

РАК ПЕЧЕНИ И ЕГО ФАКТОРЫ РИСКА В НОВОСИБИРСКЕ

О.В. Решетников¹, Т.Г. Опенко^{1,3}, С.А. Курилович^{1,2},
А.А. Хрянин², С.К. Малютин^{1,2}

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»,
г. Новосибирск¹

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск²

ФГБУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», г. Новосибирск³
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru¹

Аннотация

Проанализированы динамика заболеваемости и смертности от первичного рака печени у населения Новосибирска по данным популяционного регистра рака и регистра общей смертности за 25 лет (1988–2012 гг.), а также уровень факторов риска этой патологии. Выявлено снижение заболеваемости и смертности от рака печени в 2–2,5 раза. Среди факторов риска отмечено существенное снижение заболеваемости гепатитом В и увеличение заболеваемости гепатитом С. Распространённость метаболического синдрома, описторхозной инвазии и употребление алкоголя остаются стабильно высокой. Обсуждается эпидемиологический прогноз для рака печени в ближайшие годы в регионе.

Ключевые слова: рак печени, эпидемиология, факторы риска.

Первичный рак печени (РП) занимает во всем мире 5-е место в общей структуре злокачественных опухолей у мужчин и 7-е место – у женщин, являясь третьей наиболее частой причиной смерти онкологических больных. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее частый гистологический тип РП, на нее приходится 85–90 % первичного рака печени. Прогноз при ГЦК неудовлетворительный, «индекс злокачественности» (отношение смертности к заболеваемости) составляет 0,95 [17]. Заболеваемость ГЦК особенно высока в Восточной и Юго-Восточной Азии и в Африке, промежуточная – в Южной Европе, низкая – в большинстве стран с высоким уровнем доходов. Хроническое инфицирование, вызванное вирусами гепатита В или С, является основным фактором риска развития ГЦК. В экономически развитых странах важную роль в канцерогенезе ГЦК играют чрезмерное потребление алкоголя, табакокурение, избыточный вес, диабет, семейные и генетические факторы, некоторые диетические аспекты [10].

В мире ежегодно регистрируется 564 000 новых случаев РП, в том числе 398 000 – у мужчин и 166 000 – у женщин. Выявляемость рака печени у мужчин, как правило, в 2–4 раза выше, чем у женщин. В странах с высоким уровнем риска РП может возникнуть в молодом возрасте (до 20 лет), в то время как в регионах с низким риском РП в возрасте до 50 лет встречается редко. Заболеваемость РП возрастает в ряде развитых стран, включая США, и увеличение, вероятно, продолжится в течение нескольких десятилетий. Тенденция явля-

ется результатом когортного эффекта, связанного с заражением вирусами гепатитов В и С, которое достигло своего пика в 1950–80-е гг. В отдельных регионах ряда развивающихся стран заболеваемость РП уменьшилась, возможно, в результате использования вакцинации против вируса гепатита В и улучшения качества пищи. Географическая вариабельность заболеваемости РП во многом объясняется распределением вирусов гепатитов В и С и афлотоксинов. Атрибутивный риск для комбинированного воздействия этих инфекций оценивается в 80 % и более случаев рака печени во всем мире. Рак печени в значительной степени поддается профилактике с помощью вакцинации против гепатита В, а также скрининга крови и ее продуктов на наличие маркеров вирусов гепатитов В и С [9]. Однако эпидемия жировой болезни печени, включающая от 10 до 20 млн человек в одной только Германии, по прогнозам, приведет к дальнейшему значительному увеличению числа больных с ГЦК [23].

Отмечены новые географические закономерности и долговременные тенденции в смертности от ГЦК в Европе, США, Японии и Австралии. Так, смертность от ГЦК в некоторых западных странах значительно выросла в последние годы [10]. Это увеличение может быть связано, с одной стороны, с увеличением числа пациентов с гепатитом В и С, а с другой – с высокой частотой заболеваний, связанных с алкоголем [14].

Пациенты с циррозом печени имеют повышенный риск развития ГЦК. Хотя степень риска

варьирует в широких пределах, в зависимости от причины цирроза печени в разных регионах мира, в недавнем руководстве решено не проводить дифференцирования между ГЦК различной этиологии [20]. Таким образом, все пациенты с циррозом печени представляют группу риска вне зависимости от его этиологии.

Представляет интерес изучение динамики заболеваемости ГЦК на протяжении больших промежутков времени и сравнение её с распространённостью факторов риска в разных популяциях. Такую возможность дают регистры, в которых накапливаются значительные массивы данных о заболеваемости. По сравнению с данными официальной статистики регистры позволяют проводить более глубокие аналитические исследования, оценивать многолетние, поло-возрастные, морфологические различия, эффективность разных видов лечения и показатели выживаемости [5]. Интеграция территориальных регистров позволяет проводить широкомасштабные эпидемиологические исследования, изучать онкологическую ситуацию, факторы риска, эффективность противораковых мероприятий.

Цель исследования – изучить многолетнюю динамику заболеваемости и смертности от рака печени и сопоставить её с распространённостью факторов риска в те же годы в популяции г. Новосибирска.

