

Гепатоцеллюлярная карцинома и особенности ее развития

Р. А. Зубков¹

К. Н. Забобонин²

Е. В. Симонова³ ✉

Е. Р. Зубкова⁴

¹ Иркутский областной онкологический диспансер, Иркутск, Россия, rzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

² Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия, costya.Zabobonin25@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7059-1076>

³ Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия, evsimonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3931-2119>

⁴ Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия, elizub@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3017-4729>

Резюме

Введение. Гепатоцеллюлярная карцинома является сложнейшей медико-социальной и экономической проблемой во всем мире. Несмотря на глубокие исследования в этой сфере, гепатоцеллюлярная карцинома продолжает занимать лидирующее положение среди всех онкологических заболеваний и является пятым по распространенности злокачественным новообразованием и второй по значимости причиной смертности от рака во всем мире. Проведенный анализ литературных данных подтверждает значимость вопроса патогенеза гепатоцеллюлярной карциномы, который является достаточно сложным и зависит от этиологического фактора, что в свою очередь ведет к улучшению диагностических критериев и их стандартизации для упрощения их перехода в клиническую практику. В связи с этим для улучшения ранней диагностики карциномы требуется поиск новых, более специфичных и чувствительных биомаркеров, что в свою очередь требует понимания эпигенетических изменений, которые развиваются в процессе патогенеза, чтобы, опираясь на них, иметь возможность осуществлять поиск подбора оптимальных, чувствительных потенциальных маркеров для прогнозирования и послеоперационного мониторинга конкретной группы больных.

Цель работы. Проанализировать и систематизировать информацию об особенностях патогенеза гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с гепатитами типов В и С для оценки возможности поиска потенциальных маркеров, которые будут достаточно чувствительными, но экономически целесообразными и доступными для прогнозирования и послеоперационного мониторинга данной группы больных в зависимости от этиологического фактора, вызвавшего это заболевание.

Материалы и методы. В работе использованы методы анализа, синтеза и обобщения научных данных. Поиск литературы по обсуждаемому вопросу проводился по базам данным Scopus, Web of Science, PubMed, eLIBRARY.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, этиологический фактор, патогенез, вирус гепатита С и В

Для цитирования: Зубков Р. А., Забобонин К. Н., Симонова Е. В., Зубкова Е. Р. Гепатоцеллюлярная карцинома и особенности ее развития. Лечащий Врач. 2025; 2 (28): 32-37. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.005>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Hepatocellular carcinoma and features of its development

Roman A. Zubkov¹

Konstantin N. Zabobonin²

Elena V. Simonova³ ✉

Elizaveta R. Zubkova⁴

¹ Irkutsk Region Cancer Center, Irkutsk, Russia, rzub@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-2695>

² Irkutsk State University, Irkutsk, Russia, costya.Zabobonin25@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-7059-1076>

³ Irkutsk State University, Irkutsk, Russia, evsimonova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3931-2119>

⁴ Irkutsk State University, Irkutsk, Russia, elizub@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0008-3017-4729>

Abstract

Background. Hepatocellular carcinoma is one of the most difficult medico-societal and economic problems in the world. In spite of profound studies in this sphere, hepatocellular carcinoma continuous to take a leading position among oncological diseases. This type of cancer is the fifth malignant tumors and the second leading course of cancer – related deaths. The analyses of science data confirms the importance of hepatocellular carcinoma pathogenesis, which is quite complex and depends on etiological factors. It leads to the improvement of diagnostic criteria and their standardizations to simplifying their adaption in clinical practice. In this regard, the carcinoma early

diagnosis requires search for new more specific and sensitive biomarkers which in turn needs understanding of epigenetic changes that develop in the process of pathogenesis in order to be able to rely on them to search for the selection of optimal sensitive potential markers for prognosis and postoperative monitoring of a specific group of patients.

Objective. To analyze and systematize the references about special features of hepatocellular carcinoma pathogenesis in patients with hepatitis types B and C for estimation of potential markers search, which will be enough sensitive, but economically profitable and available for prognosis and postoperative monitoring of these groups of patients.

Materials and methods. The methods of analysis, synthesis and generalization of scientific data are used in the current work. The searching of the references was conducted using the databases Scopus, Web of Science, PubMed, eLibrary.

