

## Всеобщая вакцинация против гепатита В — единственный путь элиминации гепатоцеллюлярного рака?

Vincent Leroy<sup>1,2</sup>, Tarik Asselah<sup>3,4,\*</sup>

<sup>1</sup> Clinique Universitaire d'Hepato-Gastroenterologie, Pole Digidune, CHU de Grenoble, France;

<sup>2</sup> Unite INSERM/Universite Grenoble Alpes U823, IAPC Institut Albert Bonniot, Grenoble, France;

<sup>3</sup> Department of Hepatology, Hopital Beaujon, AP-HP, Universite Paris-Diderot, Clichy, France;

<sup>4</sup> Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), UMR 1149 Inserm, Universite Paris-Diderot, France

См. статью Hung et al.

Хроническим гепатитом В (ХГВ) страдает более 240 млн человек, ежегодно от него и его осложнений, таких как цирроз и гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), умирает около 600 000 человек [1]. С тех пор как Blumberg в 1965 г. открыл вирус гепатита В (HBV), достигнут впечатляющий прогресс: в 1980 г. создана вакцина, а в 2000 г. появились мощные противовирусные препараты, улучшившие отдаленные результаты лечения. Несмотря на то что рекомендация ВОЗ о всеобщей вакцинации против гепатита В (с конечной целью элиминации HBV) уже реализуется в 168 странах, общее бремя связанных с HBV заболеваний все еще велико. В Тайване национальная программа вакцинации против гепатита В действует с 1984 г. и уже привела к стремительному снижению заболеваемости ГЦР у детей [2].

В этом выпуске журнала Hung et al. [3] представили анализ структуры заболеваемости ГЦР в различных группах населения в Тайване в период между 2003 и 2011 г., т. е. спустя 20 лет после запуска программы всеобщей вакцинации. Кроме того, с 2003 г. в Тайване действует программа противовирусной терапии гепатитов В и С, которая охватила более 200 000 пациентов. Авторы проанализировали данные о случаях ГЦР, полученные в Национальном тайваньском онкологическом регистре.

**Ключевые слова:** эпидемиология, Азия, тенофовир, энтекавир, пэгинтерферон, рибавирин.

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), UMR 1149 Inserm, Universite Paris Diderot, Service d'Hepato-logie, AP-HP Hopital Beaujon, Clichy-France, 100 Bd du General Leclerc, Clichy 92110, France. Tel.: +33 (0) 140875579; fax: +33 (0) 147309440.

E-mail: tarik.asselah@bjn.aphp.fr (Т. Asselah).

**Сокращения:** HBV — вирус гепатита В; HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В; АлАТ — аланинаминотрансфераза; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; УВО — устойчивый вирусологический ответ; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С.

Они рассчитали стандартизованную по возрасту заболеваемость и проанализировали выявленные изменения. За период с 2003 по 2011 г. ГЦР был диагностирован у 82 856 человек, при этом стандартизованная по возрасту заболеваемость составила 32,97 на 100 000 человеко-лет. В подавляющем большинстве случаев (99 %) ГЦР диагностирован у взрослых лиц среднего и пожилого возраста, значительно чаще у мужчин. Если рассматривать население в целом, наблюдается незначительная тенденция к сокращению заболеваемости ГЦР с течением времени. Интересно, что наиболее заметное снижение отмечалось у детей (на 17 % в год), а также подростков и молодых взрослых (на 8 % в год). В 2011 г. детская заболеваемость ГЦР и вовсе свелась к нулю. В средней возрастной группе, напротив, снижение заболеваемости уменьшилось (на 2 % в год), а у пожилых, особенно женщин, заболеваемость выросла (на 1 % в год).

Главное, что показало исследование: в Тайване в 2011 г. HBV-обусловленный ГЦР у подростков и детей практически искоренен; спустя 30 после запуска программы массовой вакцинации против гепатита В текущий охват вакцинацией составляет 97 %. За период 1977–2011 гг. наблюдается постоянное снижение скорректированных по возрасту и полу заболеваемости ГЦР и смертности [4]. Заболеваемость подростков и молодых взрослых, рожденных после 1984 г., неуклонно снижается, но случаи ГЦР на фоне гепатита В в 2011 г. все еще наблюдались. По данным недавнего исследования, доля HBsAg-позитивных тайваньцев, родившихся в 2004 г., составила 1,2 %; эти случаи преимущественно обусловлены вертикальной передачей инфекции от матери [5]. Многие другие страны начали программу национальной вакцинации в 1980-е годы. В 1984 г. на Аляске также была введена программа всеобщей вакцинации новорожденных и введения иммуноглобулина детям HBsAg-позитивных матерей. Как сообщили недавно McMahon et al. [6], по результатам этой программы с 1992 г. у детей не наблюдалось случаев острого гепатита В. Более того, с 1999 г. заболе-