Материал и методы

В исследовании использованы данные популяционных регистров рака и регистра общей смертности, которые ведутся в НИИ терапии и профилактической медицины. Популяционный регистр рака в г. Новосибирске сформирован по извещениям обо всех впервые выявленных случаях рака (форма № 281), картам диспансерного наблюдения (форма № 030-6/у) и журналам учета больных онкологических кабинетов муниципальных поликлиник. Период действия: 1988–2012 гг. Регистр общей смертности включает данные о смертности от всех причин на основании врачебных свидетельств о смерти (форма № 106/у) и дополнительных источников информации (выписки из историй болезни, журналы вскрытий судебно-медицинской экспертизы). Период действия: 1985–2012 гг. Оба регистра функционируют на территории двух районов г. Новосибирска (345 000 жителей), учитывают лиц, постоянно там проживающих. Код присваивается по МКБ-10. Полученные результаты можно экстраполировать на всю популяцию г. Новосибирска.

Выполнен анализ записей регистра рака, регистра общей смертности, расчеты заболеваемости, смертности, среднего возраста и другие показатели с использованием пакета прикладных программ SPSS, версия 11.5, по 5-летним интервалам. Значимость различий между средними показателями

оценивали по критерию Стьюдента (для нормального распределения признаков). Критерий статистической значимости – уровень $p < 0,05$.

Данные об инфицированности населения НСО вирусными гепатитами В и С были получены из протоколов Роспотребнадзора по Новосибирской области (НСО). Регистрация ВГВ проводится с 1995 г., ВГС – с 2002 г. Данные о потреблении алкоголя в РФ были любезно предоставлены профессором А.В. Немцовым [4].

Результаты исследования

За период 1988–2012 гг. в регистр рака внесено 30 320 записей о впервые выявленных случаях злокачественных новообразований (ЗНО) (46,4 % мужчин и 53,6 % женщин). Первичный рак печени (МКБ-10: C22) составляет 1,7 % от всех ЗНО. В период 1988–1992 гг. доля РП была 2,5 %, а в 2008–2012 гг. она снизилась до 1,1 % (оба пола). В РФ доля РП в структуре онкозаболеваемости снизилась с 1,6 % в 2001 г. до 1,25 % в 2011 г. [2].

Морфологическая верификация РП, по данным нашего регистра, находится на невысоком уровне – менее 30 % случаев, что ниже среднего уровня в РФ – 46,6 % [2]. При этом большую часть составила ГЦК – 55 %, аденокарциномы разной степени дифференцировки – 14,5 %, недифференцированный рак и холангиокарциномы – по 12 %, ангиосаркомы, фибросаркомы и трабекулярный рак представлены единичными случаями.

В г. Новосибирске наблюдается общая для РФ тенденция увеличения среднего возраста выявления всех ЗНО для лиц обоего пола с 61,2 до 63,7 года ($p=0,000$). Увеличился также и возраст выявления РП: у мужчин – на 3,1 года (62,2 года в 1988–1992 гг. и 65,3 года в 2008–2012 гг., $p=0,136$); у женщин – на 2,7 года (67,2 и 72,5 года, $p=0,030$). Средний возраст выявления РП у женщин во все годы наблюдения был выше, чем у мужчин ($p<0,001$).

Относительные показатели заболеваемости раком печени по 5-летним интервалам приведены в табл. 1. Относительно высокие в 1988–1992 гг. показатели заболеваемости РП снизились в 2,5 раза у мужчин и в 2,2 раза у женщин к 2008–2012 гг., но в г. Новосибирске они были выше, чем в среднем по РФ. На всём протяжении периода регистрации заболеваемость мужчин была в 2 раза выше, чем женщин. Как возможная причина снижения регистрации РП рассматривается расширение диагностических возможностей визуализации в последние десятилетия. Можно предположить, что некоторые случаи опухолевого поражения печени, определяемые раньше как РП, стали более точно диагностироваться как другие заболевания, например метастатическое или паразитарное поражение печени, но какова доля этих диагнозов – оценить трудно. По данным официальной статистики, снижение доли ЗНО неточно обозначенных, вторич-

Таблица 1

**Относительные показатели заболеваемости раком печени, г. Новосибирск, 1988–2012 гг.,
на 100 000 жителей, мировой стандарт**

	Временной интервал, годы					Кратность снижения за период	РФ, 2011 [2]
	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012		
Мужчины	10,9	8,0	6,9	2,7	4,6	2,4	4,1
Женщины	5,1	4,3	2,4	2,8	2,3	2,2	1,9
Оба пола	7,2	5,7	4,0	2,8	2,9	2,5	2,7

Таблица 2

**Относительные показатели смертности от рака печени, г. Новосибирск, 1988–2012 гг.,
на 100 000 жителей, мировой стандарт**

	Временной интервал, годы					Кратность снижения за период	РФ, 2011 [1]
	1988–1992	1993–1997	1998–2002	2003–2007	2008–2012		
Мужчины	9,4	9,1	7,8	2,8	4,6	2,0	5,4
Женщины	3,7	4,2	2,5	2,9	2,0	1,9	2,3
Оба пола	5,8	6,0	4,4	2,9	2,7	2,1	3,5

ных и неуточнённых локализаций в РФ составило 0,2 % (4,6 % в 2001 г. и 4,4 % в 2011 г.) [2].

Клиническая стадия была указана в 157 случаях (32 % от всех случаев РП), из них IV – в 89,8 %, III – в 4,5 %, I и II – в 5,7 % случаев. К сожалению, ранние стадии РП диагностируются в большинстве случаев как случайные находки. Поэтому чаще устанавливается РП IV стадии. Таким образом, можно констатировать высокую запущенность РП.

