

Оценка внешних факторов риска развития гепатоцеллюлярного рака и маркеров генетической предрасположенности к его развитию в этнической группе якутов-мужчин

Н.Д. Юшук¹, С.С. Слепцова², С.И. Малов^{3,4}, С.И. Семенов², И.Ф. Билукина², Л.А. Степаненко³,
О.Б. Огарков^{4,5}, Е.Д. Савилов^{4,5}, И.В. Малов³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Медицинский институт ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования России, Якутск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия;

⁴Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

⁵ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

Резюме

Цель исследования. Установить основные внешние и генетически детерминированные факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) в этнической группе якутов-мужчин, проживающих на территории Республики Саха (Якутия) [РС (Я)] в условиях эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости вирусными гепатитами.

Материалы и методы. Обследовано 97 якутов мужского пола, в том числе с диагнозом ГЦР – 44 человека, с диагнозом хронический вирусный гепатит – 53 человека. Факторы риска ГЦР выявляли путем анализа медицинской документации и анкетированного опроса больных. В опытной и контрольной группах выполнены генетические исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов, картированных на X-хромосоме и участвующих в активации противовирусного иммунитета по TLR7-сигнальному пути.

Результаты и обсуждение. У 100% больных ГЦР обнаружено инфицирование вирусами гепатитов В, С, D или ко-инфекция указанными агентами. Каждый 4-й больной ГЦР в РС (Я) оказался инфицирован вирусом гепатита D (HDV). Течение ГЦР, ассоциированного с HDV, характеризовалось быстрым прогрессированием цирроза печени, развитием портальной гипертензии, кровотечением из варикозно расширенных вен желудка и пищевода и отечно-асцитическим синдромом. Кроме вирусных агентов выявлены дополнительные факторы риска развития рака печени, такие как злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, сахарный диабет, табакокурение. Среди исследованных вариационных сайтов генов, локализованных на X-хромосоме и кодирующих реакции врожденного противовирусного иммунитета, не обнаружено генетического маркера с достаточной степенью достоверности детерминирующего вероятность развития ГЦР.

Заключение. Высокая заболеваемость ГЦР мужского населения в РС (Я) обусловлена широким распространением парентеральных вирусных гепатитов, в особенности HDV. В связи с внедрением в Российской Федерации массовой вакцинации населения против гепатита В, в обозримом будущем в РС (Я) следует ожидать снижение доли ГЦР, ассоциированной с вирусами гепатитов В и D, в связи с чем основное внимание должно быть уделено лечению и профилактике вирусного гепатита С и неинфекционным факторам риска.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, факторы риска, однонуклеотидные полиморфизмы, X-хромосома, TLR-7, мужской пол, якуты.

Для цитирования: Юшук Н.Д., Слепцова С.С., Малов С.И. и др. Оценка внешних факторов риска развития гепатоцеллюлярного рака и маркеров генетической предрасположенности к его развитию в этнической группе якутов-мужчин. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 56–61. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000505

Assessment of external risk factors of hepatocellular cancer development and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of yakut-men

N.D. Yushchuk¹, S.S. Sleptsova², S.I. Malov^{3,4}, I.F. Bilukina², S.I. Semenov², L.A. Stepanenko³, O.B. Ogarkov^{4,5}, E.D. Savilov^{4,5},
I.V. Malov³

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Medical Institute, Yakutsk, Russia;

³Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

⁴Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Irkutsk, Russia;

⁵Scientific Center of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

Aim. To establish the main external and genetically determined risk factors for the development of hepatocellular cancer in the ethnic group of male Yakuts living in the Republic of Sakha (Yakutia) [RS (Y)] in the epidemiologically unfavorable conditions of the incidence of viral hepatitis.

Materials and methods. A total of 97 male Yakuts were examined, including 44 people diagnosed with hepatocellular cancer and 53 people diagnosed with chronic viral hepatitis. HCC risk factors were identified by analyzing medical records and questioning patients. In the experimental and control groups, genetic studies of single nucleotide polymorphisms of genes mapped on the X-chromosome and involved in the activation of antiviral immunity along the TLR7 signaling pathway were performed.

