онкологов России 2017 г. [11], «грубые» показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями печени и внутрипеченочных желчных протоков (ВЖП) в 2017 г. составили 5,99 на 100 тыс. населения, тогда как в 2007 г. – 4,43 на 100 тыс. населения, при этом среднегодовой прирост за 10 лет (с 2007 г. по 2017 г.) составил 2,92 %, общий прирост – 34,80 %. Удельный вес заболеваемости ЗНО печени и ВЖП в 2017 г. – 1,43 % от всех злокачественных новообразований, тогда как в 2007 г. – 1,3 %. Удельный вес смертности от ЗНО печени и ВЖП за 10 лет возрос и составил в 2017 г. – 3,39 %, в 2007 г. – 2,84 % [12]. Стоит отметить низкий уровень морфологической верификации – 66,3 % (2017 г.), а также превышение смертности от ЗНО над уровнем заболеваемости по большинству административных территорий России, что, вероятно, свидетельствует о недоучете первичных больных, так как основная масса больных погибает от прогрессирования цирротического процесса еще до развития значительных размеров опухоли. Кроме того, в РФ отсутствуют официальные данные по количеству пациентов с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, ассоциированных с HCV-инфекцией.

### **Влияние противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия на риск развития ГЦК**

До появления препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) стандартная схема противовирусной терапии (ПВТ) вирусного гепатита С включала парентеральное введение пегилированного интерферона (ПЭГ-ИФН). При этом достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) удавалось лишь в 40–80 % случаев в зависимости от генотипа вируса, длительность терапии составляла от 48 до 72 нед [13]. Такое лечение имело высокие риски развития побочных эффектов и было недоступным для пациентов при ЦП в стадии декомпенсации (количество баллов по Чайлд-Пью более 7), которые в наибольшей

степени в нем нуждались [14]. К противопоказаниям для назначения интерферон-содержащих схем лечения относят также депрессию, психозы или эпилепсию, аутоиммунные заболевания, плохо контролируруемую гипертензию, декомпенсированный сахарный диабет, сердечную недостаточность, обструктивную болезнь легких, выраженную дисфункцию почек, щитовидной железы и т. д. Противовирусный эффект данной схемы лечения основан преимущественно на стимуляции иммунного ответа пациента. В период применения интерферонов многочисленными проспективными и ретроспективными исследованиями было показано, что элиминация вируса существенно снижает, но не исключает риск развития ГЦК [15–18]. Так, в исследовании из Канады при оценке частоты возникновения ГЦК у пациентов после лечения, достигших элиминации вируса, риск развития ГЦК составил 1,1 на 1000 человеко-лет ( $n=4663$ , 57 %), у пациентов, которым не удалось достичь УВО ( $n=3484$ , 43 %), риск развития ГЦК составил 7,2 на 1000 человеко-лет. При этом цирроз, возраст  $\geq 50$  лет, мужской пол, 3 генотип вируса были связаны с более высоким риском возникновения ГЦК [19].

В публикации T.R. Morgan et al. говорится о снижении частоты возникновения ГЦК у пациентов, достигших УВО, на 75 % [20]. Согласно результатам международного многоцентрового долгосрочного исследования с участием 5 клиник США, Европы и Канады, из 530 пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С в течение 6,8 года после окончания лечения была диагностирована ГЦК у 7 (4 %) пациентов с УВО и у 76 (22 %) – так и не достигших элиминации вируса. Через 10 лет наблюдения совокупный риск возникновения ГЦК составил 5,1 % (95 % ДИ, 1,3–8,9 %) у пациентов с УВО и 21,8 % (95 % ДИ, 16,6–27,0 %) у пациентов без УВО ( $p<0,001$ ). Это исследование с длительной продолжительностью наблюдения продемонстрировало, что элиминация HCV-инфекции с помощью ИНФ связана со снижением риска смертности (в том числе и от ГЦК) у пациентов с ЦП-HCV [21]. Вышеописанные данные согласуются с наблюдениями коллег из Японии, в исследовании которых у пациентов с УВО после интерферонотерапии ГЦК развивалась значительно реже, нежели у тех, кто не ответил на лечение (27/836 и 214/1556 соответственно), и у тех, кто не лечился (67/395) [22]. Метаанализ 18 исследований, проведенный в 2013 г., показал, что индуцированный интерфероном УВО ведет к четырехкратному уменьшению риска ГЦК независимо от стадии заболевания печени (коэффициент риска 0,24, 95 % ДИ 0,18–0,31). У около 1,5 % ( $n=145$ ) из 9185 пациентов, ответивших на лечение, развилась ГЦК по сравнению с 6,2 % ( $n=990$ ) из 16 312 пациентов, у которых УВО достичь не удалось [23].