По данным регистра, из 491 записи о РП данные о смерти есть в 459 (93,5 %) случаях. Вклад РП в структуру общей смертности от ЗНО составил в среднем за весь период, как и по РФ [2], – 3 %. Средняя продолжительность жизни с момента установления диагноза при раке печени – 0,23 года у мужчин, 0,26 года у женщин. Одногодичная летальность составила 92,1 % (452 случая) за период наблюдения, 5-летняя выживаемость – 0,2 % (1 случай). При анализе относительных показателей смертности от РП установлено, что произошло снижение стандартизованного показателя в 2 раза по сравнению с начальным периодом регистрации (табл. 2). Показатели смертности среди мужчин выше, чем у женщин, как и показатели заболеваемости. При этом показатели смертности в Новосибирске ниже, чем по России в среднем. Индекс злокачественности (определяемый как отношение смертности к заболеваемости, ВОЗ) при РП составил 0,94.

Обсуждение

Динамика снижения смертности от РП в г. Новосибирске оказалась сходной с аналогичными показателями в некоторых странах Восточной Европы (Польша, Чехия). В ряде стран Западной Европы (Великобритания, Испания, Франция, Австрия) наблюдается противоположное явление – увеличение смертности от РП, а в Германии и Португалии у мужчин – даже в 2–3 раза за 30 лет. Усматривает-

ся определённая закономерность: смертность от РП снижается в южноевропейских странах, где традиционно она высока, и увеличивается в регионах с ранее низкой смертностью (Центральная и Северная Европа, Португалия). В большинстве европейских стран тенденции смертности от РП у женщин более благоприятны [10]. Не вызывает сомнения, что динамика показателей заболеваемости и смертности от РП связана с распространённостью факторов риска.

Установлено, что рак печени – это генетически гетерогенное заболевание. Гепатоканцерогенез является сложным процессом, связанным со многими генетическими и эпигенетическими нарушениями и требующим вовлечения нескольких путей сигнальной трансдукции, в том числе белков p53, Ras, MAPK, JAK/STAT, Wnt/B-катенина, hedgehog белков и др. При этом определены также многочисленные предрасполагающие причины, в их числе ВГВ, ВГС, чрезмерное потребление алкоголя, ожирение, цирроз печени, афлатоксины. Распространённость и вклад этих факторов риска зависят от региона [17]. По мнению большинства исследователей, этиология цирроза печени практически не играет роли для развития РП, важен лишь факт наличия цирроза. Любой из повреждающих факторов, приводящий к физиологической регенерации печеночной паренхимы и к пролиферации межуточной и соединительной ткани, может привести к развитию очагов регенеративной гиперплазии. Инфицирование гепатитом В приводит к развитию ГЦК через развитие цирроза или непосредственно, минуя эту стадию (рис. 1).

По данным мониторинга эпидемиологической ситуации в Новосибирской области за период с 2002 по 2015 г., инфицированность населения вирусом гепатита С (ВГС) выросла, особенно в последние годы. Этот показатель намного выше, чем в среднем по России (рис. 2). Выявляемость

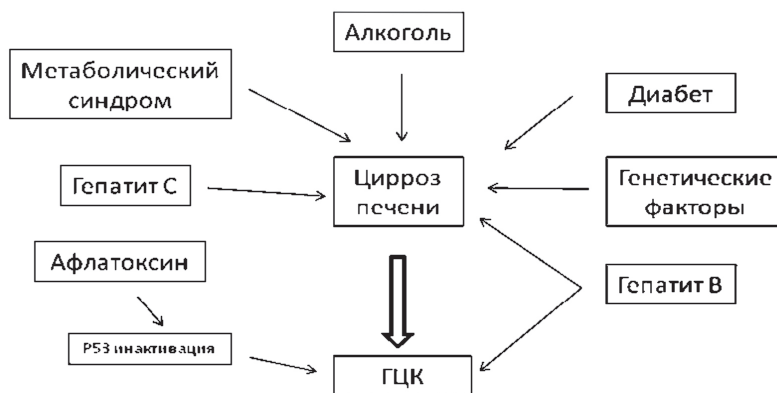


Рис. 1. Схема факторов риска ЦП и ГЦК [17]

гепатита В (ВГВ) в этот период снижалась (рис. 3). За последнее десятилетие в НСО произошло значительное уменьшение доли случаев заражения ВГВ при переливаниях крови и проведении процедур в медицинских учреждениях. Вероятно, это связано с использованием более чувствительных методов выявления HBsAg и с широким применением одноразовых инструментов. Кроме того, с 2000 г. начата активная вакцинация населения от ВГВ.