Results and discussion. In 100% of patients with hepatocellular cancer, infection with hepatitis B, C, D viruses or co-infection with these agents was detected. Every fourth patient with HCC in the RS (Y) was infected with hepatitis D. The course of hepatocellular cancer associated with HDV was characterized by rapid progression of liver cirrhosis, development of portal hypertension, bleeding from varicose veins of the stomach and esophagus (36.4%) and edematous ascitic syndrome (63.6%). In addition to viral agents, additional risk factors for liver cancer were identified, such as alcohol abuse, overweight, diabetes mellitus, and smoking. Among the studied variation sites of genes localized on the X-chromosome and encoding the reaction of innate antiviral immunity, no genetic marker was found with a sufficient degree of confidence determining the likelihood of hepatocellular cancer developing.

Conclusions. The high incidence of hepatocellular carcinoma of the male population in the RS (Y) is due to the widespread prevalence of parenteral viral hepatitis, especially viral hepatitis D. Due to the introduction of mass vaccination of the population against hepatitis B in the Russian Federation in the foreseeable future in the RS (Y) we should see a decrease in the proportion of hepatocellular cancer associated with hepatitis B and D viruses, and therefore the focus should be on the treatment and prevention of hepatitis C virus and non-infectious risk factors.

Keywords: hepatocellular cancer, risk factors, single nucleotide polymorphisms, X chromosome, TLR-7, male gender, Yakuts.

For citation: Yushchuk N.D., Sleptsova S.S., Malov S.I., et al. Assessment of external risk factors of hepatocellular cancer development and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of yakut-men. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 56–61. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000505

ВГС – вирусный гепатит С
ВГД – вирусный гепатит D
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДИ – доверительный интервал
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РС (Я) – Республика Саха (Якутия)
ХГ – хронический гепатит

ХГВ – хронический гепатит В
ХГС – хронический гепатит С
ХГД – хронический гепатит D
ЦП – цирроз печени
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С
HDV – вирус гепатита D
TLR – толл-подобный рецептор

Республика Саха (Якутия) [РС (Я)] относится к числу субъектов Российской Федерации со стабильно высоким уровнем заболеваемости гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) [1, 2]. Многолетний анализ позволяет сделать вывод о 3–4-кратном превышении этого показателя в РС (Я) по сравнению со среднероссийскими данными [3]. Распространенность среди населения вирусных гепатитов, которые являются основным провоцирующим фактором канцерогенеза в печени, также не имеет тенденции к снижению. По состоянию на 2018 г. в РС (Я) показатель заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) составил 27,5 на 100 тыс. населения, а хроническим гепатитом С (ХГС) – 39,85 на 100 тыс. населения, что значительно выше среднероссий-

ских показателей [1, 4]. Обращает на себя внимание вовлеченность в эпидемический процесс в большей степени мужчин-якутов, чем женщин. У мужчин значительно чаще наблюдается формирование цирроза печени (ЦП) и ГЦР [3]. Возможно, это обусловлено половыми различиями в распространенности факторов риска развития ГЦР, среди которых вредные привычки и метаболические нарушения имеют большое значение.

За исключением вируса гепатита В (HBV), который обладает прямым канцерогенным действием, действие остальных провоцирующих факторов опосредовано через стадию ЦП, т.е. причиной развития ГЦР являются фибротические изменения в печени, а не этиологический агент их вызвавший. Вместе с тем известно, что частота развития ГЦР на фоне ЦП составляет от 2,1 до 6,6% в год, но в клинической практике известно достаточно примеров медленного прогрессирования ЦП без развития ГЦР и, наоборот, быстрого формирования ГЦР на стадии хронического гепатита [5]. Это дает основание предположить наличие генетически детерминированной предрасположенности к развитию ГЦР. С представленных позиций изучение структуры факторов риска и генетических маркеров развития ГЦР у лиц мужского пола в регионе с высоким уровнем заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами представляет определенный научный интерес, а с практической точки зрения может рассматриваться как компонент региональной составляющей национального проекта «Здравоохранение 2018–2030». Исследование факторов риска ГЦР позволит определить основные группы риска среди населения РС (Я), обеспечить их диспансеризацию, что в конечном счете снизит смертность населения трудоспособного возраста от злокачественных новообразований печени.

Цель работы: установить основные внешние и генетически детерминированные факторы риска развития ГЦР в этнической группе якутов-мужчин, проживающих на территории РС (Я) в условиях эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости вирусными гепатитами.