Keywords: hepatocellular carcinoma etiological factor, hepatitis C and B

For citation: Zubkov R. A., Zabobonin K. N., Simonova E. V., Zubkova E. R. Hepatocellular carcinoma and features of its development. *Lechaschi Vrach.* 2025; 2 (28): 32-37. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.2.005>

Conflict of interests. Not declared.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой сложнейшую медико-социальную и экономическую проблему мирового масштаба. Сегодня известны эпидемиологические особенности и клинические формы данного заболевания, прослежены иммунологические сдвиги в организме больных, активно изучается патогенез, однако ГЦК продолжает занимать лидирующее положение среди всех онкологических заболеваний и является пятым по распространенности злокачественным новообразованием (ЗНО) и второй по значимости причиной смертности от рака во всем мире [1].

Высока выявляемость больных с ГЦК в РФ. Так, по данным А. Д. Каприна с соавт. [2], в 2022 г. впервые было установлено 5888 случаев с общей летальностью 36,5% (таблица). Следует отметить, что показатель выявляемости ГЦК в последние годы стабилизировался.

Для улучшения ранней диагностики ГЦК требуется поиск новых, более специфичных и чувствительных биомаркеров. Наиболее интересным и перспективным направлением является изучение эпигенетических изменений, выступающих в качестве генетических маркеров. Помимо диагностики, такие маркеры могут оказывать значительное влияние на оценку прогрессирования заболевания и прогнозирование рецидивов, играют важную роль в разработке индивидуальных планов лечения. Для решения указанной проблемы необходимо иметь понимание патогенетических процессов при ГЦК, чтобы, опираясь на них, иметь возможность осуществлять поиск потенциальных маркеров для прогнозирования и послеоперационного мониторинга данной группы больных [3, 4]. В связи с этим в данном обзоре будут рассмотрены патогенетические особенности развития и течения ГЦК после воздействия вирусов гепатита В и С.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЦК

Известно, что патогенез гепатоцеллюлярной карциномы достаточно сложен и зависит от этиологического фактора.

Среди этиологически значимых факторов развития ГЦК выделяют алкогольную болезнь печени, неалкогольную жировую болезнь печени и поражения афлатоксинами. В то же время, по данным ряда авторов, отмечается, что основными причинами возникновения гепатоцеллюлярной карциномы в странах Азии, Африке и Восточной Европы являются хронические вирусные гепатиты. Кроме того, показано, что в большинстве случаев развитию предшествует цирротическое событие. А потому персистенция вирусного гепатита С, в патогенезе заболевания которого доминирует развитие цирроза печени, повышает риск возникновения ЗНО [5].

В 2018 г., по данным ряда авторов [6], новые случаи ГЦК были зарегистрированы на фоне развития хронических вирусных гепатитов В и С у 54,5% и 21,2% больных соответственно.

Известно, что вирусы В и С обладают избирательной гепатотропностью, инфицируя преимущественно гепатоциты. Поэтому с ними связано большинство инфекционных поражений печени от стертых до фульминантных форм. Патогенетическая стратегия вируса гепатита В (HBV) и его длительное выживание в условиях явного или скрытого патогенетического процесса связаны со способностью персистировать в гепатоцитах, в которые он попадает парентеральным путем. После адсорбции он проникает в цитоплазму клетки путем рецепторопосредованного эндоцитоза. Попав в клетку-хозяина с ДНК, HBV транскрибирует 4 вирусных мРНК для 7 белков, одним из которых является полипептид HBV X (HBx) [7, 8]. С одной стороны, HBx усиливает экспрессию и репликацию вирусных генов [9], с другой — участвует в модуляции онкогенных путей, окислительного стресса, метилирования ДНК, ангиогенеза и миграции. Кроме того, сверхэкспрессированный HBx может также активировать ядерный транскрипционный фактор NF- κ B и блокировать фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и апоптоз. Интеграция ДНК HBV происходит по всему геному хозяина в местах разрывов клеточной ДНК.

Таблица. Данные о контингенте больных со ЗНО, состоявшем на учете в онкологических учреждениях РФ в 2020-2022 гг. [2] / Evidence of the contingent of patients with malignant neoplasms registered in oncological institutions in Russia in 2020-2022 [2]

Регистрируемый период	Поставлено на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом	Находились на учете в конце года		Из них 5 лет и более		Индекс накопления контингентов	Летальность, %
		Абсолютное число	на 100 тыс. населения	Абсолютное число	% от состоявших на учете		
2020	5383	9877	6,7	3442	34,8	1,8	35,2
2021	5490	8970	6,1	3110	34,7	1,6	36,0
2022	5888	9311	6,4	3277	35,2	1,6	36,5