Вирус гепатита В является важным фактором риска развития ГЦК, так как увеличивает и риск опухоли, и риск цирроза печени (рис. 1). Развитие ГЦК на фоне цирроза печени, связанного с ВГВ, происходит на фоне хронического воспалительно-некротического процесса с нарастающим фиброзом и пролиферацией гепатоцитов, подобно тому, что наблюдается при воздействии других факторов риска. На доцирротической стадии ВГВ также способен спровоцировать гепатоканцерогенез, вторичный по отношению к вирус-специфическим факторам. ВГВ обладает ДНК с циркулярным геномом, который кодирует структурные и репликативные белки, а также содержит ДНК-регуляторные элементы. Вирус внедряется в гепатоциты, вирусные мессенджеры РНК транскрипции и трансляции – в вирусные белки, в результате синтезируется вирусная ДНК,

которая затем интегрируется в геном хозяина в инфицированных гепатоцитах. Этот процесс может способствовать развитию рака несколькими способами, в том числе путем быстрой пролиферации гепатоцитов и нестабильности генома, а также внедрения фрагментов нуклеиновых кислот вируса в гены, кодирующие белки, участвующие в канцерогенезе [17].

Исследования, проведенные в Германии, показали, что примерно треть случаев ГЦК может быть связана с избыточным потреблением алкоголя. Ежедневное употребление алкоголя в течение 10 лет в дозе 60–80 мл этанола для мужчин и 20 мл для женщин повышает риск развития ГЦК от 6 до 41 % [20]. В настоящее время не выявлено уровня безопасного потребления алкоголя и найдена дозозависимость между потреблением алкоголя и относительным риском ГЦК. Риск увеличивается в зависимости от ежедневной дозы алкоголя: при потреблении 25 мл этанола в день он составляет 1,19; 50 мл в день – 1,40; 100 мл в день – 1,81 [11]. Хроническое употребление алкоголя в дозе >80 мл этанола в день более 10 лет увеличивает риск ГЦК в 5 раз [17].

Предполагаемый канцерогенный эффект алкоголя связан с рядом факторов: канцерогенностью метаболитов этанола (в частности, ацетальдеги-

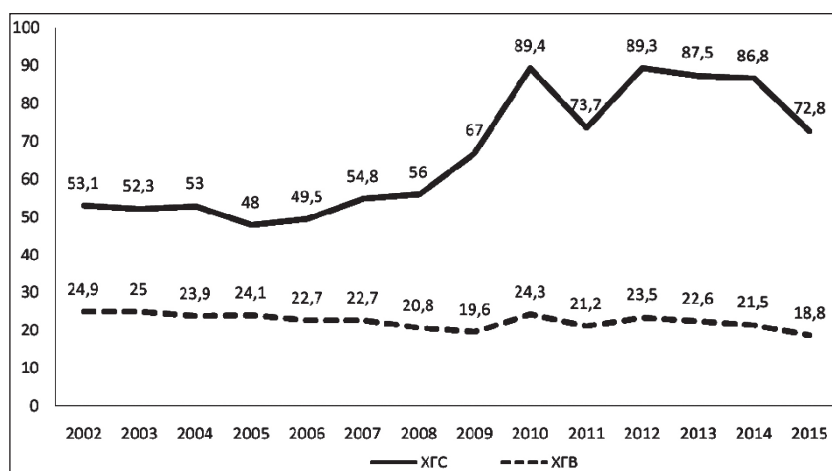


Рис. 2. Динамика выявляемости хронических вирусных гепатитов В и С в НСО (2002–2015 гг., оба пола) на 100 000 жителей

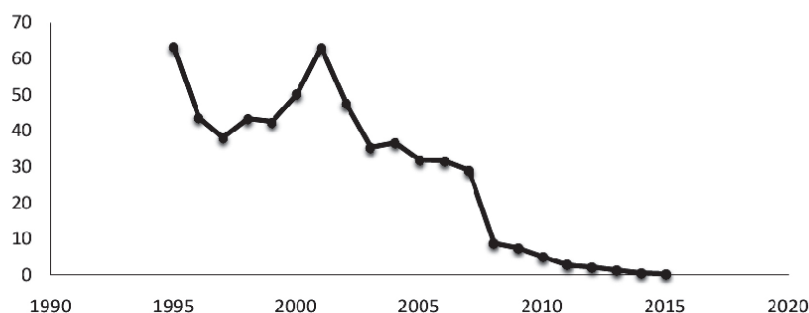


Рис. 3. Динамика выявляемости острого ВГВ в НСО (1995–2015 гг., оба пола) на 100 000 жителей

да); взаимодействием алкоголя с фолатами, что приводит к повреждению нормального процесса метилирования ДНК и к дисбалансу уровня предшественников ДНК и хромосомных нарушений; модулированием алкоголем активности ферментов детоксикации (в том числе цитохрома Р450). Кроме того, алкоголь, являясь хорошим растворителем, улучшает проникновение канцерогенов в печень [16].

В РФ в последние десятилетия отмечены значительные колебания потребления алкоголя, с пиком в середине 1990-х годов XX века и последующим снижением (рис. 4). По данным обследования популяционных выборок в г. Новосибирске, тренды потребления алкоголя были схожими. В период 1985–1996 гг. средняя доза алкоголя за алкогольный эпизод возросла у мужчин от 90 до 103 г этанола без существенной динамики у женщин (около 30 г) [21]. В последующие годы в Новосибирской популяции отмечено снижение потребления алкоголя у мужчин примерно в 1,5 раза к началу 2000-х при стабильном и невысоком потреблении среди женщин. Однако в последнее десятилетие доля «binge drinkers» (лиц, потребляющих высокие разовые дозы алкоголя) остается высокой. Так, треть мужчин 45–69 лет, обследованных по программе проекта НАРПЕЕ (2003–2005 гг.), потребляла алкоголь в разовой дозе >100 г этанола, а среди них 14,3 % – более 140 г, а 11,9 % – более 160 г [8].