Сведения об авторах:

Ющук Николай Дмитриевич – акад. РАН, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии, президент ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1928-4747

Слепцова Снежана Спиридоновна – д.м.н., доцент, зав. каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования России, ORCID: 0000-0002-0103-4750

Семенов Сергей Иннокентьевич – д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского центра медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования России, ORCID: 0000-0001-8099-2270

Билюкина Ираида Федосьевна – очный аспирант каф. инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования России, ORCID: 0000-0001-6094-7827

Степаненко Лилия Александровна – к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского института биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5792-7283

Огарков Олег Борисович – д.м.н., зав. отд. эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; в.н.с. ЦНИЛ Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ORCID: 0000-0002-3168-1983

Савилов Евгений Дмитриевич – д.м.н., проф., г.н.с. отд. эпидемиологии и микробиологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; зав. каф. эпидемиологии и микробиологии, в.н.с. ЦНИЛ Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, ORCID: 0000-0002-9217-6876

Малов Игорь Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней, ректор Иркутского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-0122-4618

Контактная информация:

Малов Сергей Игоревич – к.м.н., ассистент каф. инфекционных болезней Иркутского государственного медицинского университета; с.н.с. ЦНИЛ Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования, тел.: +7(908)662-64-06, e-mail: lynx2000@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3135-4616

Материалы и методы

Исследования проводились на территории РС (Я) в течение 2017–2019 гг. Обследование больных и сбор биоматериала осуществлялся в республиканских учреждениях здравоохранения: ГБУ РС (Я) «Якутская городская клиническая больница», «Горная ЦРБ», «Намская ЦРБ», «Хангаласская ЦРБ».

Всего обследовано 97 якутов мужского пола, в том числе с диагнозом ГЦР – 44 человека, с диагнозом хронический гепатит (ХГ) – 53 человека. Диагноз ГЦР ставили с учетом критериев Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) [6]. Протокол исследований и опроса выполнялся в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [7]. Факторы риска ГЦР выявляли путем анализа медицинской документации и анкетированного опроса больных. Количество употребляемого алкоголя и степень алкогольной зависимости оценивали по шкале Audit [8]. Диагноз ХГ устанавливался на основании данных анамнеза, клинического обследования, определения активности печеночных трансаминаз, выявлении HBsAg, анти-HCV IgG, анти-HDV, РНК вируса гепатита С (HCV) и ДНК HBV. Для

выявления антител к вирусам гепатитов использовали коммерческие диагностические наборы: ЗАО «Биосервис» (Москва), ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), НПО «Диагностические системы» (Нижний Новгород), Hoffmann La Roche (Швейцария), «Орженикс» (Израиль) и «Лабсистемс» (Финляндия). Определение РНК вируса гепатита С (HCV) в сыворотке крови проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием тест-систем «АмплиСенс-HCV» производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» (Россия). Генотипирование вируса методом ПЦР осуществляли с использованием набора «АмплиСенс-HCV-генотип» того же производителя.

Диагноз ГЦР устанавливали на основании результатов компьютерной или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости, у части больных проводили пункционную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием.

Молекулярно-генетический анализ выполнен у 44 мужчин-якутов больных ГЦР и у 53 больных ХГ (контрольная группа). Среди больных ХГ 10 (18,9%) человек имели клинически выраженные проявления ЦП. Средний возраст больных ГЦР составил 50,6±12,1 года, у представителей

Таблица 1. Праймеры и зонды для выявления переменных сайтов генов, локализованных на X-хромосоме

