

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.36-002.2-022-06:616.36-004+616.36-006.04

Николаева Л.И.¹, Лейбман Е.А.^{1,2}, Сапронов Г.В.³, Юдин А.Н.¹**ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОКЛЕТОЧНАЯ КАРЦИНОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

¹ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16; ²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ³ГБОУ ДПО «Российская академия последиplomного образования», 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2

Цель обзора – проанализировать современные эпидемиологические и молекулярно-генетические данные по развитию цирроза печени и первичной гепатоклеточной карциномы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Рассмотрены особенности распространения этой патологии у взрослых и детей.

Ключевые слова: вирусный гепатит С; цирроз печени; гепатоклеточная карцинома.

Nikolaeva L.I.¹, Leybman E.A.^{1,2}, Sapronov G.V.³, Yudin A.N.¹

LIVER CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C: SOME EPIDEMIOLOGIC AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Gamaleya str., 16, Moscow, Russian Federation, 123098;²N.I. Pirogov Russian National Medical University, 1, Ostrovityanova str., Moscow, Russian Federation, 117997;³Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, 2, Barrikadnaya str., Moscow, Russian Federation, 123995

The aim of this review is to analyze the modern epidemiological and molecular-genetic data concerning development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. There were considered peculiarities of the occurrence of this pathology in adult patients and children with hepatitis C.

Key words: viral hepatitis C; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma.

В нашей стране сохраняется неблагоприятная эпидемиологическая ситуация с хроническим вирусным гепатитом С [1]. Как известно, вирус гепатита С (HCV) передается парентеральным способом: через кровь и препараты, получаемые из нее, а также половым и вертикальным путями. Существенный вклад в распространение HCV-инфекции вносят потребители инъекционных наркотиков, есть вероятность заражения при выполнении татуировки или пирсинга, а также при традиционной терапии с помощью иглоукалывания [1, 2]. Источниками инфекции могут быть больные в острой фазе инфекции, которая очень часто протекает бессимптомно, и пациенты с хроническим гепатитом С (ХГС), не знающие о своем статусе [3]. В развитых странах основная группа инфицированных лиц представлена людьми, рожденными после Второй мировой войны с 1945 по 1965 г., когда отмечался всплеск рождаемости, переливание крови выполнялось без определения маркеров гепатита С у доноров и началось распространение внутривенного потребления наркотических препаратов [4]. В нашей стране за

период с 1999 по 2008 г. показатели заболеваемости ХГС выросли почти в 4 раза, и, что самое неприятно, в последнее время высокие показатели отмечаются в возрастных группах от 20 до 29 лет и от 30 до 39 лет [5].

Часто в первые 10–15 лет после заражения ХГС протекает без существенных клинических проявлений. Через 20 лет после инфицирования вирусом у 20–40% пациентов выявляется цирроз печени (ЦП) [6, 7]. Установлено, что риск развития цирроза выше у тех, кто заразился HCV в старшем возрасте, кто злоупотребляет алкоголем, а также у лиц с HIV/HCV-коинфекцией [4]. ЦП – тяжелое системное заболевание, основными осложнениями которого являются портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, печеночная энцефалопатия и развитие гепатоклеточной карциномы (НСС). Частота последней у больных ХГС варьирует от 2 до 30% [8]. Редко в 10–20% случаев НСС формируется без ЦП, что позволяет предположить непосредственное вовлечение HCV в канцерогенез [9, 10]. НСС может проявляться клиническими симптомами: потерей массы тела, желтухой и лихорадкой. Ежегодно в мире около 1 млн людей умирают от цирроза и гепатокарциномы печени, развившимися на фоне хронического гепатит В (ХГВ) или С [11]. По прогно-

Для корреспонденции: Николаева Людмила Ивановна, д-р биол. наук, рук.лаб. генно-инженерных препаратов ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского», e-mail: L.i.nikolaeva@mail.ru

зу эпидемиологов США, Франции и Египта, в этих странах с 2020 по 2029 г. ожидается пик летальных исходов вследствие ЦП и НСС, ассоциированных с ХГС [12–14]. Вероятно, в нашей стране будет наблюдаться аналогичная ситуация.

Надо отметить, что развитие цирроза и гепатокарциномы у пациентов с ХГС зависит от ряда индивидуальных особенностей организма больного и эти причины интенсивно изучаются. Цель данного обзора – анализ современных данных, включающих эпидемиологические и молекулярно-генетических аспекты, среди которых представлены факторы вируса и пациента, влияющие на развитие ЦП и НСС у больных с хроническим вирусным гепатитом С.

Некоторые эпидемиологические аспекты, ассоциированные с развитием цирроза и гепатоклеточной карциномы у пациентов с ХГС

Почти 80% всех случаев НСС (независимо от этиологии) приходится на Юго-Восточную Азию и Африку, относительно большой вклад вносят страны юга Европы [15]. По частоте распространения этой патологии Россия близка к США. Среди пациентов с НСС маркеры HCV-инфекции определяются у 80–90% больных в Японии, у 44–66% в Италии и Испании и у 20–40% больных в США [16]. Ряд исследователей связывают это с тем, что на 20-е годы прошлого века приходился период наиболее интенсивного распространения HCV-инфекции в Японии, на 40-е года – в Южной Европе и на 60–70-е годы – в США [17].

Редко НСС может развиваться у пациентов с минимальным фиброзом или без него [9, 10]. Однако пациенты с выраженным фиброзом или циррозом представляют основную группу риска [18]. При ЦП риск развития НСС ежегодно увеличивается на 1–4% и даже 7% в отдельных этнических группах. Наличие РНК вируса в крови и отказ от противовирусной терапии дают неблагоприятный прогноз для пациента с ЦП, в то время как лечение и достижение УВО, снижают риск развития НСС на 57–75% [15]. Нет однозначного мнения о роли генотипа вируса, количестве его генетических вариантов и вирусной нагрузки в развитии гепатокарциномы у больных ХГС [19]. Хотя при сравнительном анализе 21 публикации удалось обнаружить в 2 раза более высокий риск развития НСС у пациентов, инфицированных вирусом субтипа 1b [20]. Наличие сопутствующих хронических вирусных инфекций, таких как HIV и HBV, и некоторых патологических состояний неинфекционной природы (дефицит α 1-антитрипсина, болезнь Вильсона, стеатоз печени) увеличивает риск развития гепатокарциномы у пациентов с ХГС [15, 21].

У мужчин, даже если они не злоупотребляют алкоголем, НСС развивается чаще, чем у женщин, что может быть связано с половыми гормонами. При хронической HBV-инфекции была установлена связь между высоким уровнем гормона тестостерона в крови и развитием гепатокарциномы [22]. Для

хронической HCV-инфекции такую зависимость пока не обнаружили. Хотя было два исследования с участием небольших групп больных с противоположными результатами [23, 24]. Однако при обследовании больных ХГС мужчин в США была выявлена зависимость между высоким уровнем тестостерона и более выраженным фиброзом и воспалительной активностью в ткани печени [25].

Наличие географических зон с более высокой частотой развития НСС позволяет предположить и роль этногеографических факторов: особенностей быта, питания, загрязнения территории, интенсивности инсоляции и т. д. Однако роль этих факторов не изучена.

Развитие ЦП зависит от длительности HCV-инфекции, особенностей организма пациента, его вредных привычек и сопутствующих заболеваний. Системный анализ ряда публикаций показал, что вероятность развития ЦП имеет определенную зависимость от длительности инфекции: через 20 лет она составляет 14–19%, а через 30 лет существенно больше – 36–45% [26]. Скорость развития фиброза печени при ХГС носит нелинейный характер, она несколько больше при переходе из стадии F0 в F1 и из F3 в F4. Возраст инфицирования после 30 лет ассоциирован с более высокой вероятностью развития ЦП.

Среди вредных привычек, негативно влияющих на течение ХГС и способствующих развитию ЦП, надо отметить потребление алкоголя. Сочетанное воздействие алкоголя и хронического воспаления HCV-этиологии приводит к более интенсивному поражению печени с преобладанием вирусного или алкогольного патогенеза, но чаще оно имеет смешанные проявления. Повреждающее действие могут вызвать даже малые дозы этанола. В эксперименте с участием добровольцев показано, что после приема 30 г этанола в сутки в течение 3–4 дней выявляются изменения в гепатоцитах [27]. Для здоровых людей границей безопасного употребления алкоголя в пересчете на чистый неразведенный этанол является 20–40 г/сут для мужчин и в 2 раза меньше для женщин [28].

Установлено, что риск развития НСС у лиц старше 38 лет, больных ХГС, повышается в 3,7 раза при потреблении 260 г алкоголя в неделю (37 г/сут) [29]. Детальные молекулярные механизмы влияния алкоголя на HCV-инфекцию не выявлены. Анализируя влияние алкоголя на пациентов с ХГС, M. Oshita и соавт. [30] обнаружили, что активность гепатита и уровень вирусной нагрузки повышались даже при приеме 10 г алкоголя в сутки. Отмечено, что у части пациентов после отказа от потребления алкоголя наблюдается снижение титра вирусной РНК и активности АЛТ и АСТ [31]. У пациентов, потребляющих повышенные дозы алкоголя, были обнаружены более низкие показатели активности клеточного иммунитета [30]. Отмечено также, что пьющие пациенты с HCV-инфекцией имеют, как правило, более

высокую концентрацию железа в ткани печени по сравнению с больными хроническим гепатитом С, не употребляющими алкоголь. Сочетание всех отмеченных выше факторов приводит к более быстрому формированию ЦП у лиц с ХГС, потребляющих алкоголь в повышенных дозах.