Необходимо заметить, что исследование ЕРИС, выполнявшееся в 1992–2000 гг. с включением пациентов 8 стран Европы, показало, что алкоголь несет ответственность за 33 % случаев РП у мужчин и 18 % у женщин. При этом значительная часть случаев связана с употреблением алкоголя выше верхнего допустимого предела (>24 г этанола в день для мужчин и >12 г для женщин). Возможно, в снижении заболеваемости РП определенную роль сыграли мероприятия по ограничению употребления алкоголя, в том числе проводимые на государственном уровне в 1980-е и 2010-е гг., однако сегодняшний уровень потребления алкоголя не внушает оптимизма, тем более что повсеместно наблюдается рост алкогольных циррозов печени.

Ряд исследований, проведенных в Европе, показал, что у пациентов с ГЦК в 30–40 % случаев не удаётся найти ВГВ или ВГС, что свидетельствует о наличии других причин заболевания. Некоторые из этих пациентов имели клинические или биохимические признаки жировой болезни печени (ожирение) или компоненты метаболического синдрома, например сахарный диабет II типа (СДII). В популяционных когортных исследованиях в США, Скандинавии, Тайване и Японии найдено, что у тучных лиц риск ГЦК в 1,5–2 раза выше. Несколько когортных исследований и исследований типа «случай – контроль» показали, что у лиц с СДII риск развития ГЦК в 2 раза выше [12].

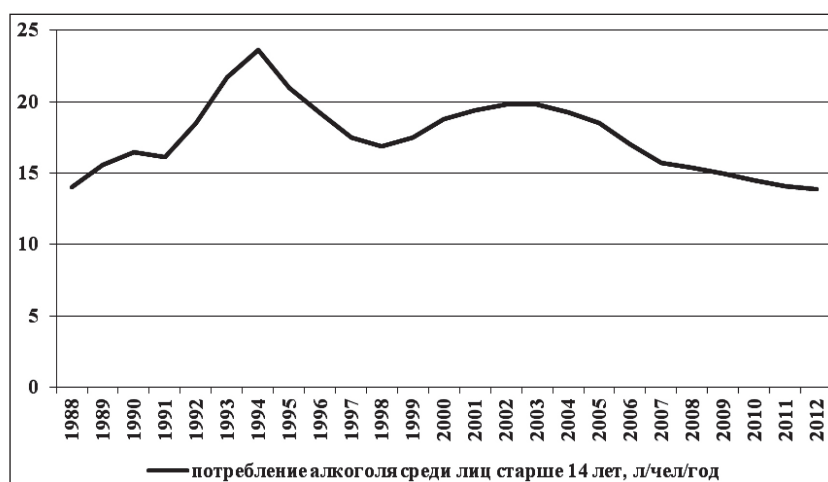


Рис. 4. Потребление алкоголя в России (А.В. Немцов, К.В. Шелыгин) [3]

Неалкогольная жировая болезнь печени, которая присутствует почти у 90 % лиц с ожирением и у 70 % лиц с СДП, названа возможным фактором риска ГЦК. Из-за недостатка данных оценка риска корреляции между прогрессированием жировой болезни печени и развитием ГЦК пока невозможна. Однако учитывая высокую распространенность метаболического синдрома в развитых странах, например в США, даже небольшое увеличение риска приведёт к большому росту случаев ГЦК [13].

При ожирении в белой жировой ткани в больших количествах вырабатываются адипокины (лептин, адипонектин и др.), провоспалительные цитокины, а также ферменты, регулирующие биосинтез и активацию стероидных гормонов. Нарушается обмен инсулина, инсулиноподобного фактора роста, повышается уровень эстрогенов. Это стимулирует канцерогенез и препятствует апоптозу [6]. При ожирении повышен риск развития СДП, при котором возрастает риск развития ГЦК. Инсулино-резистентность приводит к накоплению липидов в гепатоцитах, что увеличивает продукцию цитокинов (особенно ФНО- α), свободных радикалов и приводит к оксидативному стрессу, способствуя прогрессированию от стеатоза к стеатогепатиту и циррозу [22].

В результате изучения многолетних трендов распространенности избыточной массы тела и ожирения в популяции г. Новосибирска (исследования НИИТПМ) найдено небольшое увеличение распространенности ожирения среди мужчин в период с 1985 по 1989 г., без существенной динамики за последующие 5 лет. У женщин распространенность ожирения снизилась на 5 %, избыточная масса тела – на 8 %. Таким образом, тенденции распространенности ожирения и избыточной массы тела в популяции г. Новосибирска носят благоприятный характер, хотя частота повышенных показателей массы тела в женской популяции сохраняется относительно высокой [3]. Распространенность жировой болезни печени в новосибирской популяции по данным УЗИ в последние два десятилетия составляет примерно 20 % [7].

Из всех обнаруженных природных токсинов афлатоксины являются самыми сильными гепато-канцерогенами. Производящие токсин аспергиллы нескольких видов (главным образом рода *A. flavus* и *A. parasiticus*) растут на зернах, семенах и плодах растений с высоким содержанием масла (например, на семенах арахиса) и некоторых других субстратах. Сильнее обычно заражены грибами продукты, хранящиеся в жарком и влажном климате [18]. Для РФ проблема афлатоксинов пока кажется не столь актуальной, хотя массовое поступление продовольствия из Китая в последние 2–3 года представляется небезопасным с точки зрения зараженности аспергиллами.