Ген	ОНП	Локализация и характер замены	5'→3' праймеры и зонды для ПЦР-РВ	Длина ПЦР-продукта, п.н.	Температура отжига, °С
<i>TLR7</i>	rs179008	X-хромосома; экзон, не синонимическая, Gln11Leu	F 5' GGTGTTTCCAATGTGGACACTG R 5' ACATCCAGAGTGACATCACAGG 5' (FAM)- TTATGTTAAAAAGGATAAGA- ATT(A-LNA)G(T-LNA)C- (RTQ1) 5' (R6G)- TTATGTTAAAAAGGATAAGA- ATT(T-LNA)G(T-LNA)C- (BHQ2)	123	60
<i>TLR7</i>	rs179009	X-хромосома; интрон 2	F 5' TTTGCTAAAGAGCTAAGATGCTAA R 5' TTCAGCTGTCTAAACAGCATCC 5' (FAM)- GTAAGTGACAAATACA(G-LNA)TC(T-LNA)TGG - (RTQ1) 5' (R6G)- GTAAGTGACAAATACA (T-LNA)C(G-LNA)TGG - (BHQ2)	110	60
<i>TLR8</i>	rs3764879	X-хромосома; выше рамки считывания	F 5' -ATGTAAACTTCTGTAAAACACA R 5' -TGGCTAACTTCCTGAAATG 5' - (FAM)- TT TAC CAT CAG CAG (A-LNA)AC (C-LNA) TA-RTQ1 5' - (R6G)- TT TAC CAT CAG CAG (A-LNA)AC (G-LNA) TA-BHQ2	74	50
<i>TLR8</i>	rs3764880	X-хромосома; выше рамки считывания	F 5' -AGRCATTTCAGGAAGTT R 5' -TTTTCTGGGTCAGAAACC 5' - (FAM)- AGA(A-LNA)AC(A-LNA)T(G-LNA)GTAAG 5' - (R6G)- AGA(A-LNA)AC(G-LNA)TGG(T-LNA)AAG	174	54
<i>IRAK1</i>	rs3027898	X-хромосома; ниже рамки считывания	F 5' - AGATGAARACCTGAAACAACGT R 5' - TCVTCATTGTCTGGGACCT 5' - (FAM)- GACTACGGAATGT(G-LNA)AAGT(A-LNA)C-RTQ 5' - (R6G)- GACTACGGAATGTG(A-LNA)AGT(C-LNA)C-BHQ2	92	50
<i>MECP2</i>	Rs 1734791	X-хромосома, интрон	F 5' -ACAGAATAGTCATAAAATC R 5' - AAGTGCTGGGCCACCA 5' - (FAM)- AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(A-LNA)AA-RTQ1 5' - (R6G)- AAACAGATGA(T-LNA)AAAAG(T-LNA)AA-BHQ2	136	48

Таблица 2. Некоторые факторы риска и клиническая характеристика ГЦР в этнической группе мужчин-якутов

Показатель	Число больных (n=44)
Возраст, лет	50,6±12,1
Перенесенный гепатит в анамнезе, n (%)	3 (6,8)
Переливание крови в анамнезе, n (%)	15 (34,1)
Маркеры гепатита В, n (%)	14 (31,8)
Маркеры гепатита С, n (%)	15 (34,1)
Ко-инфекция гепатита В+С, n (%)	4 (9,1)
Маркеры гепатита D, n (%)	11 (25,0)
Цирроз печени, n (%)	35 (79,5)
Класс А по Чайлд-Пью, n (%)	23 (65,7)
Класс В по Чайлд-Пью, n (%)	7 (20)
Класс С по Чайлд-Пью, n (%)	5 (14,3)
Злоупотребление алкоголем (>16 баллов по шкале AUDIT), n (%)	4 (9,1)
Сахарный диабет, n (%)	3 (6,8)
Ожирение, ИМТ>30 кг/м ² , n (%)	9 (20,5)
Регулярное табакокурение, n (%)	13 (29,5)
Общий билирубин, мкмоль/л	118,6±20,8
Альбумин, г/л	26,9±0,79
АЛТ, Ед/л	39,9±22,6
АСТ, Ед/л	44,5±36,4
АФП, нг/мл	504,4±102
Внепеченочные метастазы, n (%)	11 (25,0)
TNM стадия I, n (%)	4 (9,1)
TNM стадия II, n (%)	8 (18,2)
TNM стадия III, n (%)	23 (52,3)
TNM стадия IV, n (%)	9 (20,4)
Радикальные оперативные вмешательства (абляция, резекции/пересадка печени), n (%)	5 (11,4)
Средняя продолжительность жизни после постановки диагноза ГЦР, мес	13,7±2,4

Примечание. ИМТ – индекс массы тела, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АФП – α-фетопроtein, TNM (Tumor, Nodus, Metástasis) классификация, AUDIT – Alcohol Use Disorders Identification Test (тест на выявление расстройств употребления алкоголя).

контрольной группы – 53,4±12,5 года ($p>0,05$). Обследуемые больные постоянно проживали на территории РС (Я). Все пациенты письменно подтвердили свое согласие на проведение генетического исследования.