Особенности развития цирроза и гепатокарцинома у детей с ХГС

Для детей характерно более легкое течение ХГС по сравнению со взрослыми больными, что связано с иммунными особенностями детского организма, которые, с одной стороны, не вызывают тяжелых поражений печени, но, с другой – повышают частоту хронизации острого гепатита С [32]. Однако у части детей возможно более агрессивное течение ХГС, причины которого не совсем ясны [33]. Ускорению фиброобразования печени у детей способствует наличие сочетанной инфекции (HIV + HCV, HBV + HCV и особенно присоединение D-инфекции), внутривенной наркомании, развитие аутоиммунного компонента [34], а также наличие гемохроматоза [35] и ожирения [36]. Влияние на процесс развития фиброза печени при ХГС таких иммуногенетических факторов организма больного ребенка, как полиморфизм генов IL28B и IL10, практически не изучено. Имеющиеся сведения относятся к взрослым больным [37].

У 57% детей с ХГС выявляется фиброз разной степени выраженности [35] и у 8–12% – выраженный фиброз или ЦП [38–40]. Развитие цирроза печени в исходе ХГС в детском возрасте, по данным разных авторов, составляет от 0% [38] до 7–10% [35, 41, 42]. Исследования в этой области малочисленны и, как правило, имеют ряд недостатков: незначительное число наблюдений, разные критерии включения пациентов с ХГС (сопутствующая онкопатология, коинфекция), оценка только декомпенсированных стадий ЦП, что затрудняет интерпретацию этих данных и сравнение их между собой. У детей с ЦП, развившимся на фоне хронических вирусных гепатитов, по данным С.Б. Чуелова и соавт. [43], ведущее место занимает HCV-инфекции (39%). В работе Б.С. Каганова и соавт. [44] показана значительная доля цирроза HBV/HDV-этиологии.

Отечественными и зарубежными авторами по-разному оценивается процесс фиброобразования ткани печени у детей [45, 46]. Так, И.А. Соловьева и соавт. [47] показали у 33% детей старше 15 лет прогрессирование фиброза ткани печени до стадии F3 по шкале METAVIR. Другие исследователи выделяют быстрое прогрессирование, как отдельный вариант течения болезни [48, 49]. С.Б. Чуелов и соавт. [49] отмечают, что ЦП HCV-этиологии у наблюдаемых ими детей формировался в ранние сроки от момента инфицирования ($5,9 \pm 2,5$ года), не зависел от половой принадлежности, способа инфицирования, генотипа HCV, особенностей предшествующих и сопутствующих заболеваний. Эти авторы предлага-

ют выделять такое течение в самостоятельную форму болезни. Возможно, что выраженность фиброза и ЦП у детей зависят от длительности инфекции и от вирусной нагрузки в момент инфицирования [35, 50].

Связь между генотипом вируса, вирусной нагрузкой и степенью поражения печеночной ткани признается не всеми исследователями [34]. Хотя ускоренное фиброобразование чаще отмечается у детей, инфицированных вирусом 1-го генотипа, но последние публикации свидетельствуют, что это характерно и для 3-го генотипа [51]. Работ, достоверно свидетельствующих об ассоциации определенного генотипа вируса с процессом быстрого развития фиброза у инфицированных детей, нет. Тем не менее в большинстве работ, посвященных ЦП HCV-этиологии, обнаруживался вирус 1-го генотипа. Возможно, это связано с его широким распространением. Но в последние годы доля 1-го генотипа снизилась, а 3-го генотипа повысилась как в России, так и в Европе, особенно значимо у детей и молодых людей [52]. Связь развития ЦП с путями инфицирования достоверно не подтверждается, тем не менее в большинстве исследований ЦП развивался при частых переливаниях крови. Однако, по данным F. Bortolotti и соавт. [53], у 5 из 6 детей с декомпенсированным ЦП был выявлен вирус субтипа 1a и установлен перинатальный путь передачи инфекции [53].

НСС крайне редкое явление в детском возрасте. В печати сообщается о двух случаях этой патологии у детей: первый – у 13-летней девочки, инфицированной HCV после трансплантации стволовых клеток с отягощенным семейным анамнезом по онкологической патологии и получавшей терапию гормоном роста и глюкокортикоидами и, второй – у 14-летней афроамериканской девочки с ХГС, инфицированной перинатально от матери с HIV/HCV-коинфекцией [40]. У ребенка HIV не обнаружен.

Молекулярно-биохимические основы фиброгенеза и гепатоканцерогенеза при ХГС

Вирус, проникнув в клетку, запускает синтез собственных белков и нуклеиновых кислот, одновременно блокируя механизмы внутриклеточной защиты. Если ему это удастся, то в клетке развивается длительная репликация вируса, сопровождающаяся изменениями в клеточном цикле, развитием окислительного и эндоплазматического стресса, изменением регуляции сигнальных механизмов, что в дальнейшем приведет к гибели или трансформации клетки.

Следующим этапом после проникновения вируса в клетку являются синтез и созревание белков ВГС, после чего начинается сборка репликативного комплекса. Образующаяся минус-цепь РНК ВГС на матрице геномной плюс-цепи приводит к появлению в клетке двуцепочечной РНК, что не характерно для клеток человека. Специальные белки клетки (RIG-1,

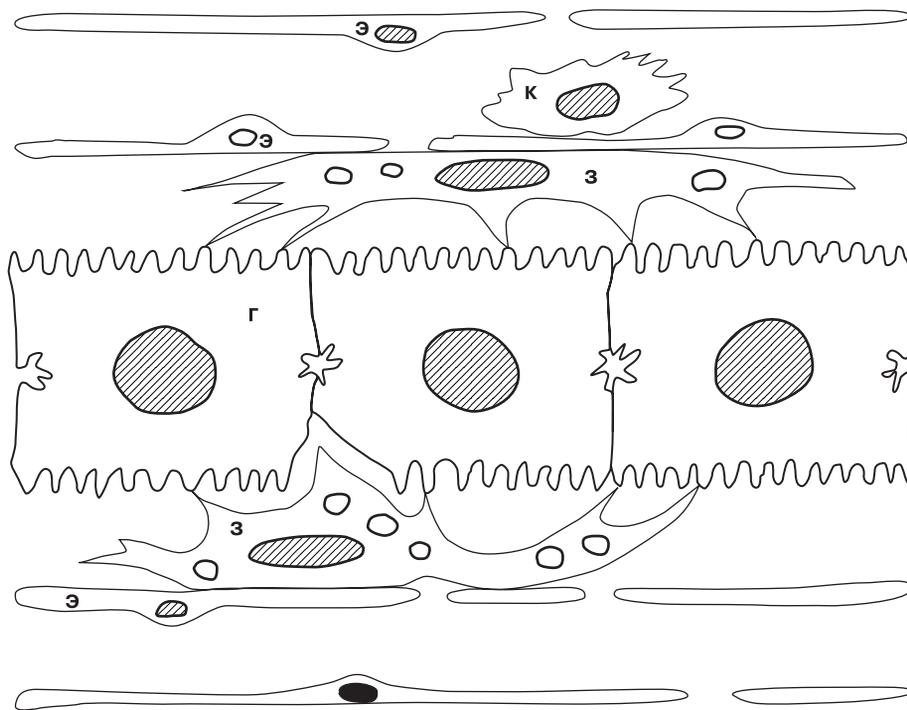


Рис. 1. Схема расположения клеток в паренхиме печени представлена по М. Sato и соавт. в легкой модификации [57]. В центре гепатоциты (г), под и над ними звездчатые клетки (з), над звездчатыми клетками эндотелиальные клетки (э), сверху над последними клетка Купфера (к).

PRR, TLR, Nod-LR) распознают чужеродные для нее вирусные молекулы (нуклеиновые кислоты и белки) и передают сигнал о наличии неклоточных структур, запуская защитные механизмы клетки [54]. Они же обеспечивают координацию действий между инфицированными гепатоцитами, звездчатыми клетками, печеночными макрофагами (клетки Купфера), дендритными клетками, естественными киллерами (NK-клетки) и некоторыми другими клетками иммунной системы [55, 56]. Тонкая цепь взаимодействий очень сложна и интенсивно изучается в последние десятилетия. Схема расположения различных клеток в паренхиме печени приведена на рис. 1.

Вклад в повреждение печени при ХГС вносят специфические $CD8^+$ Т-клеточные реакции, направленные на элиминацию вируса путем выброса специальных молекул (перфоринов и гранзимов), повреждающих совокупность клеток. В организме части больных ХГС наблюдается снижение интенсивности цитотоксического иммунного ответа как реакции на повреждение паренхимы. При этом происходит продукция ингибирующих факторов PD-1, CTLA-4, Tim-3 и протовоспалительных цитокинов IL-10 и TGF β [11].