Взаимоотношение вируса с клеткой человека может вести к развитию бессимптомной инфекции и только примерно у 10,0% инфицированных ведет к развитию ее острой формы, которая заканчивается выздоровлением [10]. При этом клиническая реконвалесценция не всегда сочетается с вирусологическим выздоровлением, и у части зараженных, включая пациентов с бессимптомной инфекцией и больных, перенесших острый гепатит, формируется хроническая инфекция. Кроме того, попавший в гепатоцит вирус, с одной стороны, может быть элиминирован за счет abortивной формы инфекции, но чаще всего этого не происходит, и он подвергается интегративной виrogenии. Если он подвергается репликации, то у носителей формируется хроническая форма инфекции с разной степенью агрессивности. При крайне неблагоприятном варианте эволюция процесса инфицирования может завершиться необратимым циррозом печени и малигнизацией гепатоцитов с развитием первичного рака печени. По данным, содержащимся в источниках научной литературы, риск развития ГЦК у носителей HBV в 100 раз выше, чем в общей популяции [11]. Особенно велик риск при заражении в перинатальном периоде или раннем детстве.

За внешними проявлениями хронической вирусной инфекции гепатита В стоят сложные взаимоотношения между вирусом, инфицированной клеткой и системой иммунологического контроля. Это связано с тем, что вирус пользуется разными возможностями для поддержания персистенции, включая мутационную изменчивость в структуре генома, обеспечивающую иммунологическую вариабельность антигена, процесс интегрирования вируса в структуру генома клетки человека, а также антигенную мимикрию и ингибирование эффекторов нейтрализации. В то же время многие гепатоциты, несущие вирус, распознаются системой иммунитета и подвергаются уничтожению через Т-зависимый цитолиз или апоптоз Т-киллером [12]. Этот позитивный механизм является одновременно патогенетической основой для формирования хронического гепатита, активностью которого определяет интенсивность внутрипеченочной репликации вируса. В связи с этим, кроме клинико-морфологических признаков, в классификации хронического гепатита В учитываются вирусологические данные, а именно количество репликативных процессов в гепатоцитах [13]. Поэтому диагностически важным является наличие HBeAg-позитивного и HBeAg-негативного хронических гепатитов, которые соответствуют репликативной и интегративной формам персистентной гепатитной инфекции. Хронический гепатит с HBeAg-позитивным течением протекает более тяжело, более склонен к цирротическим изменениям в печени и является показанием к противовирусной терапии [14].

Инфекция HCV является второй по частоте причиной ГЦК во всем мире (причина не менее 10% случаев ГЦК) [15]. В отличие от вируса гепатита В, вирус гепатита С является РНК-содержащим, а поэтому его интеграции в геном вирусносителя не происходит. Кроме того, для него характерна высокая вариабельность, связанная с ошибками репликации вирусной РНК. В связи с этим дифференцировано 6 основных генотипов и более сотни субтипов, которые мозаично распределены в различных регионах земного шара. Генетическая изменчивость проявляется по ходу инфекции. В инфицированном организме вирус представлен популяцией близкородственных клонов с незначительными отличиями в структуре генома, что имеет важное значение во взаимоотношениях с ним и определяет стратегию уклонения вируса от эффекторов иммунитета, а также рас-

ширения тканевого тропизма и повышения устойчивости к антивирусной терапии.

Изменчивость наиболее выражена в области гипервариабельных участков, кодирующих оболочечные белки вируса, отвечающие за механизм взаимодействия с клеточными рецепторами. Поэтому за счет формирования его квазиспецифичности эффективность антител падает, появляется способность ускользать от иммунного ответа — ускользающие мутанты (escape mutants) [16]. Вследствие этого формируются протективные эпитопы, индуцирующие нейтрализующие антитела, эффективность которых падает. Для проникновения изолятов HCV требуется как минимум 4 фактора, происходящих от хозяина: рецептор-поглотитель класса В типа I, окклюдин, клаудин-I (CLDN1) и CD81 [17]. После попадания HCV в клетку начинается борьба врожденного иммунитета с вирусом. Распознаются и связываются патоген-ассоциированные макромолекулярные паттерны вируса (PAMP) за счет специальных индуцируемых ретиноевой кислотой ген-I (RIG-I)-подобных рецепторов. Таким образом, активируется регуляторный фактор интерферона-3, что в свою очередь приводит к увеличению синтеза интерферонов и цитокинов [18].