В опытной и контрольной группах выполнены генетические исследования однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) генов, картированных на X-хромосоме и участвующих в активации противовирусного иммунитета по TLR7-сигнальному пути. Проведен анализ ОНП следующих генов: *TLR7* (rs179008); *TLR7* (rs179009); *TLR8* (rs3764879); *TLR8* (rs3764880); *IRAK1* (rs3027898); *MECP2* (rs1734791). Определение ОНП осуществляли методом ПЦР с использованием амплификатора Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Germany) в режиме реального времени. При проведении амплификации определенных участков генов использовали праймеры и зонды собственного дизайна, синтезированные Lumiprobe GmbH, ООО «Биотех-Индустрия» (табл. 1). При анализе результатов генетических исследований проводили сравнение показателей встречаемости аллелей. Расчет отношения шансов (ОШ) проводили при уровне 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимость различий оценивали на основании скорректированного значения p , после внесения поправки на множественные сравнения средней доли ложных отклонений гипотез [9]. Уровень статистической значимости принят при $p\leq 0,05$.

Результаты

Анализ факторов риска и клинические проявления ГЦР среди мужчин-якутов приведены в табл. 2.

Обращает на себя внимание относительно молодой возраст больных ГЦР в РС (Я). В подавляющем большинстве наблюдений ГЦР развивался на фоне сформированного ЦП. Согласно представленным данным, основными этиологическими факторами ГЦР у мужчин-якутов являлись инфицирование гепатотропными HBV, HCV, HDV и ко-инфекция данными вирусами. Те или иные маркеры вирусных гепатитов выявлены у 100% больных ГЦР. Генотипирование вирусов показало, что HBV в 64,7% случаев принадлежал к генотипу D, в 35,3% – к генотипу A, а касательно HCV во всех случаях обнаружен генотип 1b. Как видно из табл. 2, наибольшее этиологическое значение в развитии ГЦР у якутов-мужчин имеет HCV (суммарно маркеры вируса обнаружены у 40,9% больных) и HDV (25,0%). Согласно полученным данным, каждый 4-й больной ГЦР в РС (Я) инфицирован HDV. В настоящем исследовании установлено,

Таблица 3. Анализ ассоциации аллелей генов, картированных на X-хромосоме, с развитием ГЦР в этнической группе мужчин-якутов

Ген, вариативный сайт	Аллель	Характеристика группы, n (%)		ОШ (95% ДИ)	p
		Больные ХГ (n=53)	Больные ГЦР (n=44)		
<i>TLR7</i> rs179008	A	45 (84,9)	35 (79,5)	1,0	0,49
	T	8 (15,1)	9 (20,5)	1,45 (0,51–4,13)	
<i>TLR7</i> rs179009	T	41 (77,4)	29 (65,9)	1,0	0,21
	C	12 (22,6)	15 (34,1)	1,77 (0,72–4,33)	
<i>TLR8</i> rs3764879	C	44 (83,0)	35 (79,5)	1,0	0,66
	T	9 (17,0)	9 (20,5)	1,26 (0,45–3,50)	
<i>TLR8</i> rs3764880	A	40 (75,5)	36 (81,8)	1,0	0,45
	G	13 (24,5)	8 (18,2)	0,68 (0,25–1,84)	
<i>MECP2</i> rs1734791	A	42 (79,2)	34 (77,3)	1,0	0,81
	T	11 (20,8)	10 (22,7)	1,12 (0,43–2,96)	
<i>IRAK1</i> rs3027898	C	47 (88,7)	39 (88,6)	1,0	0,99
	A	6 (11,3)	5 (11,4)	1,00 (0,28–3,54)	

что тяжесть течения ГЦР, ассоциированного с HDV, характеризовалась быстрым прогрессированием ЦП, развитием портальной гипертензии, кровотечением из варикозно расширенных вен желудка и пищевода (36,4%) и отечно-асцитическим синдромом (63,6%). Кроме вирусных агентов выявлены дополнительные факторы риска развития ГЦР, такие как злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, табакокурение. На фоне инфицирования вирусами парентеральных гепатитов описанные вредные привычки и метаболические нарушения являлись дополнительным усугубляющим фактором, провоцирующим канцерогенез.

На втором этапе выполнения исследования изучена генетическая предрасположенность к развитию ГЦР у мужчин-якутов на основании анализа вариативных сайтов генов, картированных на X-хромосоме (табл. 3). При анализе частоты встречаемости ОНП указанных генов ни в одном случае не обнаружено значимых отличий между больными ГЦР и больными хроническими гепатитами без ГЦР.

Обсуждение

Как известно, ГЦР развивается под влиянием различных факторов, среди которых наибольшее значение имеют HBV, HCV, HDV [10–12].