В 2011 г. созданы первые препараты прямого противовирусного действия. В настоящее время

во многих странах одобрены к применению ПППД четырех классов, мишенями которых являются 3 белка HCV [24]. Препараты прямого противовирусного действия имеют ряд преимуществ: подавление важных этапов жизненного цикла HCV, препятствуя образованию новых вирусных частиц, высокая степень эффективности, высокая частота УВО, короткая, по сравнению с интерфероновыми схемами, длительность терапии, благоприятный профиль безопасности, минимум побочных эффектов, а также удобство применения (1–2 таблетки в день). Расширился диапазон показаний – появилась возможность лечить пациентов с декомпенсированным циррозом печени, которые составляют значительную часть кандидатов на трансплантацию печени [25], а также пациентов с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (сахарный диабет, поражение почек и др.), с ГЦК до и в период онкологического лечения, ВИЧ-инфицированных. Таким образом, противовирусные препараты прямого действия стали серьезными прорывом в гепатологии. В распоряжении врача появился новый инструмент для борьбы с вирусом на поздних стадиях болезни. Вероятность полного избавления от HCV-инфекции при использовании современных схем ПППД приближена к 100 % [26]. Однако долгосрочный прогноз для жизни пациентов после элиминации вируса, у которых уже сформировался цирроз печени, оставался неясным. В частности, требовал изучения вопрос о влиянии ПППД на риск формирования первичной ГЦК или рецидива пролеченной.

В 2016 г. итальянские исследователи заявили о неожиданно высоком уровне рецидивов рака печени (27,6 %) у пациентов с полным радиологическим ответом на терапию. На протяжении 5,7 мес у 16 из 58 пациентов после лечения комбинацией новых прямых противовирусных препаратов в период с 2014 по 2015 г. отмечен рецидив ГЦК. Авторы предупредили о необходимости проведения тщательного мониторинга на гепатоцеллюлярную карциному среди данной категории пациентов [27]. Conti et al. [28] ретроспективно наблюдали 344 пациента, которые получали терапию безинтерфероновыми схемами. Устойчивый вирусологический ответ был отмечен у 314 из 344 пациентов (91 %), что подтверждает высокую эффективность ПППД у больных с ЦП, однако в течение полугода ГЦК была выявлена у 26 пациентов (7,6 %, 95 % CI: 4,99–10,84); у 17 из 59 пациентов (28,81 %, 95 % CI: 17,76–42,07) развился рецидив опухоли, у 9 из 285 пациентов опухоль диагностирована впервые (3,16 %, 95 % CI 1,45–5,90). Рецидив опухоли был ассоциирован с более тяжелой степенью фиброза. Учитывая полученный высокий риск ГЦК, авторы пришли к выводу, что у больных с ЦП в исходе ХГС после элиминации HCV-инфекции препаратами прямого противовирусного действия сохраняется риск возникновения и рецидива ГЦК. Эти выво-

ды вызвали серьезную озабоченность и побудили несколько групп ученых проанализировать результаты исследований в попытке их опровергнуть или подтвердить.