ваемость ГЦР свелась к 0 случаев на 100 000 населения в год. Хотя влияние программ вакцинации на снижение риска ГЦР кажется очевидным, аналитики могут возразить, что были рассмотрены только временные аспекты и в сокращение рисков могли быть вовлечены дополнительные факторы. Интересно, что Qu et al. [7] недавно опубликовали результаты крупного популяционного кластерно-рандомизированного исследования HBV-вакцинации новорожденных в Китае, охватившего 39 292 ребенка, вакцинированных при рождении, и 34 441 — невакцинированных. Спустя 25 лет заболеваемость ГЦР была существенно ниже в группе, получившей вакцину, чем в контрольной группе, с отношением рисков 0,16. В целом эти данные четко подтверждают пользу вакцинации против гепатита В у новорожденных в эндемичных областях. Поэтому следует поддерживать стратегию всеобщей вакцинации, рекомендуемую ВОЗ, с целью снизить заболеваемость ГЦР в мире.

В отличие от детей и подростков у лиц среднего возраста было зафиксировано лишь ограниченное (но все равно статистически значимое) снижение заболеваемости. Поскольку эти люди родились до начала вакцинации новорожденных, главным фактором, способствующим снижению риска, могла быть действующая с 2003 г. национальная программа лечения вирусных гепатитов у больных с наиболее высоким риском цирроза и ГЦР. Недавно Chiang et al. [8] сообщили о существенном снижении смертности от болезней печени с момента запуска этой программы по сравнению с предыдущими периодами. Из материалов Chiang мы знаем, что за период 2003–2011 гг. противовирусную терапию получило 157 570 HBV-инфицированных и 61 823 HCV-инфицированных пациентов, что составляет менее 10 % инфицированных в стране. Для определения показаний к лечению использовались жесткие критерии отбора (уровень АлАТ и ДНК HBV, гистологические данные), хотя в 2009 г. они были несколько расширены в целях повышения доступности лечения. Значительное снижение частоты ГЦР даже при лечении малой доли HBV-инфицированных вселяет оптимизм. Хотя и остаются нерешенные вопросы, азиатские исследования предоставляют все больше подтверждений тому, что лечение нуклеозидными аналогами второго поколения снижает заболеваемость ГЦР на 30 % у пациентов с циррозом и на 80 % у пациентов без цирроза [9]. При увеличении охвата лечением и оптимизации схем терапии благодаря использованию нуклеозидных аналогов нового поколения, таких как энтекавир и тенофовир, в течение более продолжительного времени можно ожидать еще большего снижения заболеваемости ГЦР. В крупнейшем на данный момент опубликованном исследовании сравнивались данные 21 595 пролеченных больных с таким же количеством строго подобранных пациентов контрольной группы; установлено, что лечение аналогами нуклеозидов существенно снизило частоту ГЦР (отношение рисков 0,37) [10]. Однако даже у получавших лечение пациентов риск ГЦР оставался значительным: кумулятивная заболеваемость за 7 лет после лечения составила 7,3 %. Поэтому даже в идеальных условиях, когда каждый больной гепатитом В будет находиться под наблюдением и получать лечение, устранение риска ГЦР с помощью противовирусной терапии представляется маловероят-

ным. С другой стороны, учитывая высокую заболеваемость ГЦР у больных вирусным гепатитом, снижение риска даже на 30–80 % приведет к высокому абсолютному числу предотвращенных случаев ГЦР.

Удручающим выводом исследования Hung стал рост заболеваемости ГЦР среди пожилых, особенно женщин. Возраст служит фактором риска ГЦР, а у пожилых людей основная часть случаев ГЦР связана с гепатитом С. Отметим, что ранее сообщалось о связи выраженности фиброза с менопаузой у женщин [11]. В данной статье авторы утверждают, что гепатит С служит причиной более 25 % случаев ГЦР в Тайване. Недостаток исследования состоит в том, что этиология ГЦР анализировалась только на текущий момент, т. е. данных за предыдущие годы нет. Кроме того, неизвестен процент пожилых людей, получавших лечение. Следует отметить, что для лечения гепатита С применялась двухкомпонентная схема пэгинтерферон + рибавирин, которую сложно использовать у пожилых. Некоторые исследования показали, что устойчивый вирусологический ответ (УВО) снижает риск ГЦР. Так, по данным Vedt et al. [12], у пациентов с УВО частота ГЦР была существенно ниже, чем у пациентов без УВО (спустя 7 лет отношение рисков составило 0,19–0,38). Нельзя исключать возможность случайного достижения УВО у некоторых больных вследствие естественных причин. Однако исследователи недавно сообщили, что ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с фиброзом, достигших УВО, была сопоставима с таковой у населения в целом, в то время как отсутствие УВО снижало выживаемость [13]. Можно предположить, что главной причиной отсутствия сокращения заболеваемости ГЦР у пожилых участников исследования было то, что лишь немногие из них достигли УВО. Эту гипотезу подтверждают данные Deuffic-Burban et al. [14], которые проанализировали заболеваемость в разных странах с помощью модели Маркова и выяснили, что связанная с болезнями печени смертность зависит от числа пролеченных больных, стадии фиброза, рассматриваемой в качестве показателя к лечению, и эффективности лечения. Появление новых схем терапии, не содержащих интерферон- $\alpha$ , может привести к существенному снижению заболеваемости HCV-ассоциированным ГЦР [15].