В развивающихся странах на долю инфекционных агентов приходится 80–90% всех случаев ГЦР, а в странах с высоким уровнем экономического развития этот показатель уменьшается до 50–60% [13]. У всех обследованных больных ГЦР в РС (Я) обнаружены маркеры вирусных гепатитов. По частоте встречаемости среди больных ГЦР на первом месте находится HCV, меньше распространены HBV и HDV, и почти у 10% пациентов зарегистрирована ко-инфекция гепатотропными вирусами.

В предшествующих эпидемиологических исследованиях установлено беспрецедентно высокое распространение HDV среди населения, варьирующее в различных районах республики от 17,2 до 31,7% [3, 14]. При этом среди больных ХГ доля HDV-инфекции составляет 23,4%, а на стадии ЦП увеличивается до 35,3% [3]. Высокие показатели распространения HDV в РС (Я) позволяют отнести этот регион Российской Федерации к гиперэндемичным зонам, что во многом объясняет высокую заболеваемость ГЦР.

Для ГЦР характерно преобладание лиц мужского пола, а также пожилой возраст заболевших, превышающий, по данным разных авторов, 60–80 лет [13, 15, 16]. Смещение среднего возраста больных в сторону «омоложения» в РС (Я) может быть обусловлено наличием большого количества провоцирующих факторов или генетической предрасположенности к заболеванию.

Канцерогенез провоцируют алкогольные поражения печени и метаболические нарушения [13, 17]. Эти факторы риска также были обнаружены в исследуемой когорте больных ГЦР. При анкетировании наиболее часто пациенты отмечали злоупотребление алкоголем, табакокурение, избыточную массу тела, сахарный диабет.

Важная роль в развитии алкогольного поражения печени и развитии ГЦР принадлежит генетическим особенностям функционирования ферментных систем метаболизма этанола и мутациям ряда онкогенов [18]. Ранее среди коренных жителей РС (Я) выявлена высокая частота встречаемости атипичной изоформы алкогольдегидрогеназы (АДГ2) в сочетании с отсутствием изоформы ацетальдегида (АльДГ1), что является причиной повышенной токсичности алкоголя для якутов [3].

Другой фактор риска ГЦР – ожирение, как правило, сочетается с метаболическим синдромом, диабетом, жировым

гепатозом и стеатогепатитом [19]. Неалкогольная жировая болезнь печени является одним из основных факторов риска развития ГЦР в Европе, уступая место лишь вирусному гепатиту С (ВГС) и алкогольной болезни печени [20]. Большая доля людей с избыточной массой тела в РС (Я) может быть обусловлена традиционным высококалорийным питанием населения и малоподвижным образом жизни в условиях продолжительной полярной зимы.

Универсальной эпидемиологической особенностью ГЦР является существенное преобладание среди заболевших лиц мужского пола. Гендерное соотношение мужчины: женщины варьирует в разных странах и в различных этнических группах от 2:1 до 5:1 [13, 15, 21]. Это дает основание предполагать наличие генетической предрасположенности к развитию ГЦР, ассоциированной с половой X-хромосомой. В настоящей работе исследована встречаемость некоторых ОНП генов, картированных на X-хромосоме и участвующих в толл-подобном рецепторе (TLR)-7 зависимом противовирусном ответе. В передаче внутриклеточного сигнала от TLR7-паттерн распознающего рецептора до фактора транскрипции NFκB и его транслокации в ядро задействовано более 200 генов, 13 из которых локализованы на X-хромосоме [22, 23]. Это ставит в неравные условия представителей мужского пола, поскольку отсутствие второго аллеля манифестирует любые изменения в вариационных сайтах генов, вовлеченных в реакции врожденного иммунитета. Полиморфизм генов TLR-зависимого пути может оказывать влияние как на распознавание вируса (процессинг), так и активацию сигнального пути, вызывающего воспаление (сигналинг) [24].

В научной литературе описаны мутации генов в той или иной степени маркирующие риск развития рака, однако до сих пор дискутируется их прогностическое значение [22, 25–31]. Противоречивые данные получены также при попытке практического использования генетических предикторов у представителей различных рас и этнических групп [32–35]. В настоящей работе не обнаружено достоверной связи между ОНП генов, участвующих в TLR7 сигнальном пути врожденного иммунитета и развитием ГЦР.