Австралийские ученые провели метаанализ 41 публикации данных (13 875 пациентов) [29]. В результате выявлено 26 случаев первичной ГЦК, при этом 17 пациентов пролечены ИФН и 9 пациентов ПППД. Появление первичной ГЦК составило 1,14/100 человеко-лет (95 % ДИ 0,86–1,52) и 2,96/100 человеко-лет (95 % ДИ 1,76–4,96) после лечения интерферонами и ПППД соответственно. А также 17 рецидивов ГЦК (ИФН=7, ПППД=10). Появление рецидива ГЦК составило 9,21/100 человеко-лет (95 % ДИ 7,18–11,81) и 12,16/100 человеко-лет (95 % ДИ 5,00–29,58) после лечения ИФН и ПППД соответственно. Было отмечено, что пациенты, получавшие лечение ПППД, имели более выраженный фиброз печени. После коррективки на возраст, тяжесть заболевания, вероятность декомпенсации ЦП различия по частоте ГЦК были недостоверными: первичная ГЦК (RR 0,68, 95 % ДИ 0,18–2,55, p=0,55), рецидив ГЦК (RR 0,62, 95 % ДИ 0,11–3,45, p=0,56). Авторы не нашли различий в рисках возникновения первичной ГЦК или ее рецидиве после успешного лечения препаратами прямого действия или интерферонами. И вместе с тем у пациентов с ЦП даже после успешного лечения риск возникновения ГЦК остается высоким.

В исследовании F. Kanwal et al., изучавших риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов, пролеченных с помощью ПППД в течение 1 года в 129 госпиталях ветеранов, из 22 500 пациентов у 19 518 была достигнута эрадикация вируса, у 2 982 пациентов УВО не отмечалось [30]. Средний возраст пациентов составил 61,6 года и 39,0 % из них имели цирроз печени. Был зарегистрирован 271 новый случай ГЦК, в том числе 183 у пациентов с УВО. По сравнению с пациентами без успешного противовирусного лечения у больных с УВО был значительно снижен риск развития ГЦК (0,90 против 3,45 НСС/100 человеко-лет). Пациенты с ЦП имели самый высокий годовой уровень заболеваемости раком печени (1,82 против 0,34/100 человеко-лет по сравнению с пациентами без ЦП; скорректированное отношение рисков – 4,73, 95 % ДИ 3,34–6,68). Ученые пришли к выводу, что среди больных, получавших ПППД, устойчивый вирусологический ответ был связан со значительным снижением риска ГЦК. При этом не обнаружено доказательств того, что ПППД способствуют возникновению ГЦК. Однако у пациентов с ЦП в исходе ХГС после эрадикации вируса абсолютный риск возникновения ГЦК остается высоким.

Ученые из Великобритании провели ретроспективное когортное исследование на основе шотландской клинической базы. Среди 857 пациентов с ЦП и без ГЦК в анамнезе зафиксировано 46 случаев

ГЦК (5,4 %), успешно пролеченных либо ИФН, либо ПППД в период с 1997 по 2016 г. При однофакторном анализе после лечения ПППД наблюдалось значительное повышение заболеваемости ГЦК (HR – 2,48,  $p=0,021$ ). Однако при проведении многофакторного анализа с коррекцией исходных данных с учетом возраста, пола, расы, уровня тромбоцитов и тяжести ЦП достоверный риск не сохранялся (aHR – 1,15,  $p=0,744$ ) [31]. В недавнем ретроспективном когортном исследовании американских ученых [32] пациенты с ХГС ( $n=30\ 183$ ), получившие противовирусное лечение в период с 2006 по 2017 г.: пролеченные ПППД ( $n=28\ 652$ ), без ПВТ ( $n=137\ 502$ ) и пациенты, получавшие лечение ИФН ( $n=12\ 948$ ). У всех включенных в исследование больных за 12 мес до старта ПВТ и до начала наблюдения не было зарегистрировано признаков неопластического процесса в печени. Без учета различий в исходных характеристиках, а именно возраста, наличия ЦП и его осложнений, сопутствующих заболеваний, нескорректированные показатели заболеваемости раком печени были выше в когорте, пролеченной ПППД, по сравнению с когортой пациентов, не получавших противовирусной терапии (1,18 против 0,64 на 100 человеко-лет соответственно), что соответствует нескорректированному HR 1,84 (95 % ДИ 1,65–2,05). В итоге после корректировки данных на исходные характеристики, включая цирроз, портальную гипертензию и тромбоцитопению, лечение ПППД было связано с более низким риском развития РП по сравнению с отсутствием ПВТ (скорректированный HR=0,84, 95 % ДИ 0,73–0,96), а также относительно лечения ИФН (HR=0,69, 95 % ДИ 0,59–0,81). Помимо возраста, цирроз печени – наиболее сильный фактор риска развития ГЦК (HR – 3,89, 95 % ДИ 3,45–4,37).