По мере развития воспалительного процесса в печени происходит активация звездчатых клеток, они теряют ретиноидные включения (где депонируется витамин А) и превращаются в клетки, подобные фибробластам или миофибробластам, которые начинают продуцировать экстрацеллюлярный матрикс

[56]. Это первый этап в развитии фиброза, который будет прогрессировать (если не будет проведена терапия) и через некоторый период времени может привести к циррозу. Активированные звездчатые клетки ответственны за выработку пролиферативного фактора роста PDGF и цитокина TGF β , обладающего профибротическим действием [58, 59]. При циррозе в гепатоцитах отмечаются изменения в структуре хромосом, происходит укорочение теломер [60]. Однако апоптоза таких клеток, с поврежденной структурой хромосом и ДНК, не происходит. Недавно обнаружено, что звездчатые клетки экспрессируют молекулярные маркеры стволовых клеток (CD133, c-kit, p75) и имеют сигнальные пути, характерные для клеточной дифференциации [61, 62]. Вероятно, звездчатые клетки вовлечены и в канцерогенез. При ХГС активация звездчатых клеток происходит на фоне сниже-

ния пролиферации гепатоцитов, также обнаружено, что повышенное содержание железа отмечается при низком содержании сывороточного гепсидина [63, 64]. Недавно установлено, что печеночные макрофаги, а не дендритные клетки поддерживают звездчатые клетки в активированном состоянии и тем самым способствуют развитию фиброза [65].

Гепатоканцерогенез – это сложный много-ступенчатый процесс, включающий генетические мутации и эпигенетические изменения, активацию клеточных онкогенов и инактивацию генов-онкосупрессоров (p53, p73, p21, p14, p15), а также дисбаланс ключевых клеточных сигнальных путей: Wnt/ β -катенина, pRb, Ras, MAPK, JAK/STAT, PI3K/Akt и продукции факторов роста: эпидермального фактора и трансформирующего ростового фактора- β (TGF β) [66–69]. Сочетание этих процессов на определенном этапе времени делают инфицированную клетку способной к неконтролируемому делению, росту и малигнизации.

Развитие молекулярно-генетических методов и подходов (дифференциальные дисплеи, серийный анализ экспрессии генов, микроэрреи) сделали возможным сравнительные исследования между нормальными и трансформированными клетками в масштабе генома и транскриптома человека [70]. Используя серийный анализ экспрессии генов и микроэрреи, удалось обнаружить различия в регуляции генов при ХГВ и ХГС [71, 72]. В случае ХГВ гены, ответственные за индукцию апоптоза, остановки клеточного цикла и деградацию экстрацеллюлярно-

го матрикса, были активированы. А при ХГС была усилена активность генов, ответственных за анти-апоптотический эффект, убыстрение клеточного цикла и накопление экстрацеллюлярного матрикса. В настоящее время идет период интенсивного появления молекулярно-генетических данных, проявляющих причинно-следственные связи при развитии цирроза и гепатокарциномы у пациентов с ХГС.

Факторы вируса, ассоциированные с развитием цирроза и гепатокарциномы печени у пациентов с ХГС

Ряд белков HCV модифицирует сигнальные пути и гены инфицированной клетки, что нарушает регуляцию транскрипции, трансляции и посттрансляционные модификации. К числу таких вирусных белков относятся core (нуклеокапсидный), NS3 и NS5A. В жизненном цикле вируса core-белок выполняет роль инициатора сборки нуклеокапсида и формирует его, протеин NS3 – ключевой протеолитический фермент, который выщепляет неструктурные вирусные белки из полипротеина, белок NS5A участвует в формировании репликативного комплекса и некоторых других малоизученных процессах.

Внутри инфицированной клетки нуклеокапсидный белок принимает участие в остановке сигнала апоптоза, накоплении свободных радикалов кислорода, изменении сигнальных путей, нарушении липидного метаболизма, антивирусной защиты и активности генов-онкосупрессоров [67, 73]. Он вносит существенный вклад в развитие патогенетических изменений в паренхиме печени, в развитие цирроза и индукции канцерогенеза. В ряде публикаций выявлены достоверные различия в нуклеотидной последовательности зоны генома, кодирующей core-белок, у пациентов с циррозом и гепатокарциномой печени [74–76]. Core-протеин может связываться с клеточным белком-онкосупрессором p73, что приводит к транслокации вирусного белка в ядро, где он взаимодействует с генами p53 и p21 [76, 77]. В результате этих взаимодействий нарушается контроль клеточного цикла и увеличивается вероятность трансформации клетки. Нуклеокапсидный белок HCV активирует сигнальные пути клетки Raf/MARK и Wnt/β-катенина, что приводит к росту и пролиферации инфицированных гепатоцитов [77, 78]. На рис. 2 представлена схема эффектов core-белка, которые приводят к различным нарушениям [79].

Белок NS3 ингибирует активность экспрессии генов p21 и p53, как и core-протеин [80]. Он также увеличивает рост клеток и продукцию цитокина TGFβ [81, 82].

Вирусный белок NS5A локализуется на мембранах эндоплазматической сети и является важным компонентом репликативного комплекса HCV. Обнаружены различия в нуклеотидной последовательности зоны, кодирующей этот белок, у пациентов с НСС по сравнению с больными без НСС, но с ЦП [83]. Белок NS5A может взаимодействовать с кле-

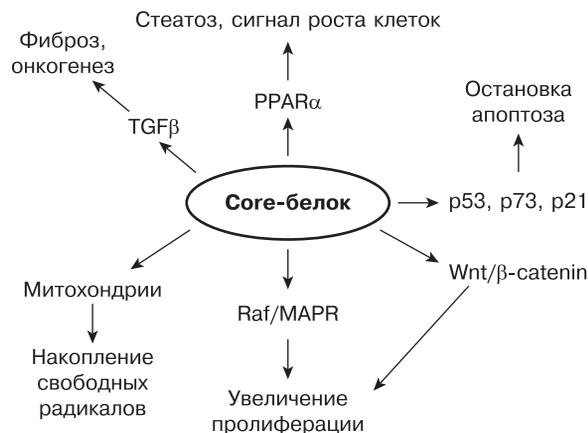


Рис. 2. Схема влияния core-белка на сигнальные биохимические пути клетки дана по S. Jeong и соавт. в легкой модификации [79].

точными белками, контролирующими клеточный цикл и апоптоз (как и core-протеин), и липидный метаболизм [84–86]. Недавно показано, что он может проникать в ядро клетки и взаимодействовать с промоторами клеточных генов, распознавать транскрипционный активатор гена p53 [87, 88].

Еще ряд полипептидов HCV влияет на клеточные процессы. Хотя их прямое участие в гепатоканцерогенезе не доказано, но они способствуют сохранению хронической инфекции в клетке. Это белки E2, NS2, NS4A и NS4B. Гликопротеин E2 препятствует остановке синтеза вирусных белков [89], а белок NS2 – сигнала апоптоза в инфицированной клетке [90]. Полипептиды NS4A и NS4B принимают участие в блокировке защитных механизмов клетки [91].

Этногенетические факторы пациента, ассоциированные с развитием цирроза и гепатокарциномы печени

К факторам, влияющим на вероятность развития цирроза и гепатокарциномы у больных ХГС, относятся этногенетические особенности, под которыми понимают преобладающие в данной популяции полиморфизмы генов. В последнее время изучению роли этих факторов в развитии ЦП и особенно НСС уделяют большое внимание.

При ХГС отмечается накопление свободных радикалов в цитоплазме гепатоцитов и развитие окислительного стресса, что может приводить к повреждению ДНК, белков, липидов и клеточных органелл. Полиморфизм генов ферментов, влияющих на окислительные реакции в клетке, связан с канцерогенезом, потому что эти ферменты участвуют в предотвращении окислительного стресса. Недавно установлено, что полиморфизм фермента миелопероксидазы (ген MPO), которая экспрессируется в звездчатых клетках и участвует в образовании высокоактивных молекул, влияет на развитие НСС [92]. У пациентов с ХГС, имеющих аллельный вариант GG в полиморфном локусе -453 (G/A) гена MPO, риск развития НСС повышен.

Известно, что избыточное содержание железа в печени приводит к прогрессу фиброзированию этого органа. Существует генетически детерминированное повышенное содержание железа в печени, которое связано с полиморфизмом гена гемохроматоза (HFE). Генетические варианты гена HFE изучают довольно долго, но однозначного мнения о роли его разных аллельных вариантов в развитии цирроза и гепатокарциномы у пациентов с ХГС пока нет. По данным ряда исследователей, полиморфизм наиболее важного локуса C282Y этого гена в разных этнических группах может быть связан с гепатоканцерогенезом, по данным других авторов, такой зависимости нет [93, 94].