Сведения о характере взаимодействия вируса HCV с организмом человека получены из наблюдений за посттранфузионным гепатитом, когда можно точно определить сроки инфицирования. Установлено, что в большинстве случаев инфицирование протекает бессимптомно или в стертой форме. Только у 30% инфицированных возникает желтуха, а уровень трансаминаз в сыворотке крови не изменяется [19]. Инкубационный период можно наблюдать при развитии острого гепатита в среднем от 6-8 недель (2-26 недель). Среди причин столь вариабельного периода инкубации выделяют:

- инфицирующую дозу инфектанта;
- особенности биологии вируса, влияющие на его вирулентность.

Клиническое и вирусологическое выздоровление наблюдается у 20-50% инфицированных [20]. В других случаях формируется персистирующая форма инфекции, которая лежит в основе хронического гепатита и осложнений, связанных с ним.

Критерием хронизации инфекционного процесса считают HCV-виремия длительностью более 6 месяцев, которая может задерживаться и до 45 месяцев. Зачастую течение инфекционного процесса приобретает агрессивный характер и за 10-20 лет завершается развитием цирроза печени. Среди этой категории инфицированных у 20-30% он переходит в рак печени. Группами риска являются:

- мужчины, зараженные в старшем возрасте;
- злоупотребление алкоголем;
- коинфицирование вирусом иммунодефицита и гепатита В.

При этом значение генотипа HCV не установлено [21]. Так, например, генотип 1, который имеет повышенную резистентность к антивирусной терапии, в этом случае прогностического значения не имеет.

Следует отметить, что при хронической инфекции HCV могут формироваться внепеченочные нарушения. К их числу относятся аутоиммунные поражения, указывающие на репликативные процессы вируса в лимфоидной ткани (прежде всего в В-лимфоцитах). Установлено, что все внепеченочные симптомы связаны с продукцией криоглобулинов, которые обладают свойствами ревматоидных факторов [22]. Наиболее тяжелые формы протекают вместе с поражениями почек (мембранопролиферативный гломерулонефрит) и нерв-

ной ткани (поражения периферических нервов и головного мозга). Аналогичным путем, через синтез аутоантител и продукцию иммунных комплексов, HCV включается в патогенез других лимфопролиферативных заболеваний, в связи с чем хроническую инфекцию гепатита С следует рассматривать не только как заболевание печени, но и как системный процесс, в котором ведущую роль играет тканевой тропизм.

Было отмечено, что патогенетическую стратегию вируса определяет процесс персистенции. И только после закрепления в организме и осуществления репликации он представляет реальную угрозу для пациента. Адсорбция и эндоцитоз в клетке обеспечиваются межоболочечными белками вируса E1 и E2 и мембранными белками чувствительной клетки [23]. Ведущее значение в этом процессе принадлежит CD81-E2. Набор дополнительных рецепторов и лигандных сайтов E1/E2 может быть разным для гепатоцитов и других клеток, способных обеспечить репликацию вируса. Кроме того, зная о квазивидах HCV, отличающихся по тканевому тропизму, нельзя отрицать использование ими других клеточных рецепторов [24].

Длительное персистрирование вируса в организме позволяет говорить о том, что он способен выживать в условиях достаточно напряженного иммунного ответа. Поэтому образующиеся антитела не защищают организм от персистенции и не обеспечивают надежного иммунитета против реинфекции. Этот феномен связан с высокой антигенной вариабельностью оболочечных белков, благодаря которым минорные иммунорезистентные вирусные клоны ускользают от нейтрализующих антител, приобретая лидерство в патологическом процессе. Было установлено, что вируснейтрализующие антитела, продуцируемые в ранний период развития хронической инфекции, не эффективны против HCV-изолятов, полученных от тех же больных в более поздний период [25]. Кроме того, многие вирионы HCV ассоциированы с сывороточными β -липопротеинами низкой (ЛПНП) или очень низкой плотности, которые экранируют вирусные антигены, защищая HCV от антител. Это обстоятельство также создает условие для дополнительного взаимодействия вирионов с чувствительными клетками через их рецепторы ЛПНП.

Не всегда результативны и эффекторы Т-клеточного иммунитета. Несмотря на то, что структурные и неструктурные HCV-белки содержат множество Т-эпитопов, выступающих в качестве мишеней для хелперов (CD4) и цитотоксических (CD8) Т-лимфоцитов, Т-зависимая элиминация вируса часто бывает неполной [26]. Кроме антигенной вариабельности значение имеют следующие факторы:

- сродство пептидов к презентующим их молекулам HLA;
- сокращение внутриклеточного пула вирусов до уровня, не воспринимаемого Т-лимфоцитами;
- вирус-индуцированное ослабление экспрессии антигенов комплекса гистосовместимости (HLA) на инфицированных клетках;
- клональная энергия Т-лимфоцитов, связанная с действием антагонистических Т-эпитопных вирусов-мутантов.