G.N. Ioannou et al. при анализе 3271 случая возникновения ГЦК у пациентов с HCV-инфекцией пришли к выводу, что эрадикация HCV ПППД снижает риск развития рака печени на 71 % (AHR 0,29, 95 % ДИ 0,23–0,37). При этом частота развития ГЦК была самой высокой у пациентов с ЦП и неудачей в лечении ХГС (3,25 на 100 человеко-лет).

В более раннем французском проспективном исследовании, включавшем 267 пациентов с указанием в анамнезе на излечение от ГЦК, авторы также не обнаружили разницы в рисках рецидивов ГЦК без лечения и после ПППД. Из 189 пациентов, получавших терапию новыми противовирусными препаратами, у 24/189 (12,7 %) выявлен рецидив опухоли по сравнению с 16/78 (20,5 %), у которых лечение не проводилось [33].

В проспективном исследовании G. Cabibbo et al. наблюдали 143 пациента, 86 % из которых имели ЦП и ремиссию после лечения ГЦК. Все пациенты были пролечены препаратами прямого действия. Авторы наблюдали 24 рецидива ГЦК

через 6, 12 и 18 мес, что составило 12, 26,6 и 29,1 % соответственно. При этом не было обнаружено более высокой частоты рецидивов у пациентов, пролеченных ПППД по сравнению с пациентами, которые не получали противовирусной терапии [34].

Широкомасштабное проспективное исследование, проведенное в Италии [35], которое включало 4 668 пациентов (69,2 % с компенсированным циррозом печени, 8,8 % с декомпенсированным циррозом печени и 22 % с хронической HCV-инфекцией без продвинутого фиброза печени), предоставило очевидные данные, подтверждающие, что излечение ХГС приводит к снижению риска смерти по причине печеночных осложнений. Исследование показало, что пациенты с компенсированным циррозом (стадия А по классификации Чайлд-Пью) были в 15 раз более склонны к развитию смертельных осложнений, если у них не удавалось достичь устойчивого вирусологического ответа при использовании ПППД (HR – 15,5; 95 % ДИ 4,42–54,49;  $p<0,001$ ). В ходе европейского наблюдения за пациентами с ЦП в исходе вирусного гепатита С было выявлено, что доля трансплантаций печени сократилась с 23 % до 11 % [36]. Это стало очевидным после 2014 г. и особенно четко прослеживается в подгруппе лиц с декомпенсированным циррозом, что, несомненно, связано с появлением препаратов прямого противовирусного действия. Показатель выживаемости после трансплантации печени среди пациентов с ХГС также улучшился.

Таким образом, достижение устойчивого вирусологического ответа у пациентов с хроническим гепатитом С приводит к остановке прогрессирования и частичной регрессии фиброза печени, снижению риска возникновения или рецидива ГЦК и снижению летальности у данной категории больных. Препараты прямого противовирусного действия по сравнению с интерферон-содержащими схемами ПВТ обладают более высоким профилем эффективности и безопасности. Это позволяет лечить пациентов на более поздних стадиях ХГС, которые в сочетании с многочисленными осложнениями сами по себе имеют более высокий риск развития ГЦК. Несмотря на то, что на данный момент опубликованы исследования, в которых предпринята попытка оценить наличие более высокого риска возникновения или рецидива ГЦК после применения препаратов прямого действия по сравнению с интерферон-содержащими схемами, пока нет достаточных данных, подтверждающих разницу между этими двумя группами больных.