Последние эпидемиологические данные указывают на значительную разницу в заболевае-

мости РП в разных регионах РФ. Эти показатели у женщин были наиболее высокими в Томской области (2-е место в РФ), в Ханты-Мансийском автономном округе (7-е место), Новосибирской области (12-е место), т.е. регионах, являющихся эндемичными по описторхозу [2, 5]. Исследователи, работавшие в Томской области в 1960-е годы, доказали, что развитие холангиокарцином печени в ряде случаев ассоциировано с многолетней описторхозной инвазией. В последние годы представлены убедительные экспериментальные данные: описторхисы при заражении хомячков вызывают образование полипов, содержащих очаги злокачественных клеток, что может предшествовать раку желчных протоков [19]. За последние 15 лет произошло расширение ареала описторхоза с активным включением человека в качестве источника инвазии. Удельный вес описторхоза в сумме инвазий (аскаридоз, тениаринхоз, тениоз, дифиллоботриоз, трихоцефалез) постоянно возрастает. В 1972 г. доля описторхоза составляла 4 %, в 1985 г. – 19 %, в 2011 г. – 40 % [1]. Можно предположить, что это может привести к увеличению доли холангиокарцином в структуре РП.

Заключение

Заболеваемость РП в г. Новосибирске за четверть века снизилась в 2 раза. Смертность от РП тоже снижается, но, учитывая, что индекс злокачественности близок к единице, показатели запущенности чрезвычайно высоки, а ранняя диагностика наблюдается в единичных случаях, ситуацию с этим заболеванием можно оценить как неблагоприятную.

Распространённость основных факторов риска РП в популяции г. Новосибирска за последние десятилетия снизилась: уменьшилась инфицированность ВГВ, снизилось потребление алкоголя. По данным НИИТПМ, распространённость метаболического синдрома также не увеличивается. Выросла инфицированность ВГС, что может привести к росту гепатит С-ассоциированных РП в будущем, если эта тенденция не изменится.

Пока невозможно достоверно прогнозировать риск развития цирроза печени и ГПЦ, поскольку знание факторов риска и наличие их у пациента не определяют прогноз цирроза печени и, соответственно, ГЦК. Имеются лишь немногочисленные исследования, касающиеся проспективного многолетнего наблюдения за лицами с факторами риска в отношении ГЦК. Например, в течение 20 лет после заражения ВГС риск цирроза печени составляет от 7 % в популяции до 22 % у гепатологических пациентов [15]. Однако можно оценить приближенные тренды факторов риска РП в популяции в ближайшие годы. Вероятно, инфицирование ВГВ будет снижаться до следовых уровней, хотя к этому времени уже зараженные лица будут вносить значительный вклад в заболеваемость циррозом

печени. Надежды на снижение уровня потребления алкоголя населением призрачны. При этом ВГС, особенно в сочетании с алкоголизацией, представляется наиболее опасным предиктором РП в популяции г. Новосибирска, а вероятно, и всей России. Влияние метаболического синдрома и описторхозной инвазии остается важной, если и не такой значимой доминантой РП, как вирусы и алкоголь, но малоизменяющейся константой. Несомненным способом снижения роли РП в общем здоровье населения является первичная профилактика, направленная на предотвращение или снижение воздействия факторов риска:

– всеобщая вакцинация против ВГВ новорожденных для предотвращения вертикальной трансмиссии от зараженных матерей, а также детей раннего возраста;

– профилактика новых случаев инфицирования (безопасность медицинских манипуляций, скрининг донорских продуктов крови, идентификация бессимптомных носителей ВГВ и ВГС путем скрининга);

– профилактика алкогольной зависимости;

– образовательные программы питания и физической активности, в том числе государственная политика здорового питания;

– в эндемичных районах отказ от употребления в пищу рыбы в сыром виде, а также своевременное лечение описторхозной инвазии;

– снижение загрязнения пищи/воды пищевыми канцерогенами (особенно афлатоксинами).

Для вторичной профилактики важной задачей является адекватный скрининг РП у лиц с циррозом печени/выраженным фиброзом с частотой определения альфа-фетопротеина и абдоминального УЗИ не реже чем 2 раза в год, а при HBV-ассоциированном циррозе печени – 1 раз в 4 мес. По данным когортного исследования в Тайване (более 52 тыс. пациентов), ГЦК, ассоциированная с HBV-инфекцией, выявлялась на более ранних стадиях, и вероятность выживания пациентов была выше при 4-месячных интервалах между УЗИ по сравнению с 12-месячными [24].

Настоящий анализ поддержан Российским научным фондом (проект № no. 14-45-00030).