Другим возможным объяснением повышения риска ГЦР у пожилых может быть рост числа сопутствующих заболеваний, повышающих риск ГЦР. К сожалению, некоторые детали в исследовании упущены. Не отмечено потребление алкоголя — важный фактор риска ГЦР. К примеру, согласно исследованиям во Франции, пациенты с чрезмерным потреблением алкоголя в анамнезе умирают от связанных с ХГВ и ХГС причин в более молодом возрасте [16]. Не были проанализированы и такие метаболические факторы, как ожирение и диабет. Ожирение повышает риск ГЦР [17]. Диабет также ускоряет прогрессирование фиброза [18]. Наличие диабета было независимым фактором риска ГЦР у больных ХГВ, получавших лечение аналогами нуклеозидов. В США смертность от ГЦР с 2001 по 2013 г. выросла втрое, а неалкогольная жировая болезнь печени была определена как вторая по частоте причина ГЦР после гепатита С [19]. Помимо лечения вирусных гепатитов большое значение в будущем приобретет лечение метаболических расстройств.

Итак, необходимо отметить эффективность программы всеобщей вакцинации против гепатита В в Тайване в предотвращении ГЦР. Hung et al. сообщают обнадеживающие данные о том, что противовирусная терапия также снижает риск ГЦР, хотя и в меньшей степени. Следующие задачи в борьбе с ГЦР для гепатологов и органов здравоохранения во всем мире — улучшение скрининга, расширение доступности лечения вирусных гепатитов мощными противовирусными препаратами, профилактика и лечение сопутствующих метаболических нарушений.

### Конфликты интересов

VL — спикер и консультант в компаниях Roche, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck.

TA — спикер и консультант в компаниях Roche, AbbVie, Achillion, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck.

### Благодарности

Мы благодарим д-ра Alison Foote за прочтение рукописи.

### Литература

- [1] World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet No. 204, 2012. Cited 24 Oct 2012. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>.
- [2] Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1855–1859.
- [3] Hung GY, Horng JL, Yen HJ, Lee CY, Lin LY. Changing incidence patterns of hepatocellular carcinoma among age groups in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:1390–1396.
- [4] Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *JAMA* 2013;310:974–976.
- [5] Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 2007;132:1287–1293.
- [6] McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, Williams J, Snowball M, Homan C, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011;54:801–807.
- [7] Qu C, Chen T, Fan C. Efficacy of neonatal HBV vaccination on liver cancer and other liver diseases over 30-year follow-up of the Qidong hepatitis B intervention study: a cluster randomized controlled trial. *Plos Med* 2014;11:e1001774.
- [8] Chiang CJ, Yang YW, Chen JD, You SL, Yang HI, Lee MH, et al. Significant reduction in end-stage liver diseases burden through the national viral hepatitis therapy program in Taiwan. *Hepatology* 2015;61:1154–1162.
- [9] Papatheodoridis GV, Chan HL, Hansen BE, Janssen HL, Lampertico P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. *J Hepatol* 2015;62:956–967.
- [10] Wu CY, Lin JT, Ho HJ, Su CW, Lee TY, Wang SY, et al. Association of nucleos(t)ide analogue therapy with reduced risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B: a nationwide cohort study. *Gastroenterology* 2014;147:143–151.
- [11] Codes L, Asselah T, Cazals-Hatem D, Tubach F, Vidaud D, Parana R, et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007;56:390–395.
- [12] van der Meer AJ, Vedt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584–2593.
- [13] van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, Dufour JF, Zeuzem S, Hansen BE, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014;312:1927–1928.
- [14] Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhlberger N, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. *Gastroenterology* 2012;143:974–985.
- [15] Asselah T, Marcellin P. Optimal IFN-free therapy in treatment-naive patients with HCV genotype 1 infection. *Liver Int* 2015;35:56–64.
- [16] Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200–207.
- [17] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625–1638.
- [18] Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP, et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416–423.
- [19] Beste LA, Leipertz SL, Green PK, Dominitz JA, Ross D, Ioannou GN. Trends in the burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans from 2001–2013. *Gastroenterology* 2015, [Epub ahead of print].