### Заключение

Злокачественное перерождение печени у пациентов с циррозом печени, ассоциированным с вирусом гепатита С, будет оставаться серьезной проблемой здравоохранения в ближайшие десятилетия, несмотря на доступ к новой противо-

вирусной терапии. Эрадикация вируса является наиболее значимым фактором профилактики ГЦК, поэтому лечение гепатита С не только не должно откладываться из-за риска развития ГЦК, а должно начинаться как можно раньше. Пациенты с циррозом печени требуют длительного периода наблюдения, дополнительного регулярного скрининга на предмет развития новообразований печени после успешной терапии хронического вирусного гепатита препаратами прямого противовирусного действия. При этом проведение ультразвукового

исследования печени и исследование уровня АФП для пациентов без ГЦК в анамнезе желательны каждые 6 мес, а для пациентов с ГЦК в анамнезе должно проводиться КТ или МРТ, а также каждые 3 мес оцениваться уровень АФП. Необходимы дальнейшие исследования для формирования групп высокого риска ГЦК после устойчивого вирусологического ответа, создание алгоритма мониторинга этих групп, разработка методов ранней диагностики ГЦК и, возможно, назначение таргетных препаратов в группах сверхвысокого риска.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis C [Internet]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (cited 12.10.2018r).
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М., 2018. 268. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report. Moscow, 2018. 268. (in Russian)].
3. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Feb; 60(2): 392–420. doi: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
4. Lafaro K.J., Demirjian A.N., Pawlik T.M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2015 Jan; 24(1): 1–17. doi: 10.1016/j.soc.2014.09.001.
5. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015 Mar 1; 136(5): E359–86. doi: 10.1002/ijc.29210.
6. Li D., Chung R. Impact of hepatitis C virus eradication on hepatocellular carcinogenesis. Cancer. 2015 Sep 1; 121(17): 2874–82. doi: 10.1002/cncr.29528.
7. Bruno S., Zuin M., Crosignani A., Rossi S., Zadra F., Roffi L., Borzio M., Redaelli A., Chiesa A., Silini E.M., Almasio P.L., Maisonneuve P. Predicting Mortality Risk in Patients With Compensated HCV-Induced Cirrhosis: A Long-Term Prospective Study. Am J Gastroenterol. 2009 May; 104(5): 1147–58. doi: 10.1038/ajg.2009.31.
8. Lafaro K.J., Demirjian A.N., Pawlik T.M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2015 Jan; 24(1): 1–17. doi: 10.1016/j.soc.2014.09.001.
9. London W.T., Petrick J.L., McGlynn K.A. Liver cancer. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2018. 635–660.
10. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250. (in Russian)].
12. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М., 2009. 245. [Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2007 (morbidity and mortality). Moscow, 2009. 245. (in Russian)].
13. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011 Aug; 55(2): 245–64. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.023.
14. Niederer C., Hüppe D., Zehnter E., Möller B., Heyne R., Christensen S., Pfaff R., Theilmeier A., Alshuth U., Mauss S. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. World J Gastroenterol. 2012 Mar 28; 18(12): 1339–47. doi: 10.3748/wjg.v18.i12.1339.
15. Hiramatsu N., Oze T., Takehara T. Suppression of hepatocellular carcinoma development in hepatitis C patients given interferon-based antiviral therapy. Hepatol Res. 2015 Jan; 45(2): 152–61. doi: 10.1111/hepr.12393.
16. Yu M.L., Lin S.M., Chuang W.L., Dai C.Y., Wang J.H., Lu S.N., Sheen I.S., Chang W.Y., Lee C.M., Liaw Y.F. A sustained virological response to interferon or interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C: A nationwide, multi-centre study in Taiwan. Antivir Ther. 2006; 11(8): 985–94.