Иммуноопосредованные воспалительные реакции при ХГС рассматриваются как одна из причин развития фиброза и ЦП. HCV активирует макрофаги и звездчатые клетки через путь интерлейкина IL-1, который приводит к секреции других провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF. Эти цитокины участвуют в клеточной пролиферации, дифференцировке и ангиогенезе. Выявлено значение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) генов этих цитокинов для пациентов монголоидного происхождения, больных ХГС. ОНП в локусах -31 С/Т и -511 С/Т гена IL1 β ассоциированы у этих пациентов с развитием цирроза и гепатокарциномы [95]. Недавно показана связь полиморфизма в локусе -308 G/A гена TNF α с развитием НСС у пациентов монголоидного происхождения, больных ХГС [96]. Наличие хотя бы одной А-аллели увеличивает риск развития гепатокарциномы. Обнаружено также, что полиморфизм еще одного гена цитокина TGF β 1 достоверно чаще определяется у пациентов с циррозом и гепатокарциномой печени [97].

Нарушение структуры ДНК и ферментов, восстанавливающих ее структуру, рассматривается как один из факторов развития канцерогенеза. Установлена связь между полиморфизмом генов MTHFR и TYMS (которые кодируют ферменты, необходимые для синтеза, метилирования и репарации ДНК) и развитием гепатокарциномы у пациентов с ХГВ и ХГС разного этнического происхождения [98]. Сочетание вариантов полиморфных локусов rs1801133 C/C и rs1801131 T/T гена MTHFR и 6-нуклеотидной делеции в локусе 1494 с 3'-конца гена TYMS снижало риск развития НСС.

Известно, что ген p53 кодирует белок-онкосупрессор. Потеря транскрипционной активности гена p53 позволяет поврежденным клеткам проходить точку контроля клеточного цикла и становиться неуправляемыми. Выявлен полиморфизм в гене MDM2, продукт которого регулирует активность p53. Недавно показано, что при генотипе GG в полиморфном локусе -309 G/T гена MDM2 существует высокий риск развития гепатокарциномы у пациентов с ХГС [99].

В последнее время большое внимание уделяют изучению роли эпидермального фактора роста (его

кодирует ген EGF), который участвует в клеточной трансформации и росте опухоли. Установлено, что ОНП в полиморфном локусе rs4444903 A/G этого гена влияет на содержание эпидермального фактора роста. Недавно показано, что у пациентов с ХГС разного этнического происхождения генетический вариант G/G в этом локусе ассоциирован с очень высоким риском развития гепатокарциномы, чем при генотипе A/A [100].

Одним из факторов, приводящих к канцерогенезу, может быть сбой в регуляции синтеза белков в инфицированной клетке. Генетические исследования последних лет показали важную роль в регуляции экспрессии белков низкомолекулярных нетранслируемых РНК. Их называют микроРНК (миРНК), они связываются с матричными РНК клетки и таким образом регулируют экспрессию белков. Установлено, что полиморфизм G/C в локусе rs2910164 гена miR-146a влияет на формирование активной формы миРНК и увеличение клеточной пролиферации [101]. При генотипе G/G в этом локусе у пациентов с ХГВ и ХГС риск развития гепатокарциномы был увеличен в 2 раза [102].

В последние годы благодаря развитию геномных технологий стало возможным анализировать огромные данные, полученные от тысяч пациентов по сотни тысяч ОНП, что значительно повышает достоверность результатов. Недавно в Японии, используя такие технологии, была выявлена связь ОНП в гене MICA (кодирует белок врожденной иммунной системы, активирующий NK- и Т-клетки) с риском развития гепатокарциномы у больных с ХГС [103]. Авторы проанализировали 12 полиморфных локусов этого гена и выявили четко выраженную ($p = 1,82 \cdot 10^{-5}$) зависимость генотипа G/G в локусе rs2596538 с развитием НСС у больных ХГС. Еще в одном исследовании, выполненном в Японии, установлена ассоциация полиморфного локуса rs1012068 в 22-й хромосоме у зоны DEPDC5 с высоким риском развития гепатокарциномы [104]. Ни роль этой зоны, ни функциональная значимость этого полиморфного локуса еще не установлены.

Таким образом, генетические особенности пациентов могут существенно повышать риск развития цирроза и гепатокарциномы печени при наличии неблагоприятных ОНП в генах, продукты которых участвуют в контроле окислительного стресса и целостности структуры ДНК, в накоплении железа, воспалительных реакциях, в регуляции активности генов-онкосупрессоров, а также генов, контролирующих активность NK- и Т-клеток.

Новые и традиционные подходы к терапии ЦП у пациентов с ХГС

Пациентам в стадии, близкой к циррозу, или с компенсированным ЦП необходимо проводить антивирусную терапию, чтобы сдержать дальнейшее развитие фиброза и снизить риск развития гепатокарциномы [105]. Однако известно, что выраженный

фиброз препятствует достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) при двойной терапии пегилированным ИФН- α_2 (пегИФН- α_2) и рибавирином [105, 106]. Кроме того, у таких пациентов часто развиваются негативные сопутствующие эффекты, такие как лейко- и тромбоцитопения и анемия.

В настоящее время в международных рекомендациях предлагается, если пациенты инфицированы вирусом генотипа 1 (и генотипом 3, как показано недавно), то перед назначением двойной терапии надо установить аллельный вариант больного по полиморфному локусу rs12979860 гена IL28B [2]. Частота достижения УВО у пациентов с ЦП при аллельном варианте CC локуса rs12979860 существенно выше [106]. Пациентам с неблагоприятными вариантами данного гена лучше назначать препараты направленного действия, которые появились недавно [107].

Препараты направленного противовирусного действия повышают вероятность достижения УВО для пациентов в состоянии, близком к ЦП, или с циррозом. К таким препаратам первого поколения, разрешенным к применению в нашей стране, относятся ингибиторы сериновой протеазы HCV теллапревир и боцепревир, которые назначаются пациентам, инфицированным вирусом 1-го генотипа в сочетании с пегИФН- α_2 и рибавирином (тройная терапия). Еще около 40 фармакологических веществ и разных схем лечения, включая и сочетание только ингибиторов и рибавирина, находятся на разных стадиях испытаний [108].

При тройной терапии с применением ингибитора сериновой протеазы HCV боцепревира достижение УВО увеличивается в среднем на 14% при наличии ЦП, в случае умеренного и выраженного фиброза – на 30% [109]. В случае тройной терапии с применением ингибитора протеазы HCV теллапревира для пациентов с ЦП вероятность достижения УВО повышается на 10–30%, для больных с умеренным и выраженным фиброзом – на 30%. Надо отметить, что пока мало публикаций об эффективности тройной терапии с применением теллапревира и боцепревира у больных с ЦП как в нашей стране, так и за рубежом. Терапия новыми и традиционными препаратами у пациентов с ЦП должна проводиться с учетом более высокой вероятности побочных эффектов, чем у остальных пациентов с ХГС.

ЛИТЕРАТУРА

- Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России. <https://hepexpert.ru>. 2012; 1–6.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2011; 55: 245–64.
- Mosley J.W., Operskalski E.A., Tobler L.H. et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2005; 42: 86–92.
- Thomas D.L. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature Med.* 2013; 19 (7): 850–8.
- Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю. и др. Эволюция эпидемического процесса хронических гепатитов в Санкт-Петербурге. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2011; 1: 21–4.
- Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2436–41.
- Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский С.В. и др. Частота встречаемости отдельных субтипов вируса гепатита С в Московском регионе. *Вопросы вирусологии.* 2013; 1: 36–40.
- Thomas D.L., Seeff L.B. The natural history of hepatitis C. *Clin. Liver Dis.* 2005; 9: 383–98.
- Kew M.C. The role of cirrhosis in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J. Gastrointest. Cancer.* 2013; PMID: 24203525.
- Caldwell S., Park S.H. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (Suppl. 19): 96–101.
- Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nature Med.* 2013; 19 (7): 859–68.
- Davis G.L., Alter M.J., El-Serag H., Poynard T., Jennigs L.W. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* 2010; 138: 513–21.
- Lehman E.M., Wilson M.L. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J. Viral Hepat.* 2009; 16: 650–8.
- Deuffic S., Buffat L., Poynard T., Valleron A.J. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology.* 1999; 29: 1596–601.
- El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1264–73.
- El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132: 2557–76.
- Tanaka Y., Kurbanov F., Mano S., Orito E., Vargas V., Esteban J.I. et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology.* 2006; 130:703–14.
- Haydon G.H., Jarvis L.M., Simmonds P., Hayes P.C. Association between chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1995; 345: 928–9.
- Schvoerer E., Soulier E., Royer C., Renaudin A.C., Thumann C., Faif-Kremer S. et al. Early evolution of hepatitis C virus (HCV) quasiespecies after liver transplant for HCV-related disease. *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 528–36.
- Raimondi S., Bruno S., Mondelli M.U., Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2009; 50: 1142–54.
- Wise M., Finelli L., Sorvillo F. Prognostic factors associated with hepatitis C disease: a case-control study utilizing U.S. multiple-cause-of-death data. *Publ. Hlth Rep.* 2010; 125: 414–22.
- Yuan J.M., Ross R.K., Stanczyk F.Z., Govindarajan S., Gao Y.T., Henderson B.E., Yu M.C. A cohort study of serum testosterone and hepatocellular carcinoma in Shanghai, China. *Int. J. Cancer.* 1995; 63: 491–3.
- Nguyen H.V., Mollison L.C., Taylor T.W., Chubb S.A., Yeap B.B. Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon-alpha therapy. *Intern. Med. J.* 2006; 36: 362–6.
- Tanaka K., Sakai H., Hashizume M., Hirohata T. Serum testosterone: estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. *Cancer Res.* 2000; 60: 5106–10.
- White D.L., Tavakoli-Tabasi S., Kuzniarek J., Pascua R., Ramsey D.J., El-Serag H.B. Higher serum testosterone is associated with increased risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Hepatology.* 2012; 55: 759–68.
- Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 418–31.
- Brunt P.W., Kew M.C., Scheuer P.J., Sherlock S. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut.* 1974; 1: 52–8.

28. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.И. Алкогольная болезнь печени. Вирусные гепатиты: перспективы и достижения. 2001; 1: 11–6.
29. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., Anania F.A., Schaeffer M., Galai N. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *J. A. M. A.* 2000; 284: 450–6.
30. Oshita M., Hayashi N., Kashahara A., Hagiwara H., Mita E., Naito M. et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994; 20: 1115–20.
31. Safdar K., Schiff E.R. Alcohol and hepatitis C. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 305–15.
32. Moreno-Otero R., Trapero M., Jara P. Liver histology damage in children with chronic hepatitis C. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29: 189–90.
33. Jonas M.M. Children with hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36 (Suppl. 1): S173–8.
34. Филимонов П.Н. Патоморфология хронических сочетанных вирусных гепатитов у детей: Дисс. Новосибирск; 2005.
35. Badizadegan K., Jonas M.M., Ott M.J., Nelson S.P., Perez-Atayde A.R. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 1998; 28: 1416–23.
36. Delgado-Borrego A., Healey D., Negre B., Christofi M., Sabharwal S., Ludwig D.A. et al. Influence of body mass index on outcome of pediatric chronic hepatitis C virus infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 191–7.
37. Marco V.D., Bronte F., Calvaruso V., Capra M., Borsellino Z., Maggio A. et al. IL28B polymorphisms influence stage of fibrosis and spontaneous or interferon-induced viral clearance in thalassemia patients with hepatitis C virus infection. *Haematologica.* 2012; 97: 679–86.
38. Broide E., Reif S., Brazovski E., Shapira R., Weiss B., Bujanover Y. et al. Chronic hepatitis C in Israeli children. *Fetal. Pediatr. Pathol.* 2004; 23: 231–9.
39. Abdel-Hady M., Bunn S.K., Sira J., Brown R.M., Brundler M.A., Davies P. et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. *J. Viral Hepat.* 2011; 18: 535–40.
40. González-Peralta R.P., Langham M.R. Jr., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K. et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 630–5.
41. Строкова Т.В. Клиническое течение и интерферонотерапия хронического гепатита С у детей. Вопросы современной педиатрии. 2002; 2: 17.
42. Mohan P., Colvin C., Glymph C., Chandra R.R., Kleiner D.E., Patel K.M. et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J. Pediatr.* 2007; 150: 168–74.
43. Чуелов С.Б., Россина А.Л., Смирнов А.В., Брюсова И.Б., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н. и др. Этиологическая структура циррозов печени у детей. Детские инфекции. 2008; 7: 14–8.
44. Каганов Б. С., Зайнудинов З. М., Строкова Т. В., Готье С.В., Цырюльников О.М. Критерии диагностики и клиническое течение цирроза печени у детей. Инфекционные болезни. 2008; 6: 14–21.
45. Guido M., Bortolotti F., Leandro G., Jara P., Hierro L., Larrauri J. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 660–3.
46. Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L. et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 275–80.
47. Соловьева И.А., Мартынова Г.П., Савченко А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С у подростков. Детские инфекции. 2012; 4: 19–22.
48. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano L.M., Vecchione R., Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1431–7.
49. Чуелов С.Б., Нисевич Н.И., Гаспарян М.О., Молочкова О.В., Чаплыгина Г.В., Брюсова И.Б. и др. Клиника, диагностика и течение цирроза печени при HCV-инфекции у детей. Детские инфекции. 2005; 1: 22–9.
50. Молочкова О.В., Чередниченко Т.В., Гаспарян М.О., Чаплыгина Г.В. Течение гепатита С у детей. Детские инфекции. 2002; 1: 21–3.
51. Probst A., Dang T., Bochud M., Egger M., Negro F., Bochud P.Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *J. Viral Hepat.* 2011; 18: 745–59.
52. Николаева Л.И., Тойчуев П.М., Лейбман Е.А., Гришечкин А.Е., Оморбекова Ч.Т., Ахмедова Д.П. и др. Факторы, влияющие на течение хронического гепатита С у детей. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 6: 37–44.
53. Bortolotti F., Verucchi G., Cammà C., Cabibbo G., Zancan L., Indolfi G. et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008; 134: 1900–7.
54. Horner S.M., Gale M.Jr. Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus. *Nature Med.* 2013; 19: 879–88.
55. Bowen D.G., Walker C.M. Adaptive immune responses I acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature.* 2005; 436: 946–52.
56. Senoo H., Yoshikawa K., Morii M., Tmai K., Mezaki Y. Hepatic stellate cell (vitamin A – storing cell) and its relative – past, present and future. *Cell Biol. Int.* 2010; 34: 1247–72.
57. Sato M., Suzuki S., Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct. Funct.* 2003; 28: 105–12.
58. Friedman S.L., Arthur M.J. Activation of cultured rat hepatic lipocytes matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1780–5.
59. Matsuzaki K. Modulation of TGF-beta signaling during progression of chronic liver diseases. *Front. Biosci.: J. Virtual Library.* 2009; 14: 2923–34.
60. Satyanarayana A., Manns M.P., Rudolph K.L. Telomeres and telomerase: a dual role in hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2004; 40: 786–83.
61. Fujio K., Evarts R.P., Hu Z., Marsden E.R., Thorgeirsson S.S. Expression of stem cell factor and its receptor, c-kit, during liver regeneration from putative stem cells in adult rat. *Lab. Invest.: J. Techn. Meth. Pathol.* 1994; 70: 511–6.
62. Kordes C., Sawitza I., Muller-Marbach A., Ale-Agha N., Keitel V., Klonowski-Stumpe H. et al. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 352: 410–7.
63. Behnke M.K., Reimers M., Fisher R.A. Stem cell and hepatocyte proliferation in hepatitis C cirrhosis and hepatocellular carcinoma: transplant implications. *Ann. Hepatol.* 2013; 13: 45–53.
64. Hörl W.H., Schmidt A. Low hepcidin triggers hepatic iron accumulation in patients with hepatitis C. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; PMID: 24286977.
65. Pradere J.P., Kluwe J., de Minicis S., Jiao J.J., Gwak G.Y., Dapito D.H. et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology.* 2013; 58: 1461–73.
66. Branda M., Wands J.R. Signal transduction cascades and hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2006; 43: 891–902.
67. Llovet J.M., Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008; 48: 1312–27.
68. Tsai W.L., Chung R.T. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene.* 2010; 29: 2309–24.
69. Zekri Ael-R., Nassar A.A., El-Din El-Rouby M.N., Shousha H.I., Barakat A.B., El-Desouky E.D. et al. Disease progression from chronic hepatitis C to cirrhosis and hepatocellular carcinoma is associated with increasing DNA promoter methylation. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14: 6721–6.
70. Yamashita T., Honda M., Kaneko S. Application of serial analysis of gene expression in cancer research. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2008; 9: 375–82.
71. Honda M., Kaneko S., Kawai H., Shirota Y., Kobayashi K. Differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion. *Gastroenterology.* 2001; 120: 955–66.
72. Yamashita T., Kaneko S., Hashimoto S., Sato T., Nagai S., Toyo-