Заключение

Изучение причин высокой заболеваемости ГЦР среди мужчин-якутов позволило выявить внешние факторы риска, среди которых наибольшее значение имеет инфицированность населения гепатотропными вирусами: HBV, HCV, HDV. Беспрецедентно высокая частота выявления HDV у больных ГЦР отражает общее эпидемиологическое неблагополучие по заболеваемости вирусными гепатитами в РС (Я). Дополнительными факторами риска являются широкое распространение вредных привычек (табакокурение, злоупотребление алкоголем) и болезней, связанных с образом жизни (избыточная масса тела, сахарный диабет 2-го типа).

К сожалению, в настоящей работе не удалось выявить вариационных сайтов генов, локализованных на X-хромосоме и кодирующих врожденный иммунный ответ на ДНК-, РНК-содержащие вирусы. Вероятно, это обусловлено полиэтиологичностью факторов, провоцирующих развитие ГЦР, и многообразием патогенетических механизмов, нарушающих генетический контроль протоонкогенов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №18-415-140001.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Слепцова С.С., Билокина И.Ф. Предикторы развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническими вирусными гепатитами в Республике Саха (Якутия). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(1):28-33 [Sleptsova SS, Bilyukina IF. Predictors development of hepatocellular carcinoma of patients with chronic viral hepatitis in the Republic of Sakha (Yakutia). *Infectious diseases: news, opinions, education*. 2019;8(1):28-33 (In Russ.)].
2. Бугаева Т.Т., Иванов П.М., Алексеева М.Н., Каратаев П.Д., Сметанина В.Д. Заболеваемость населения Республики Саха (Якутия) первичным раком печени. *Якутский медицинский журнал*. 2011;(1):87-9 [Bugaeva TT, Ivanov PM, Alexeeva MN, Karatayev PD, Smetanina VD. Primary liver cancer morbidity of the Republic Sakha (Yakutia) population. *Yakut medical journal*. 2011;(1):87-9 (In Russ.)].
3. Слепцова С.С. Парентеральные вирусные гепатиты и их исходы в Республике Саха (Якутия). М., 2017:216 с. [Sleptsova SS. Parenteral viral hepatitis and their origin in the Republic of Sakha (Yakutia). Moscow, 2017:216 p (In Russ.)].
4. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(3):37-45 [Pimenov NN, Komarova SV, Karandashova IV, Tsapkova NN, Volchkova EV, Chulanov VP. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infekc bolezni (Infectious diseases)*. 2018;16(3):37-45 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1729-9225-2018-3-37-45
5. Calvaruso V, Cabibbo G, Cacciola I, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With HCV-Associated Cirrhosis Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterol*. 2018;155(2):411-21. doi: 10.1053/j.gastro.2018.04.008
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
7. General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principal for medical research involving human subject. *J Am Coll Dent*. 2014;81(3):14-8.
8. Babor T, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care (2nd edn). Geneva: World Health Organization, 2001.
9. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19(6):716-23.
10. Mentha N, Clément S, Negro F, Alfaïate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res*. 2019;17:3-15. doi: 10.1016/j.jare.2019.03.009
11. Щаницына С.Е., Бурневич Э.Э., Никулкина Е.Н. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):59-66 [Shchаницына SE, Burnevich EZ, Nikulкина EN, et al. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Therapeutic Archive*. 2019;91(2):59-66 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000082
12. Budny A, Kozłowski P, Kamińska M, et al. Epidemiology and risk factors of hepatocellular carcinoma. *Pol Merkur Lekarski*. 2017;43(255):133-9 (In Polish).
13. Kim HS, El-Serag HB. The Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the USA. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(4):17. doi: 10.1007/s11894-019-0681-x
14. Слепцова С.С. Роль генотипов вирусов гепатитов В, С и D в развитии первичного рака печени. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2012; 4(4):67-73 [Sleptsova SS. A role of the genotypes of hepatitis B, C and D viruses in primary liver cancer progression. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2012;4(4):67-73 (In Russ.)].
15. Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver*. 2016;10(3):332-9. doi: 10.5009/gnl15257