17. Singal A.K., Singh A., Jagannathan S., Guturu P., Mummadi R., Kuo Y.F., Sood G.K. Antiviral therapy reduces risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010 Feb; 8(2): 192–9. doi: 10.1016/j.cgh.2009.10.026.
18. Rutter K., Stättermayer A.F., Beinhardt S., Scherzer T.M., Steindl-Munda P., Trauner M., Ferenci P., Hofer H. Successful anti-viral treatment improves survival of patients with advanced liver disease due to chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Mar; 41(6): 521–31. doi: 10.1111/apt.13085.
19. Janjua N.Z., Chong M., Kuo M., Woods R., Wong J., Yoshida E.M., Sherman M., Butt Z.A., Samji H., Cook D., Yu A., Alvarez M., Tyndall M., Krajden M. Long-term effect of sustained virological response on hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in Canada. J Hepatol. 2017 Mar; 66(3): 504–513. doi: 10.1016/j.jhep.2016.10.028.
20. Morgan T.R., Ghany M.G., Kim H.Y., Snow K.K., Shiffman M.L., De Santo J.L., Lee W.M., Di Bisceglie A.M., Bonkovsky H.L., Dienstag J.L., Morishima C., Lindsay K.L., Lok A.S.; HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology. 2010 Sep; 52(3): 833–44. doi: 10.1002/hep.23744.
21. van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.F., Lammert F., Duarte-Rojo A., Heathcote E.J., Manns M.P., Kuske L., Zeuzem S., Hofmann W.P., de Knecht R.J., Hansen B.E., Janssen H.L. Association Between Sustained Virological Response and All-Cause Mortality Among Patients With Chronic Hepatitis C and Advanced Hepatic Fibrosis. JAMA. 2012 Dec 26; 308(24): 2584–93. doi: 10.1001/jama.2012.144878.
22. Yoshida H., Tateishi R., Arakawa Y., Sata M., Fujiyama S., Nishiguchi S., Ishibashi H., Yamada G., Yokosuka O., Shiratori Y., Omata M. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. Gut 2004; 53: 425–430.
23. Morgan R.L., Baack B., Smith B.D., Yartel A., Ptasni M., Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2013 Mar 5; 158(5 Pt 1): 329–37. doi: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005.
24. Bartenschlager R., Lohmann V., Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. Nat Rev Microbiol. 2013 Jul; 11(7): 482–96. doi: 10.1038/nrmicro3046.
25. Kim W.R., Lake J.R., Smith J.M., Skeans M.A., Schladt D.P., Edwards E.B., Harper A.M., Wainright J.L., Snyder J.J., Israni A.K., Kasiske B.L. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: liver. Am J Transplant. 2015 Jan; 15 Suppl 2: 1–28. doi: 10.1111/ajt.13197.
26. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018 Aug; 69(2): 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
27. Reig M., Mariño Z., Perelló C., Iñarrairaegui M., Ribeiro A., Lens S., Díaz A., Vilana R., Darnell A., Varela M., Sangro B., Calleja J.L., Forns X., Bruix J. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. J Hepatol. 2016 Oct; 65(4): 719–726. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.008.
28. Conti F., Buonfiglioli F., Scuteri A., Crespi C., Bolondi L., Caraceni P., Foschi F.G., Lenzi M., Mazzella G., Verucchi G., Andreone P., Brillanti S. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. J Hepatol. 2016 Oct; 65(4): 727–733. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.015.
29. Waziry R., Hajarizadeh B., Grebely J., Amin J., Law M., Danta M., George J., Dore G. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Hepatol. 2017 Dec; 67(6): 1204–1212. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.025.
30. Kanwal F., Kramer J., Asch S.M., Chayanupatkul M., Cao Y., El-Serag H.B. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology. 2017 Oct; 153(4): 996–1005.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.012.

31. Innes H., Barclay S.T., Hayes P.C., Fraser A., Dillon J.F., Stanley A., Bathgate A., McDonald S.A., Goldberg D., Valerio H., Fox R., Kennedy N., Bramley P., Hutchinson S.J. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with hepatitis C and sustained viral response: Role of the treatment regimen. *J Hepatol.* 2018 Apr; 68(4): 646–654. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.033.