- da N. et al. Serial analysis of gene expression in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 282: 647–54.
73. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. *J. Viral Hepat.* 2004; 11: 383–93.
 74. Akuta N., Suzuki F., Kawamura Y., Yatsuji H., Sezaki H., Suzuki Y. et al. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology.* 2007; 46: 1357–64.
 75. Fishman S.L., Factor S.H., Balestrieri C., Fan X., Dibisceglie A.M., Desai S.M. et al. Mutations in the hepatitis C virus core gene are associated with advanced liver disease and hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 3205–13.
 76. Araujo O.C., Barros J.J., do O K.M., Nabuco L.C., Luz C.A., Perez R.M. et al. Genetic variability of hepatitis B and C viruses in Brazilian patients with and without hepatocellular carcinoma. *J. Med. Virol.* 2014; 86: 217–23.
 77. Yamanaka T., Kodama T., Doi T. Subcellular localization of HCV core protein regulates its ability for p53 activation and p21 suppression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 294: 528–34.
 78. Kwun H.J., Jang K.L. Dual effects of hepatitis C virus Core protein on the transcription of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 gene. *J. Viral Hepat.* 2003; 10: 249–55.
 79. Jeong S.W., Jang J.Y., Chung R.T. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2012; 18: 347–56.
 80. Kwun H.J., Jung E.Y., Ahn J.Y., Lee M.N., Jang K.L. p53-dependent transcriptional repression of p21 (waf1) by hepatitis C virus NS3. *J. Gen. Virol.* 2001; 82: 2235–41.
 81. Hassan M., Ghazlan H., Abdel-Kader O. Activation of c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) signaling pathway is essential for the stimulation of hepatitis C virus (HCV) non-structural protein 3 (NS3)-mediated cell growth. *Virology.* 2005; 333: 324–36.
 82. Hassan M., Selimovic D., Ghazlan H., Abdel-Kader O. Induction of high-molecular-weight (HMW) tumor necrosis factor(TNF) alpha by hepatitis C virus (HCV) non-structural protein 3 (NS3) in liver cells is AP-1 and NF-kappaB-dependent activation. *Cell. Signal.* 2007; 19: 301–11.
 83. De Mitri M.S., Cassini R., Bagaglio S., Morsica G., Andreone P., Marino N. et al. Evolution of hepatitis C virus non-structural 5A gene in the progression of liver disease to hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2007; 27: 1126–33.
 84. Higgs M.R., Lerat H., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus-induced activation of β -catenin promotes c-Myc expression and a cascade of pro-carcinogenic events. 2013; 32: 4683–93.
 85. Benga W.J., Krieger S.E., Dimitrova M., Zeisel M.B., Parnot M., Lupberger J. et al. Apolipoprotein E interacts with hepatitis C virus nonstructural protein 5A and determines assembly of infectious particles. *Hepatology.* 2010; 51: 43–53.
 86. Kim K., Kim K.H., Ha E., Park J.Y., Sakamoto N., Cheong J. Hepatitis C virus NS5A protein increases hepatic lipid accumulation via induction of activation and expression of PPARgamma. *FEBS Lett.* 2009; 583: 2720–6.
 87. Maqbool M.A., Imache M.R., Higgs M.R., Carmouse S., Pawlotsky J.M., Lerat H. Regulation of hepatitis C virus replication by nuclear translocation of nonstructural 5A protein and transcriptional activation of host genes. *J. Virol.* 2013; 87: 5523–39.
 88. Majumder M., Ghosh A.K., Steele R., Ray R., Ray R.B. Hepatitis C virus NS5A physically associates with p53 and regulates p21/waf1 gene expression in a p53-dependent manner. *J. Virol.* 2001; 75: 1401–7.
 89. Pavio N., Taylor D.R., Lai M.M. Detection of a novel unglycosylated form of hepatitis C virus E2 envelope protein that is located in the cytosol and interacts with PKR. *J. Virol.* 2002; 76: 1265–72.
 90. Erdtmann L., Franck N., Lerat H., Le Seyec J., Gilot D., Cannie I. et al. The hepatitis C virus NS2 protein is an inhibitor of CIDE-B-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 18256–64.
 91. Moriyama M., Kato N., Otsuka M. Interferon-beta is activated by hepatitis C virus NS5B and inhibited by NS4A, NS4B, and NS5A. *Hepat. Int.* 2007; 1: 302–10.
 92. Nahon P., Sutton A., Rufat P., Charnaux N., Mansouri A., Moreau R. et al. A variant in myeloperoxidase promoter hastens the emergence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-related cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012; 56: 426–32.
 93. Gharib A.F., Karam R.A., Pasha H.F., Radwan M.I., Elsayy W.H. Polymorphisms of hemochromatosis, and alpha-1 antitrypsin genes in Egyptian HCV patients with and without hepatocellular carcinoma. *Gene.* 2011; 489: 98–102.
 94. Ishizu Y., Katano Y., Honda T., Hayashi K., Ishigami M., Itoh A. et al. Clinical impact of HFE mutations in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 1112–6.
 95. Wang Y., Kato N., Hoshida Y., Yoshida H., Taniguchi H., Goto T. et al. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2003; 37: 65–71.
 96. Wei Y., Liu F., Li B., Chen X., Ma Y., Yan L. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and hepatocellular carcinoma risk: a huge systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 2227–36.
 97. Radwan M.I., Pasha H.F., Mohamed R.H., Hussien H.I., El-Khshab M.N. Influence of transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor- α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine.* 2012; 60: 271–6.
 98. Yuan J.M., Lu S.C., Van Den Berg D., Govindarajan S., Zhang Z.Q., Mato J.M. et al. Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007; 46: 749–58.
 99. Dharel N., Kato N., Muroyama R., Moriyama M., Shao R.X., Kawabe T. et al. MDM2 promoter SNP309 is associated with the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 4867–71.
 100. Abu Dayyeh B.K., Yang M., Fuchs B.C., Karl D.L., Yamada S., Sninsky J.J. et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011; 141: 141–9.
 101. Chen K., Song F., Calin G.A., Wei Q., Hao X., Zhang W. Polymorphisms in microRNA targets: a gold mine for molecular epidemiology. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 1306–11.
 102. Xu T., Zhu Y., Wei Q.K., Yuan Y., Zhou F., Ge Y.Y. et al. A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 2126–31.
 103. Lo P.H., Urabe Y., Kumar V., Tanikawa C., Koike K., Kato N. 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; 11 (8): e61279.
 104. Miki D., Ochi H., Hayes C.N., Abe H., Yoshima T., Aikata H. et al. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nature Genet.* 2011; 43: 797–800.
 105. Boccaccio V., Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2014; 34 (Suppl. 1): 38–45.
 106. Aghemo A., Degasperis E., Rumi M.G., Galmozzi E., Valenti L., De Francesco R. et al. Cirrhosis and rapid virological response to peginterferon plus ribavirin determine treatment outcome in HCV-1 IL28B rs12979860 CC patients. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 580796.
 107. Николаева Л.И., Сапронов Г.В. Вирус гепатита С: мишени для терапии и новые лекарственные препараты. *Вопросы вирусологии.* 2012; 5: 10–5.
 108. Сапронов Г.В., Николаева Л.И. Новые перспективы персонализированной терапии хронического вирусного гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2013; 3: 27–36.
 109. Bourlière M., Wendt A., Fontaine H., Hézode C., Pol S., Bronowicki J.P. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2013; 33 (Suppl. 1): 46–55.

REFERENCES

1. Mukomolov S.L., Levakova I.A., Sulyagina L.G., Sinayskaya E.V., Bolsun D.D., Ivanova N.V. Contemporary epidemiology of hepatitis C in Russia. <https://hepexpert.ru>. 2012; 1–6 (in Russian).