Все вышеизложенное имеет значение в связи с феноменом вирусной персистенции, вследствие которой повышается устойчивость HCV к эффекторам иммунитета, обеспечивающим стабилизацию инфекции в организме.

Выживание HCV связано также с его антиинтерфероновой активностью, что может определяться блокадой клеточной протеинкиназы, обеспечивающей один из антивирусных эффектов интерферона вследствие подавления синтеза вирусных белков, вызывающих торможение фактора элонгации-2.

Участок NS5A, ответственный за этот эффект, неодинаково активен у разных генотипов вируса, вследствие чего имеет различающуюся степень рефрактерности к антивирусной терапии [27]. Например, это наиболее выражено у штамма генотипа 1.

Персистенция HCV поддерживается внепеченочной локализацией инфекции, прежде всего лимфоидной тканью. Кроме депонирования вирионов, это также место дополнительной реализации вирусного агрессивного потенциала. В этой зоне вирус подвергается репликации, что приводит к функциональным нарушениям лимфоцитов. А это, в свою очередь, служит причиной развития заболеваний иммунной системы и ведет к снижению вирус-элиминирующей функции. Важное значение в этом процессе может иметь изменение баланса цитокинов, регулирующих данный механизм. Известно, что преобладание Th-2-цитокинов при остром гепатите С связывают с ослаблением эффекторного звена Т-клеточного иммунитета, что способствует длительной вирусной персистенции и хронизации инфекции [28]. Однако при преобладании Th-1-цитокинов отмечается также тенденция к выздоровлению и элиминации вируса.

Механизмы HCV-зависимого поражения гепатоцитов остаются малоизученными, а поэтому неясными для понимания патогенеза заболевания. Известно, что для HCV характерна прямая цитотоксичность, но она не является основной для развития заболевания. Безусловно, важное значение в этом процессе имеют иммунологические механизмы повреждения, среди которых прежде всего следует выделить цитодеструктивную реакцию антивирусных Т-лимфоцитов, действие которых направлено против клеток, на поверхности которых адсорбирован вирусный суперкапсид в комплексе с белками HLA-I. По данным ряда авторов, насчитывается от 4,8% до 87,6% клеток, содержащих РНК HCV, что и определяет вероятный уровень Т-зависимой агрессивности. Это ведет к развитию патологии, когда гибель гепатоцитов не обеспечивает полноценной элиминации вируса вследствие ускользания вирусом-мутантов от иммунного ответа.

Повышенный риск ГЦК как следствие развития хронического гепатита С не имеет объяснений. Учитывая этот риск, следует исходить из того, что канцерогенез представляет собой сложный многоступенчатый процесс, включающий разные факторы, участвующие в механизме его формирования. Прежде всего следует понимать, что, в отличие от HBV, HCV-геном не способен интегрироваться в геном гепатоцита, поскольку он представлен структурой РНК+. Поэтому исключается прямой механизм онкогенности за счет инсерционной мутации, но не исключается опосредованный мутагенез. Указанный патогенез может быть связан с онкогенностью производных сог-С-протеинов, которые, взаимодействуя с регуляторными белками гепатоцитов, влияя на экспрессию генов, детерминирующих регуляцию роста и апоптоза клеток [29]. Однако сомнения в специфичности этого процесса вызывает то обстоятельство, что редкие случаи ГЦК наблюдаются и в нецирротической печени.

Кроме того, в литературе обсуждается вопрос о развитии рака вследствие мутационного процесса в гепатоцитах, что ведет к перманентной регенерации в условиях хронической вирус-индуцированной гибели печеночной паренхимы [30]. На этот механизм указывает повышенная чувствительность клеток к вторичным мутагенам, которые особенно опасны для одноклеточной ДНК, временно образующейся в процессе репликации. Среди мутагенно активных факторов следует рассматривать образование активных радикалов, возникающих

при биодеструктивных процессах в зоне хронического воспаления за счет активации процесса фагоцитоза для элиминации чужеродных структур с кислородным взрывом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показал, что существует достаточно большое число возможных факторов патогенеза гепатитов В и С, которые могут оказать потенциальное влияние на формирование ГЦК. Патогенетическая стратегия НВV связана со способностью персистировать в гепатоцитах, где этот вирус за счет ряда патогенных белков участвует в модуляции онкогенных путей, окислительного стресса, метилирования ДНК, ангиогенеза и миграции, а также способен блокировать ФНО- α и апоптоз, что может увеличить вероятность возникновения ГЦК в 100 раз.