16. Ющук Н.Д., Малов И.В., Baatarkhuu O. и др. Клинико-эпидемиологические проявления гепатоцеллюлярной карциномы в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Северо-Восточной Азии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018;6:25-31 [Yuschuk ND, Malov IV, Baatarkhuu O, et al. Clinical and epidemiological manifestation of hepatocellular carcinoma in patients belonging to ethnic groups of Caucasians and Asians of North-East Asia. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2018;6:25-31 (In Russ.)].
17. Stroffolini T, Sagnelli E, Sagnelli C, et al. Decreasing role of HCV and HBV infections as aetiological factors of hepatocellular carcinoma in Italy. *Infection*. 2019. doi: 10.1007/s15010-019-01308-3 [Epub ahead of print].
18. Щеголев А.И., Туманова У.Н. Роль алкоголя в развитии рака печени. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;11-2:223-7 [Schegolev AI, Tumanova U.N. The role of alcohol in the occurrence of liver cancer. *International J Applied and Fundamental Research*. 2017;11-2:223-7 (In Russ.)].
19. Agyemang-Yeboah F, Eghan BAJ, Annani-Akollor ME, et al. Evaluation of Metabolic Syndrome and Its Associated Risk Factors in Type 2 Diabetes: A Descriptive Cross-Sectional Study at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Kumasi, Ghana. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4562904. doi: 10.1155/2019/4562904
20. Ioannou GN, Green P, Lowy E, et al. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204412. doi: 10.1371/journal.pone.0204412
21. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018; 22(3):141-50. doi: 10.5114/wo.2018.78941
22. Motawi TMK, Sadik NAH, Sabry D, Shahin NN, Fahim SA. rs2267531, a promoter SNP within glypican-3 gene in the X chromosome, is associated with hepatocellular carcinoma in Egyptians. *Sci Rep*. 2019;9(1):6868. doi: 10.1038/s41598-019-43376-3
23. Fakhir FZ, Lkhider M, Badre W, et al. Genetic variations in toll-like receptors 7 and 8 modulate natural hepatitis C outcomes and liver disease progression. *Liver Int*. 2018;38(3):432-42. doi: 10.1111/liv.13533
24. Maglione PJ, Simchoni N, Cunningham-Rundles C. Toll-like receptor signaling in primary immune deficiencies. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1356:1-21. doi: 10.1111/nyas.12763
25. Miki D, Ochi H, Hayes CN, et al. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet*. 2011;43(8):797-800. doi: 10.1038/ng.876
26. Lo PH, Urabe Y, Kumar V, et al. Identification of a functional variant in the MICA promoter which regulates MICA expression and increases HCV-related hepatocellular carcinoma risk. *PLoS One*. 2013;8(4):e61279. doi: 10.1371/journal.pone.0061279
27. Carmo RF, Aroucha D, Vasconcelos LR, et al. Genetic variation in PTX3 and plasma levels associated with hepatocellular carcinoma in patients with HCV. *J Viral Hepat*. 2016;23(2):116-22. doi: 10.1111/jvh.12472
28. Luo X, Wang Y, Shen A, et al. Relationship between the rs2596542 polymorphism in the MICA gene promoter and HBV/HCV infection-induced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2019; 20(1):142. doi: 10.1186/s12881-019-0871-2
29. Tan C, Bei C, Zhu X, et al. Single Nucleotide Polymorphisms of CBX4 and CBX7 Decrease the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6436825. doi: 10.1155/2019/6436825
30. Wang H, Cao H, Xu Z, et al. SNP rs2596542G>A in MICA is associated with risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019; 39(5). pii: BSR20181400. doi: 10.1042/BSR20181400
31. Zhu X, Wang Z, Qiu X, et al. Rs2303428 of MSH2 Is Associated with Hepatocellular Carcinoma Prognosis in a Chinese Population. *DNA Cell Biol*. 2018;37(7):634-41. doi: 10.1089/dna.2018.4224
32. Yazici H, Zipprich J, Peng T, et al. Investigation of the miR16-1 (C>T) + 7 Substitution in Seven Different Types of Cancer from Three Ethnic Groups. *J Oncol*. 2009;2009:827532. doi: 10.1155/2009/827532
33. Hu M, Zhao L, Hu S, Yang J. The association between two common polymorphisms in MicroRNAs and hepatocellular carcinoma risk in Asian population. *PLoS One*. 2013;8(2):e57012. doi: 10.1371/journal.pone.0057012
34. Kim LH, Cheong HS, Namgoong S, et al. Replication of genome wide association studies on hepatocellular carcinoma susceptibility loci of STAT4 and HLA-DQ in a Korean population. *Infect Genet Evol*. 2015;33: 72-6. doi: 10.1016/j.meegid.2015.04.013
35. Akhdar H, El Shamieh S, Musso O, et al. The rs3957357C>T SNP in GSTA1 Is Associated with a Higher Risk of Occurrence of Hepatocellular Carcinoma in European Individuals. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167543. doi: 10.1371/journal.pone.0167543

Поступила 13.10.2019