2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2011; 55: 245–64.
3. Mosley J.W., Operskalski E.A., Tobler L.H. et al. Viral and host factors in early hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2005; 42: 86–92.
4. Thomas D.L. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nature Med.* 2013; 19(7): 850–8.
5. Nechaev V.V., Mukomolov S.L., Nazarov V.Yu. et al. Evolution of epidemiological process of chronic hepatitis C in Saint-Petersburg. *Gastroenterology of Saint-Petersburg.* 2011; 1: 21–4 (in Russian).
6. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2436–41.
7. Samokhvalov E.I., Nikolaeva L.I., Alkhovskiy S.V. et al. Frequency of detection of different hepatitis C virus subtypes in the Moscow region. *Voprosy virusologii.* 2013; 1: 36–40 (in Russian).
8. Thomas D.L., Seeff L.B. The natural history of hepatitis C. *Clin. Liver Dis.* 2005; 9: 383–98.
9. Kew M.C. The role of cirrhosis in the etiology of hepatocellular carcinoma. *J. Gastrointest. Cancer.* 2013; PMID: 24203525.
10. Caldwell S., Park S.H. The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology. *J. Gastroenterol.* 2009; 44 (Suppl. 19): 96–101.
11. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nature Med.* 2013; 19 (7): 859–68.
12. Davis G.L., Alter M.J., El-Serag H., Poynard T., Jennigs L.W. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology.* 2010; 138: 513–21.
13. Lehman E.M., Wilson M.L. Epidemic hepatitis C virus infection in Egypt: estimates of past incidence and future morbidity and mortality. *J. Viral Hepat.* 2009; 16: 650–8.
14. Deuffic S., Buffat L., Poynard T., Valleron A.J. Modeling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology.* 1999; 29: 1596–601.
15. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 142: 1264–73.
16. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007; 132: 2557–76.
17. Tanaka Y., Kurbanov F., Mano S., Orito E., Vargas V., Esteban J.I. et al. Molecular tracing of the global hepatitis C virus epidemic predicts regional patterns of hepatocellular carcinoma mortality. *Gastroenterology.* 2006; 130:703–14.
18. Haydon G.H., Jarvis L.M., Simmonds P., Hayes P.C. Association between chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1995; 345: 928–9.
19. Schvoerer E., Soulier E., Royer C., Renaudin A.C., Thumann C., Fafi-Kremer S. et al. Early evolution of hepatitis C virus (HCV) quasispecies after liver transplant for HCV-related disease. *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 528–36.
20. Raimondi S., Bruno S., Mondelli M.U., Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2009; 50: 1142–54.
21. Wise M., Finelli L., Sorvillo F. Prognostic factors associated with hepatitis C disease: a case-control study utilizing U.S. multiple-cause-of-death data. *Publ. Hlth Rep.* 2010; 125: 414–22.
22. Yuan J.M., Ross R.K., Stanczyk F.Z., Govindarajan S., Gao Y.T., Henderson B.E., Yu M.C. A cohort study of serum testosterone and hepatocellular carcinoma in Shanghai, China. *Int. J. Cancer.* 1995; 63: 491–3.
23. Nguyen H.V., Mollison L.C., Taylor T.W., Chubb S.A., Yeap B.B. Chronic hepatitis C infection and sex hormone levels: effect of disease severity and recombinant interferon-alpha therapy. *Intern. Med. J.* 2006; 36: 362–6.
24. Tanaka K., Sakai H., Hashizume M., Hirohata T. Serum testosterone: estradiol ratio and the development of hepatocellular carcinoma among male cirrhotic patients. *Cancer Res.* 2000; 60: 5106–10.
25. White D.L., Tavakoli-Tabasi S., Kuzniarek J., Pascua R., Ramsey D.J., El-Serag H.B. Higher serum testosterone is associated with increased risk of advanced hepatitis C-related liver disease in males. *Hepatology.* 2012; 55: 759–68.
26. Thein H.H., Yi Q., Dore G.J., Krahn M.D. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008; 48 (2): 418–31.
27. Brunt P.W., Kew M.C., Scheuer P.J., Sherlock S. Studies in alcoholic liver disease in Britain. I. Clinical and pathological patterns related to natural history. *Gut.* 1974; 1: 52–8.
28. Lopatkina T.N., Tanaschuk E.L. Alcoholic liver disease. *Virusnye gepatity: perspektivy i dostizheniya.* 2001; 1: 11–6 (in Russian).
29. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., Anania F.A., Schaeffer M., Galai N. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *J. A. M. A.* 2000; 284: 450–6.
30. Oshita M., Hayashi N., Kashahara A., Hagiwara H., Mita E., Naito M. et al. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994; 20: 1115–20.
31. Safdar K., Schiff E.R. Alcohol and hepatitis C. *Semin. Liver Dis.* 2004; 24: 305–15.
32. Moreno-Otero R., Trapero M., Jara P. Liver histology damage in children with chronic hepatitis C. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29:189–90.
33. Jonas M.M. Children with hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36 (Suppl. 1): S173–8.
34. Filimonov P.N. Pathological morphology in mixed viral hepatitis in children. *Diss. Novosibirsk;* 2005 (in Russian).
35. Badizadegan K., Jonas M.M., Ott M.J., Nelson S.P., Perez-Atayde A.R. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology.* 1998; 28: 1416–23.
36. Delgado-Borrego A., Healey D., Negre B., Christofi M., Sabharwal S., Ludwig D.A. et al. Influence of body mass index on outcome of pediatric chronic hepatitis C virus infection. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 51: 191–7.
37. Marco V.D., Bronte F., Calvaruso V., Capra M., Borsellino Z., Maggio A. et al. IL28B polymorphisms influence stage of fibrosis and spontaneous or interferon-induced viral clearance in thalassemia patients with hepatitis C virus infection. *Haematologica.* 2012; 97: 679–86.
38. Broide E., Reif S., Brazovski E., Shapira R., Weiss B., Bujanover Y. et al. Chronic hepatitis C in Israeli children. *Fetal. Pediatr. Pathol.* 2004; 23: 231–9.
39. Abdel-Hady M., Bunn S.K., Sira J., Brown R.M., Brundler M.A., Davies P. et al. Chronic hepatitis C in children – review of natural history at a National Centre. *J. Viral Hepat.* 2011; 18: 535–40.
40. González-Peralta R.P., Langham M.R. Jr., Andres J.M., Mohan P., Colombani P.M., Alford M.K. et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48: 630–5.
41. Strokova T.V. Clinical course and therapy with interferon of chronic hepatitis C in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2002; 2: 17 (in Russian).
42. Mohan P., Colvin C., Glymph C., Chandra R.R., Kleiner D.E., Patel K.M. et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J. Pediatr.* 2007; 150: 168–74.
43. Chuelov S.B., Rossina A.L., Smirnov A.V., Brusova I.B., Volkova G.I., Ivanova Yu.N. et al. Etiological structure of liver cirrhosis in children. *Detskie infektsii.* 2008; 7: 14–8 (in Russian).
44. Kaganov B.S., Zaynudinov Z.M., Strokova T.V., Got'e S.V., Tsyryul'nikova O.M. Criteria of diagnostics and clinical course of liver cirrhosis in children. *Infektsionnye bolezni.* 2008; 6: 14–21 (in Russian).
45. Guido M., Bortolotti F., Leandro G., Jara P., Hierro L., Larrauri J. et al. Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time? *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 660–3.
46. Jara P., Resti M., Hierro L., Giacchino R., Barbera C., Zancan L. et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: Clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36: 275–80.