В отличие от НВV вирус гепатита С не интегрируется в геном. Вследствие этого исключается прямой механизм онкогенности, но не опосредованный мутагенез. Среди мутагенно активных факторов следует рассматривать производные кор-С-протеина, образование активных радикалов в зоне хронического воспаления, а также повышенную чувствительность клеток к вторичным мутагенам.

В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск валидированных маркеров для скрининга и ранней диагностики ГЦК в зависимости от этиологии и патогенеза предракового заболевания. **ЛВ**

Вклад авторов:

Концепция статьи — Симонова Е. В.

Концепция и дизайн исследования — Симонова Е. В.

Написание текста — Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р., Симонова Е. В., Зубков Р. А.

Сбор и обработка материала — Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Обзор литературы — Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Анализ материала — Симонова Е. В., Зубков Р. А., Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Редактирование — Симонова Е. В., Зубков Р. А.

Утверждение окончательного варианта статьи — Симонова Е. В., Зубков Р. А., Забобонин К. Н., Зубкова Е. Р.

Contribution of authors:

Concept of the article — Simonova E. V.

Study concept and design — Simonova E. V.

Text development — Zabobonin K. N., Zubkova E. R., Simonova E. V., Zubkov R. A.

Collection and processing of material — Zabobonin K. N., Zubkova E. R.

Literature review — Zabobonin K. N., Zubkova E. R.

Material analysis — Zabobonin K. N., Zubkova E. R., Simonova E. V., Zubkov R. A.

Editing — Simonova E. V., Zubkov R. A.

Approval of the final version of the article — Zabobonin K. N., Zubkova E. R., Simonova E. V., Zubkov R. A.

Литература/References

1. Wen N., Cai Y., Li F., Ye H., Tang W., Song P., Cheng N. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines: 2022 update. *Biosci Trends*. 2022; 16 (1): 20-30. DOI: 10.5582/bst.2022.01061. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35197399.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Шахзадова А. О. Сведения о лечении ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков, впервые зарегистрированных в 2022 году. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. 2022; 1: 200-201.
Kaprin A. D., Starinskij V. V., Shaxzadova A. O. Information on treatment of hepatic and intrahepatic bile duct cancer first registered in 2022.