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов А.О., Прокудина Д.В., Байков А.Н., Салтыкова И.В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печеночными сосальщиками // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 83–90.
2. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 260 с.
3. Кылбанова Е.С., Малютин С.К., Насонова Н.В., Никитин Ю.П. 10-летние тренды показателей массы тела у мужчин и женщин Новосибирска (1985–1995 гг.) // Терапевтический архив. 2005. Т. 77, № 3. С. 64–67.
4. Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Ченук О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 5–14.
5. Немцов А.В., Шелыгин К.В. Потребление алкоголя в России: 1956–2012 гг. // Вопросы наркологии. 2014. № 5. С. 3–12.
6. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Чернышова А.Л., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Zhiwei Zhou, Wei Wang. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием // Вопросы онкологии. 2015. Т. 61, № 4. С. 619–623.
7. Ясюкевич Н.В., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г., Курилович С.А., Решетников О.В., Малютин С.К. Жировая болезнь печени по данным ультразвукового исследования: распространенность и ассоциации с кардиометаболическими факторами риска в сибирской популяции // Атеросклероз. 2015. Т. 11, № 1. С. 27–33.
8. Bobak M., Room R., Pikhart H., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Kurilovitch S., Topor R., Nikitin Yu., Marmot M. Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three urban populations // J. Epidemiol. Community Health. 2004. Vol. 58. P. 238–242. doi: 10.1136/jech.2003.011825.
9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // Gastroenterology. 2004. Vol. 127 (5 Suppl 1). S5–S16.
10. Bosetti C., Turati F., La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2014. Vol. 28 (5). P. 753–770. doi: 10.1016/j.bpg.2014.08.007.
11. Corrao G., Bagnardi V., Zamboni A., La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases // Prev. Med. 2004. Vol. 38 (5). P. 613–619.
12. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // Gastroenterology. 2004. Vol. 126 (2). P. 460–468.
13. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. P. 1118–1127. doi: 10.1056/NEJMra1001683.
14. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127. P. 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.
15. Freeman A., Dore G., Law M., Thorpe M., Von Overbeck J., Lloyd A.R., Marinos G., Kaldor J.M. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection // Hepatology. 2001. Vol. 34 (4 Pt 1). P. 809–816.
16. International Agency for Research on Cancer. Consumption of alcoholic beverages // IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. 2012. Vol. 100E. P. 373–472. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>.
17. Lafaro K.J., Demirjian A.N., Pawlik T.M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2015. Vol. 24 (1). P. 1–17. doi: 10.1016/j.soc.2014.09.001.
18. Liu Y., Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment // Environ Health Perspect. 2010. Vol. 118 (6). P. 818–824. doi: 10.1289/ehp.0901388.
19. Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A., Sripa B. Comparative histopathology of Opisthorchis felinus and Opisthorchis viverrini in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke // Parasitol. Int. 2012. Vol. 61 (1). P. 167–172. doi: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
20. Malek N.P., Schmidt S., Huber P., Manns M.P., Greten T.F. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // Dtsch. Arztebl. Int. 2014. Vol. 111 (7). P. 101–116. doi: 10.3238/arztebl.2014.0101.
21. Malyutina S.K., Bobak M., Kurilovitch S., Ryzova E., Nikitin Yu.P., Marmot M. Alcohol consumption and binge drinking in Novosibirsk, 1985–1995 // Addiction. 2001. Vol. 96 (7). P. 987–995.
22. Siegel A.B., Zhu A.X. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link // Cancer. 2009. Vol. 115 (24). P. 5651–5661. doi: 10.1002/cncr.24687.
23. Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection // Hepatology. 2010. Vol. 51 (5). P. 1820–1832. doi: 10.1002/hep.23594.
24. Wu C.Y., Hsu Y.C., Ho H.J., Chen Y.J., Lee T.Y., Lin J.T. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study // Gut. 2016. Vol. 65 (4). P. 693–701. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308786.

Поступила 25.11.15

Принята в печать 11.03.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Решетников Олег Вадимович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины» (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: reshetnikov_ov@mail.ru. SPIN-код: 6837-8271.

Опенко Татьяна Геннадьевна, научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; сотрудник ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет» (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: nsk217@rambler.ru. SPIN-код: 9262-6478.

Курилович Светлана Арсентьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; профессор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: kurilovich@yandex.ru. SPIN-код: 7468-5800.

Хрянин Алексей Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: khryanin@mail.ru. SPIN-код: 4311-2475.

Малюткина Софья Константиновна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клиники и этиопатогенеза терапевтических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины»; профессор ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: smalyutina@hotmail.com. SPIN-код: 6780-9141.

HEPATIC CANCER AND ITS RISK FACTORS IN NOVOSIBIRSK

O.V. Reshetnikov¹, T.G. Openko^{1,3}, S.A. Kurilovich^{1,2}, A.A. Khryanin², S.K. Malyutina^{1,2}

Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk¹

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk²

Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk³

175/1, B. Bogatkova St., 630089-Novosibirsk, Russia, e-mail: reshetnikov_ov@mail.ru

Abstract

The dynamics of morbidity and mortality due to primary liver cancer in the population of Novosibirsk according to population cancer register and the total mortality over 25 years (1988–2012) as well as the levels of its risk factors were analyzed. There was a 2–2.5-fold reduction in morbidity and mortality from liver cancer. Among the risk factors, a significant reduction in the incidence of hepatitis B and increase in the incidence of hepatitis C were noted. Prevalence of metabolic syndrome, opisthorchiasis and alcohol consumption remain stable. The epidemiological prognosis for liver cancer in the coming years in the region is discussed.

Key words: liver cancer, epidemiology, risk factors.