47. Solov'eva I.A., Martynova G.P., Savchenko A.A. Clinical and epidemiological characteristic of chronic hepatitis B and C in adolescents. *Detskie infektsii*. 2012; 4: 19–22 (in Russian).
48. Iorio R., Giannattasio A., Sepe A., Terracciano L.M., Vecchione R., Vegnente A. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin. Infect. Dis.* 2005; 41: 1431–37.
49. Chuelov S.B., Nisevich N.I., Gasparyan M.O., Molochkova O.V., Chaplygina G.V., Bryusova I.B. et al. Clinic, diagnostic and course of liver cirrhosis in children with HCV-infection. *Detskie infektsii*. 2005; 1: 22–9 (in Russian).
50. Molochkova O.V., Cherednichenko T.V., Gasparyan M.O., Chaplygina G.V. Course of hepatitis C in children. *Detskie infektsii*. 2002; 1: 21–3 (in Russian).
51. Probst A., Dang T., Bochud M., Egger M., Negro F., Bochud P.Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review and meta-analysis. *J. Viral Hepat.* 2011; 18: 745–59.
52. Nikolaeva L.I., Toichuev P.M., Leybman E.A., Grishchkin A.E., Omorbekova Ch. T., Akhmedova D.P. et al. Factors influencing on the course of chronic hepatitis C in children. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2013; 6: 37–44 (in Russian).
53. Bortolotti F., Verucchi G., Cammà C., Cabibbo G., Zancan L., Inolfi G. et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1900–7.
54. Horner S.M., Gale M.Jr. Regulation of hepatic innate immunity by hepatitis C virus. *Nature Med.* 2013; 19: 879–88.
55. Bowen D.G., Walker C.M. Adaptive immune responses I acute and chronic hepatitis C virus infection. *Nature*. 2005; 436: 946–52.
56. Senoo H., Yoshikawa K., Morii M., Tmai K., Mezaki Y. Hepatic stellate cell (vitamin A – storing cell) and its relative – past, present and future. *Cell Biol. Int.* 2010; 34: 1247–72.
57. Sato M., Suzuki S., Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct. Funct.* 2003; 28: 105–12.
58. Friedman S.L., Arthur M.J. Activation of cultured rat hepatic lipocytes matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1780–5.
59. Matsuzaki K. Modulation of TGF-beta signaling during progression of chronic liver diseases. *Front. Biosci.: J. Virtual Library*. 2009; 14: 2923–34.
60. Satyanarayana A., Manns M.P., Rudolph K.L. Telomeres and telomerase: a dual role in hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2004; 40: 276–83.
61. Fujio K., Evarts R.P., Hu Z., Marsden E.R., Thorgeirsson S.S. Expression of stem cell factor and its receptor, c-kit, during liver regeneration from putative stem cells in adult rat. *Lab. Invest.: J. Techn. Meth. Pathol.* 1994; 70: 511–6.
62. Kordes C., Sawitza I., Muller-Marbach A., Ale-Agha N., Keitel V., Klonowski-Stumpe H. et al. CD133+ hepatic stellate cells are progenitor cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 352: 410–7.
63. Behnke M.K., Reimers M., Fisher R.A. Stem cell and hepatocyte proliferation in hepatitis C cirrhosis and hepatocellular carcinoma: transplant implications. *Ann. Hepatol.* 2013; 13: 45–53.
64. Hörl W.H., Schmidt A. Low hepcidin triggers hepatic iron accumulation in patients with hepatitis C. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; PMID: 24286977.
65. Pradere J.P., Kluwe J., de Minicis S., Jiao J.J., Gwak G.Y., Dapito D.H. et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology*. 2013; 58: 1461–73.
66. Branda M., Wands J.R. Signal transduction cascades and hepatitis B and C related hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2006; 43: 891–902.
67. Llovet J.M., Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008; 48: 1312–27.
68. Tsai W.L., Chung R.T. Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene*. 2010; 29: 2309–24.
69. Zekri Ael-R., Nassar A.A., El-Din El-Rouby M.N., Shousha H.I., Barakat A.B., El-Desouky E.D. et al. Disease progression from chronic hepatitis C to cirrhosis and hepatocellular carcinoma is associated with increasing DNA promoter methylation. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14: 6721–6.
70. Yamashita T., Honda M., Kaneko S. Application of serial analysis of gene expression in cancer research. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2008; 9: 375–82.
71. Honda M., Kaneko S., Kawai H., Shiota Y., Kobayashi K. Differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion. *Gastroenterology*. 2001; 120: 955–66.
72. Yamashita T., Kaneko S., Hashimoto S., Sato T., Nagai S., Toyoda N. et al. Serial analysis of gene expression in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 282: 647–54.
73. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses proteins in hepatocarcinogenesis. *J. Viral Hepat.* 2004; 11: 383–93.
74. Akuta N., Suzuki F., Kawamura Y., Yatsuji H., Sezaki H., Suzuki Y. et al. Amino acid substitutions in the hepatitis C virus core region are the important predictor of hepatocarcinogenesis. *Hepatology*. 2007; 46: 1357–64.
75. Fishman S.L., Factor S.H., Balestrieri C., Fan X., Dibisceglie A.M., Desai S.M. et al. Mutations in the hepatitis C virus core gene are associated with advanced liver disease and hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 3205–13.
76. Araujo O.C., Barros J.J., do O K.M., Nabuco L.C., Luz C.A., Perez R.M. et al. Genetic variability of hepatitis B and C viruses in Brazilian patients with and without hepatocellular carcinoma. *J. Med. Virol.* 2014; 86: 217–23.
77. Yamanaka T., Kodama T., Doi T. Subcellular localization of HCV core protein regulates its ability for p53 activation and p21 suppression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 294: 528–34.
78. Kwun H.J., Jang K.L. Dual effects of hepatitis C virus Core protein on the transcription of cyclin-dependent kinase inhibitor p21 gene. *J. Viral Hepat.* 2003; 10: 249–55.
79. Jeong S.W., Jang J.Y., Chung R.T. Hepatitis C virus and hepatocarcinogenesis. *Clin. Mol. Hepatol.* 2012; 18: 347–56.
80. Kwun H.J., Jung E.Y., Ahn J.Y., Lee M.N., Jang K.L. p53-dependent transcriptional repression of p21 (waf1) by hepatitis C virus NS3. *J. Gen. Virol.* 2001; 82: 2235–41.
81. Hassan M., Ghozlan H., Abdel-Kader O. Activation of c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) signaling pathway is essential for the stimulation of hepatitis C virus (HCV) non-structural protein 3 (NS3)-mediated cell growth. *Virology*. 2005; 333: 324–36.
82. Hassan M., Selimovic D., Ghozlan H., Abdel-Kader O. Induction of high-molecular-weight (HMW) tumor necrosis factor(TNF) alpha by hepatitis C virus (HCV) non-structural protein 3 (NS3) in liver cells is AP-1 and NF-kappaB-dependent activation. *Cell. Signal.* 2007; 19: 301–11.
83. De Mitri M.S., Cassini R., Bagaglio S., Morsica G., Andreone P., Marino N. et al. Evolution of hepatitis C virus non-structural 5A gene in the progression of liver disease to hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2007; 27: 1126–33.
84. Higgs M.R., Lerat H., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus-induced activation of β -catenin promotes c-Myc expression and a cascade of pro-carcinogenic events. 2013; 32: 4683–93.
85. Benga W.J., Krieger S.E., Dimitrova M., Zeisel M.B., Parnot M., Lupberger J. et al. Apolipoprotein E interacts with hepatitis C virus nonstructural protein 5A and determines assembly of infectious particles. *Hepatology*. 2010; 51: 43–53.
86. Kim K., Kim K.H., Ha E., Park J.Y., Sakamoto N., Cheong J. Hepatitis C virus NS5A protein increases hepatic lipid accumulation via induction of activation and expression of PPARgamma. *FEBS Lett.* 2009; 583: 2720–6.
87. Maqbool M.A., Imache M.R., Higgs M.R., Carmouse S., Pawlotsky J.M., Lerat H. Regulation of hepatitis C virus replication by nuclear translocation of nonstructural 5A protein and transcriptional activation of host genes. *J. Virol.* 2013; 87: 5523–39.
88. Majumder M., Ghosh A.K., Steele R., Ray R., Ray R.B. Hepatitis C virus NS5A physically associates with p53 and regulates p21/waf1 gene expression in a p53-dependent manner. *J. Virol.* 2001; 75: 1401–7.
89. Pavio N., Taylor D.R., Lai M.M. Detection of a novel unglycosylated form of hepatitis C virus E2 envelope protein that is lo-

- cated in the cytosol and interacts with PKR. *J. Virol.* 2002; 76: 1265–72.
90. Erdtmann L., Franck N., Lerat H., Le Seyec J., Gilot D., Cannie I. et al. The hepatitis C virus NS2 protein is an inhibitor of CIDE-B-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 18256–64.
 91. Moriyama M., Kato N., Otsuka M. Interferon-beta is activated by hepatitis C virus NS5B and inhibited by NS4A, NS4B, and NS5A. *Hepat. Int.* 2007; 1: 302–10.
 92. Nahon P., Sutton A., Rufat P., Charnaux N., Mansouri A., Moreau R. et al. A variant in myeloperoxidase promoter hastens the emergence of hepatocellular carcinoma in patients with HCV-related cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012; 56: 426–32.
 93. Gharib A.F., Karam R.A., Pasha H.F., Radwan M.I., Elsayy W.H. Polymorphisms of hemochromatosis, and alpha-1 antitrypsin genes in Egyptian HCV patients with and without hepatocellular carcinoma. *Gene.* 2011; 489: 98–102.
 94. Ishizu Y., Katano Y., Honda T., Hayashi K., Ishigami M., Itoh A. et al. Clinical impact of HFE mutations in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 27: 1112–6.
 95. Wang Y., Kato N., Hoshida Y., Yoshida H., Taniguchi H., Goto T. et al. Interleukin-1beta gene polymorphisms associated with hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2003; 37: 65–71.
 96. Wei Y., Liu F., Li B., Chen X., Ma Y., Yan L. Polymorphisms of tumor necrosis factor-alpha and hepatocellular carcinoma risk: a huge systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 2227–36.
 97. Radwan M.I., Pasha H.F., Mohamed R.H., Hussien H.I., El-Khshab M.N. Influence of transforming growth factor-β1 and tumor necrosis factor-α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine.* 2012; 60: 271–6.
 98. Yuan J.M., Lu S.C., Van Den Berg D., Govindarajan S., Zhang Z.Q., Mato J.M. et al. Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007; 46: 749–58.
 99. Dharel N., Kato N., Muroyama R., Moriyama M., Shao R.X., Kawabe T. et al. MDM2 promoter SNP309 is associated with the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 4867–71.
 100. Abu Dayyeh B.K., Yang M., Fuchs B.C., Karl D.L., Yamada S., Sninsky J.J. et al. A functional polymorphism in the epidermal growth factor gene is associated with risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011; 141: 141–9.
 101. Chen K., Song F., Calin G.A., Wei Q., Hao X., Zhang W. Polymorphisms in microRNA targets: a gold mine for molecular epidemiology. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 1306–11.
 102. Xu T., Zhu Y., Wei Q.K., Yuan Y., Zhou F., Ge Y.Y. et al. A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk for hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2008; 29: 2126–31.
 103. Lo P.H., Urabe Y., Kumar V., Tanikawa C., Koike K., Kato N. 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; 11 (8): e61279.
 104. Miki D., Ochi H., Hayes C.N., Abe H., Yoshima T., Aikata H. et al. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nature Genet.* 2011; 43: 797–800.
 105. Boccaccio V., Bruno S. Management of HCV patients with cirrhosis with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2014; 34 (Suppl. 1): 38–45.
 106. Aghemo A., Degasperis E., Rumi M.G., Galmozzi E., Valenti L., De Francesco R. et al. Cirrhosis and rapid virological response to peginterferon plus ribavirin determine treatment outcome in HCV-1 IL28B rs12979860 CC patients. *Biomed. Res. Int.* 2013; 2013: 580796.
 107. Nikolaeva L.I., Saponov G.V. Hepatitis C virus: therapeutic targets and new drugs. *Voprosy virusologii.* 2012; 5: 10–5 (in Russian).
 108. Saponov G.V., Nikolaeva L.I. New perspectives of personalized therapy of chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2013; 3: 27–36 (in Russian).
 109. Bourlière M., Wendt A., Fontaine H., Hézode C., Pol S., Bronowicki J.P. How to optimize HCV therapy in genotype 1 patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2013; 33 (Suppl. 1): 46–55.

Поступила 10.01.14
Received 10.01.14

Сведения об авторах:

Лейбман Елена Александровна ФГБУ “НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского” Минздрава России, мл. науч. сотр. лаб. генно-инженерных препаратов; ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, аспирант каф. инфекционных болезней у детей № 1 педиатрического факультета e-mail: dr.leybman@gmail.com; **Сапронов Георгий Витальевич**, ГБОУ ДПО «Российская академия последиplomного образования», доцент каф. инфекционных болезней, e-mail: geo8@inbox.ru; **Юдин Алексей Николаевич**, ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, ст. науч. сотр. лаб. генно-инженерных препаратов, канд. биол. наук, e-mail: alexudin@mail.ru.