- The state of oncological care for the Russian population in 2022. 2022; 1: 200-201. (In Russ.)
3. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C. B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdom Radiol (NY)*. 2018; 43 (1): 13-25. DOI: 10.1007/s00261-017-1209-1. PMID: 28647765.
4. Mayberry J., Lee W. M. The Revolution in Treatment of Hepatitis C. *Med Clin North Am*. 2019; 103 (1): 43-55. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.007. PMID: 30466675.
5. Эргашева У. П. Этиология и молекулярно-клеточные механизмы канцерогенеза гепатоцеллюлярной карциномы. *Colloquium-Journal*. 2020; 4: 52-53.
Ergasheva U. P. Etiology and molecular cellular mechanisms of carcinogenesis of hepatocellular carcinoma. *Colloquium-Journal*. 2020; 4: 52-53. (In Russ.)
6. 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; 68 (6): 394-424. DOI: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2020; 70 (4): 313. DOI: 10.3322/caac.21609. PMID: 30207593.
7. Crouchet E., Schuster C., Baumert T. F. Liver cell circuits and therapeutic discovery for advanced liver disease and cancer. *C R Biol*. 2021; 344 (3): 233-248. DOI: 10.5802/crbio.64. PMID: 35786628; PMCID: PMC7613418.
8. Lombardi A., Mondelli M. U.; ESCMID Study Group for Viral Hepatitis (ESGVH). Hepatitis C: Is eradication possible? *Liver Int*. 2019; 39 (3): 416-426. DOI: 10.1111/liv.14011. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30472772.
9. Roger S., Ducancelle A., Le Guillou-Guillemette H., Gaudy C., Lunel F. HCV virology and diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021; 45 (3): 101626. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101626. Epub 2021 Feb 23. PMID: 33636428.
10. Знойко О. О., Климова Е. А., Юшук Н. Д. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 85-114.
Yushchuk N. D., Klimova E. A., Znoyko O. O., et al. Viral hepatitis. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. P. 85-114. (In Russ.)
11. Калинина О. В., Мукомолов С. Л. Молекулярная эпидемиология гепатита С. Вирусные гепатиты. 2000; 3: 9-15.
Kalinina O. V., Mukomolov S. L. Molecular epidemiology of hepatitis C. *Viral hepatitis*. 2000; 3: 9-15. (In Russ.)
12. Акимкин В. Г., Коноплева М. В., Семенов Т. А., Соколова М. В., Сулов А. П., Тутельян А. В. Механизмы иммунологического ускользания вируса гепатита В. Вестник РАМН. 2017; 6: 23-25.
Akimkin V. G., Konoplyova M. V., Semenenko T. A., Sokolova M. V., Suslov A. P., Tutel'yan A. V. Mechanisms of immunologic escape of hepatitis B virus. *Vestnik RAMN*. 2017; 6: 23-25. (In Russ.)
13. Гордейчук И. В., Гордейчук И. Н., Зверкова Е. А., Ильченко Л. Ю., Князженцева А. К., Михайлов М. И., Морозов И. А., Сторожак Г. И., Федоров И. Г. Скрытый гепатит В: клиническое значение и проблемы диагностики. Архив внутренней медицины. 2012; 4: 39-45.
Gordejchuk I. V., Gordejchuk I. N., Zverkova E. A., Ilchenko L. Yu., Knyazhenceva A. K., Mixajlov M. I., Morozov I. A., Storozhakov G. I., Fedorov I. G. Latent hepatitis B: clinical significance and diagnostic problems. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2012; 4: 39-45. (In Russ.)
14. Айбосынова С. Б., Байхожаева П. Ж., Искакова А. М., Сералиева Г. А. Клиническое течение НВeAg — положительного вирусного гепатита В. Вестник АГИУВ. 2011; 1: 43-44.
Ajbosynova S. B., Bajxozhaeva P. Zh., Iskakova A. M., Seraliev G. A. Clinical course of НВeAg-positive hepatitis B virus disease. *Vestnik AGIUV*. 2011; 1: 43-44. (In Russ.)
15. Ghouri Y. A., Mian I., Rowe J. H. Review of hepatocellular carcinoma: Epidemiology, etiology, and carcinogenesis. *J Carcinog*. 2017; 16: 1. DOI: 10.4103/jcar.JCar_9_16. PMID: 28694740; PMCID: PMC5490340.
16. Найхин А. Н., Лосев И. В. Роль консервативных и гипервариабельных иммунодоминантных эпитопов внутренних белков вирусов гриппа А