REFERENCES

1. Bogdanov A.O., Prokudina D.V., Baykov A.N., Saltykova I.V. Molecular mechanisms that lead to Cholangiocarcinoma, during chronic infection of liver flukes // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2015. № 6. P. 83–90. [in Russian]
2. *Malignancies in Russia in 2010 (morbidity and mortality)* / Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2012. 260 p. [in Russian]
3. Kylanova E.S., Maliutina S.K., Nasonova N.V., Nikitin Iu.P. 10-year trends in body weight in men and women in Novosibirsk (1985–1995) // *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2005. Vol. 77 (3). P. 64–67. [in Russian]
4. Merabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Hepatic cancer epidemiology. Incidence, mortality, dynamics of histological structure // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2015. № 2. P. 5–14. [in Russian]
5. Nemtsov A.V., Shelygin K.V. Alcohol consumption in Russia: 1956–2012 // *Voprosy narkologii*. 2014. № 5. P. 3–12. [in Russian]
6. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatikhina O.V., Frolova A.E., Zhiwei Zhou, Wei Wang. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: relationship with tumor invasion and metastasis // *Voprosy onkologii*. 2015/ Vol. 61 (4). P. 619–623. [in Russian]
7. Yasyukevich N.V., Ryabikov A.N., Shakhmatov S.G., Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Malyutina S.K. Fatty liver disease by ultrasound: prevalence and associations with cardiometabolic risk factors in a siberian population // *Atherosclerosis*. 2015. Vol. 11 (1). P. 27–33. [in Russian]
8. Bobak M., Room R., Pikhart H., Kubinova R., Malyutina S., Pajak A., Kurilovich S., Topor R., Nikitin Yu., Marmot M. Contribution of drinking patterns to differences in rates of alcohol related problems between three

urban populations // *J. Epidemiol. Community Health*. 2004. Vol. 58. P. 238–242. doi: 10.1136/jech.2003.011825.

9. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cléries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 127 (5 Suppl 1). S5–S16.

10. Bosetti C., Turati F., La Vecchia C. Hepatocellular carcinoma epidemiology // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2014. Vol. 28 (5). P. 753–770. doi: 10.1016/j.bpg.2014.08.007.

11. Corrao G., Bagnardi V., Zamboni A., La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases // *Prev. Med*. 2004. Vol. 38 (5). P. 613–619.

12. El-Serag H.B., Tran T., Everhart J.E. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. 2004. Vol. 126 (2). P. 460–468.

13. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365. P. 1118–1127. doi: 10.1056/NEJMra1001683.

14. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer*. 2010. Vol. 127. P. 2893–2917. doi: 10.1002/ijc.25516.

15. Freeman A., Dore G., Law M., Thorpe M., Von Overbeck J., Lloyd A.R., Marinos G., Kaldor J.M. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection // *Hepatology*. 2001. Vol. 34 (4 Pt 1). P. 809–816.

16. *International Agency for Research on Cancer: Consumption of alcoholic beverages* // IARC Monographs on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. 2012. Vol. 100E. P. 373–472. URL: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E.pdf>.

17. Lafaro K.J., Demirjian A.N., Pawlik T.M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2015. Vol. 24 (1). P. 1–17. doi: 10.1016/j.soc.2014.09.001.
18. Liu Y., Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment // Environ Health Perspect. 2010. Vol. 118 (6). P. 818–824. doi: 10.1289/ehp.0901388.
19. Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A., Sripa B. Comparative histopathology of *Opisthorchis felinus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: an implication of high pathogenicity of the European liver fluke // Parasitol. Int. 2012. Vol. 61 (1). P. 167–172. doi: 10.1016/j.parint.2011.08.005.
20. Malek N.P., Schmidt S., Huber P., Manns M.P., Greten T.F. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // Dtsch. Arztebl. Int. 2014. Vol. 111 (7). P. 101–116. doi: 10.3238/arztebl.2014.0101.
21. Malyutina S.K., Bobak M., Kurilovitch S., Ryzova E., Nikitin Yu.P., Marmot M. Alcohol consumption and binge drinking in Novosibirsk, 1985–1995 // Addiction. 2001. Vol. 96 (7). P. 987–995.
22. Siegel A.B., Zhu A.X. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link // Cancer. 2009. Vol. 115 (24). P. 5651–5661. doi: 10.1002/cncr.24687.
23. Starley B.Q., Calcagno C.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection // Hepatology. 2010. Vol. 51 (5). P. 1820–1832. doi: 10.1002/hep.23594.
24. Wu C.Y., Hsu Y.C., Ho H.J., Chen Y.J., Lee T.Y., Lin J.T. Association between ultrasonography screening and mortality in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study // Gut. 2016. Vol. 65 (4). P. 693–701. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308786.

Received 25.11.15
Accepted 11.03.16

ABOUT THE AUTHORS

Reshetnikov Oleg V., MD, DSc, Leading Researcher, Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: reshetnikov_ov@mail.ru. SPIN-code: 6837-8271.

Openko Tatiana G., MD, Researcher, Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: nsk217@rambler.ru. SPIN-code: 9262-6478.

Kurilovich Svetlana A., MD, DSc, Professor, Head of Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: kurilovich@yandex.ru. SPIN-code: 7468-5800.

Khryanin Alexey A., MD, DSc, Professor, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: khryanin@mail.ru. SPIN-code: 4311-2475.

Malyutina Sofia K., MD, DSc, Professor, Head of Clinic and Etiopathogenesis of Therapeutic Diseases, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: smalyutina@hotmail.com. SPIN-code: 6780-9141.