32. Singer A.W., Reddy K.R., Teleg L.E., Osinusi A.O., Brainard D.M., Buti M., Chokkalingam A.P. Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C virus infection and risk of incident liver cancer: a retrospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 May; 47(9): 1278–1287. doi: 10.1111/apt.14593.

33. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J Hepatol.* 2016 Oct; 65(4): 734–740. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.045.

34. Cabibbo G., Petta S., Calvaruso V., Cacciola I., Cannavò M.R., Madonia S., Distefano M., Larocca L., Prestileo T., Tinè F., Bertino G., Giannitrapani L., Benanti F., Licata A., Scalisi I., Mazzola G., Cartabellotta F., Alessi N., Barbàra M., Russello M., Scifo G., Squadrito G., Raimondo G.,

Craxi A., Di Marco V., Cammà C.; Rete Sicilia Selezione Terapia HCV (RESIST-HCV). Is early recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV cirrhotic patients affected by treatment with direct-acting antivirals? A prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Oct; 46(7): 688–695. doi: 10.1111/apt.14256.

35. Calvaruso V., Petta S., Cacciola I., Cabibbo G. Disease outcomes after DAA-induced SVR: Data from the resist-HCV cohort. *Digestive and Liver Disease.* 2018; 50(1): 12. doi: 10.1016/j.dld.2018.01.005.

36. Belli L.S., Perricone G., Adam R., Cortesi P.A., Strazzabosco M., Facchetti R., Karam V., Salizzoni M., Andujar R.L., Fondevila C., De Simone P., Morelli C., Fabregat-Prous J., Samuel D., Agarwaal K., Moreno Gonzales E., Charco R., Zieniewicz K., De Carlis L., Duvoux C.; all the contributing centers (www.eltr.org) and the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Impact of DAA in liver transplantation: major effects on the evolution of the indications and results. A study based on ELTR registry. *J Hepatol.* 2018 Oct; 69(4): 810–817. doi: 10.1016/j.jhep.2018.06.010.

Поступила/Received 07.05.18  
Принята в печать/Accepted 12.04.19

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Малинина Наталья Анатольевна**, аспирант кафедры госпитальной терапии РУДН, врач Центра изучения печени (г. Москва, Россия). E-mail: malininan20042013@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9426-2018. ORCID: 0000-0002-0829-474X.

**Мазурчик Наталья Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии РУДН, заместитель директора Центра изучения печени РУДН (г. Москва, Россия). E-mail: mazurchikn@yandex.ru.

**Тарасова Ольга Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии РУДН, врач Центра изучения печени РУДН (г. Москва, Россия). E-mail: hildegarda@mail.ru. ORCID: P- 1521-2015.

**Огурцов Павел Петрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии РУДН, директор Центра изучения печени РУДН (г. Москва, Россия). E-mail: pogurtsov@yandex.ru. Researcher ID (WOS): A-5844-2017. Author ID (Scopus): 6602445752. ORCID: 0000-0001-7939-891X.

#### Финансирование

Публикация подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

#### Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Nataliya A. Malinina**, MD, Postgraduate, Liver Research Center, Department of Hospital Therapy, People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: malininan20042013@yandex.ru. Researcher ID (WOS): I-9426-2018. ORCID: 0000-0002-0829-474X.

**Nataliya V. Mazurchik**, MD, PhD, Liver Research Center, Department of Hospital Therapy, People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: mazurchikn@yandex.ru.

**Olga I. Tarasova**, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Hospital Therapy, doctor of the Center for the Study of the Liver of People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia). Email: hildegarda@mail.ru. ORCID: P-1521-2015.

**Pavel P. Ogurtsov**, MD, Professor, Liver Research Center, Head of Department of Hospital Therapy, People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia). E-mail: pogurtsov@yandex.ru. Researcher ID (WOS): A-5844-2017. Author ID (Scopus): 6602445752. ORCID: 0000-0001-7939-891X.

#### Funding

The publication has been prepared with the support of the «RUDN University Program 5-100».

#### Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.