- в формировании цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа. Вопросы вирусологии. 2015; 1: 11-15.
- Naikhin A. N., Losev I. V.* Role of conserved and hypervariable immunodominant immunodominant epitopes of internal proteins of influenza A viruses in the generation of cytotoxic T-cell immune response. *Voprosy virusologii.* 2015; 1: 11-15. (In Russ.)
17. *Irshad M., Mankotia D. S., Irshad K.* An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (44): 896-909. DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7896. PMID: 24307784; PMCID: PMC3848138.
18. *Narayanamurthy V., Jeroish Z. E., Bhuvaneshwari K. S., Samsuri F.* Hepatitis C virus (HCV) diagnosis via microfluidics. *Analitic Methods.* 2021; 13 (6): 740-763. DOI: 10.1039/d0ay02045a. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33511975.
19. *Байкова И. Е., Никитин И. Г.* и др. Противовирусная терапия хронического гепатита С: современное состояние проблемы и перспективы. *Лечение и профилактика.* 2012; 2 (3): 77-87.
- Vaikova I. E., Nikitin I. G., et al.* Antiviral therapy of chronic hepatitis C: current state of the problem and prospects. *Lechenie i profilaktika.* 2012; 2 (3): 77-87. (In Russ.)
20. *Wilkins T., Sams R., Carpenter M.* Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019; 99 (5): 314-323. PMID: 30811163.
21. *Аристанбекова М. С., Балмасова И. П., Малова Е. С., Сепиашвили Р. И.* Механизмы взаимодействия вирусных возбудителей у больных, коинфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2016; 5: 101-109.
- Aristanbekova M. S., Balmasova I. P., Malova E. S., Sepiashvili R. I.* Mechanisms of viral pathogen interactions in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2016; 5: 101-109. (In Russ.)
22. *Ферри С.* Смешанная криоглобулинемия. *Нефрология.* 2010; 1: 11-28.
- Ferri C.* Mixed cryoglobulinemia. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2010; 1: 11-28. (In Russ.)
23. *Михайлов М. И., Николаева Л. И., Петрова Е. В., Токмалаев А. К., Финогенова М. П., Шибнев В. А.* Антитела к оболочечным белкам E1 и E2 у людей, инфицированных вирусом гепатита С. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2006; 1 (26): 18-23.
- Mikhailov M. I., Nikolaeva L. I., Petrova E. V., Tokmalaev A. K., Finogenova M. P., Shibnev V. A.* Antibodies to coat proteins E1 and E2 in people infected with hepatitis C virus. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika.* 2006; 1 (26): 18-23. (In Russ.)
24. *Ashraf M. U., Iman K., Khalid M. F., Salman H. M., Shafi T., Rafi M., Javaid N., Hussain R., Ahmad F., Shahzad-Ul-Hussain S., Mirza S., Shafiq M., Afzal S., Hamera S., Anwar S., Qazi R., Idrees M., Qureshi S. A., Chaudhary S. U.* Evolution of efficacious pangenotypic hepatitis C virus therapies. *Med Res Rev.* 2019; 39 (3): 1091-1136. DOI: 10.1002/med.21554. Epub 2018 Dec 2. PMID: 30506705.
25. *Zeisel M. B., Lucifora J., Mason W. S., Sureau C., Beck J., Levrero M., Kann M., Knolle P. A., Benkirane M., Durantel D., Michel M. L., Autran B., Cosset F. L., Strick-Marchand H., Trépo C., Kao J. H., Carrat F., Lacombe K., Schinazi R. F., Barré-Sinoussi F., Delfraissy J. F., Zoulim F.* Towards an HBV cure: state-of-the-art and unresolved questions—report of the ANRS workshop on HBV cure. *Gut.* 2015; 64 (8): 1314-1326. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308943. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25670809.
26. *Семенов Т. А.* Клеточный иммунный ответ при гепатите С. *Вирусные гепатиты.* 2000; 1: 18-22.
- Semenenko T. A.* Cellular immune response in hepatitis C. *Virusnye gepatity.* 2000; 1: 18-22. (In Russ.)
27. *Liu H. M., Gale M.* Hepatitis C Virus Evasion from RIG-I-Dependent Hepatic Innate Immunity. *Gastroenterol Res Pract.* 2010; 2010: 548390. DOI: 10.1155/2010/548390. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21274284; PMCID: PMC3026989.
28. *Rio E., Mornex F., Maingon P., Peiffert D., Parent L.* Hepatic tumours and radiotherapy. *Cancer Radiother.* 2022; 26 (1-2): 266-271. DOI: 10.1016/j.canrad.2021.08.013. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34953707.
29. *Saitta C., Pollicino T., Raimondo G.* Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. *Viruses.* 2022; 14 (7): 1504. DOI: 10.3390/v14071504. PMID: 35891484; PMCID: PMC9318873.
30. *Гусарев С. А., Непомнящая Е. М.* Современная концепция патогенеза. *Рак печени. Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки.* 2004, 4, 87-90
- Gusarev S. A., Nepomnyashchaya E. M.* Current concept of pathogenesis. *Liver cancer. Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskij region. Seriya: Estestvennye nauki.* 2004; 4: 87-90. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Зубков Роман Александрович, к.м.н., главный врач, Государственное бюджетное учреждения здравоохранения «Областной онкологический диспансер»; Россия, 664032, Иркутск, ул. Фрунзе, 32; rzub@yandex.ru

Забобонин Константин Николаевич, студент лечебного факультета, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Иркутской области; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 2; costya.Zabobonin25@yandex.ru

Симонова Елена Васильевна, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Иркутской области; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 2; evsimonova@yandex.ru

Зубкова Елизавета Романовна, студентка лечебного факультета, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Иркутской области; Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 2; elizub@yandex.ru

Information about the authors:

Roman A. Zubkov, Cand. of Sci. (Med), chief physician, State Budgetary Healthcare Institution Irkutsk Region Cancer Center; 32 Frunze St., Irkutsk, 664032, Russia; rzub@yandex.ru

Konstantin N. Zabobonin, student of the Medical Faculty, Federal State Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Irkutsk region; 2 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; costya.Zabobonin25@yandex.ru

Elena V. Simonova, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Federal State Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Irkutsk region; 2 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; evsimonova@yandex.ru

Elizaveta R. Zubkova, student of the Medical Faculty, Federal State Educational Institution of Higher Education Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Irkutsk region; 2 Krasnogo Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia; elizub@yandex.ru

Поступила/Received 26.10.2024

Поступила после рецензирования/Revised 27.11.2024

Принята в печать/Accepted 29.11.2024