

Received: 20.08.2023, Accepted: 05.09.2023, Published: 15.09.2023.

УДК 616.36-002.14:616.248-07

## ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА, В ИСХОДЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

Хикматуллаева А.С. Email: [dr.aziza75@gmail.com](mailto:dr.aziza75@gmail.com)  
Бригида К.С. Email: [brigidakrestina@gmail.com](mailto:brigidakrestina@gmail.com)  
Абдукадырова М.А. Email: [dr.abdukadirova1950@gmail.com](mailto:dr.abdukadirova1950@gmail.com)  
Ходжаева М.Э. Email: [malika.muskh@gmail.com](mailto:malika.muskh@gmail.com)

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г.Ташкент, Узбекистан, ул.Янгишахар 7А, 998 (71) 234-18-62, [rivuzb@gmail.com](mailto:rivuzb@gmail.com)

### ✓ Резюме

*Гепатоцеллюлярная карцинома – это первичное злокачественное поражение печени (печеночно-клеточный рак), характеризующаяся быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом. Доказана непосредственная связь развития гепатоцеллюлярной карциномы с хроническими заболеваниями печени, вызванными вирусами гепатитов С, В, D а также циррозом печени. В данной статье представлен анализ литературных данных по изучению распространенности гепатоцеллюлярной карциномы и роли вирусов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы.*

*Ключевые слова: Гепатоцеллюлярная карцинома, HCV, HBV, HDV, распространенность.*

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA AS A OUTCOME OF VIRAL HEPATITIS

Khikmatullaeva A.S., Email: [dr.aziza75@gmail.com](mailto:dr.aziza75@gmail.com)  
Brigida K.S., Email: [brigidakrestina@gmail.com](mailto:brigidakrestina@gmail.com)  
Abdukadirova M.A., Email: [dr.abdukadirova1950@gmail.com](mailto:dr.abdukadirova1950@gmail.com)  
Khodjaeva M.E. Email: [malika.muskh@gmail.com](mailto:malika.muskh@gmail.com)

The Research Institute of Virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Uzbekistan, Tashkent, st. Yangishahar, 7A, 998 (71) 234-18-62, [rivuzb@gmail.com](mailto:rivuzb@gmail.com)

### ✓ Resume

*Hepatocellular carcinoma is a primary malignant lesion of the liver (hepatocellular carcinoma), characterized by rapid progression and poor prognosis. A direct connection between the development of hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases caused by hepatitis C, B, D viruses and cirrhosis of the liver has been proven. This article presents an analysis of the literature data on the study of the prevalence of hepatocellular carcinoma and the role of viruses in the development of hepatocellular carcinoma,*

*Keywords: Hepatocellular carcinoma, HCV, HBV, HDV, prevalence*

## ВИРУСЛИ ГЕПАТИТНИНГ НАТИЖАСИ СИФАТИДА ГЕПАТОСЕЛЛЮЛЯР КАРЦИНОМА

Khikmatullaeva A.S., Email: [dr.aziza75@gmail.com](mailto:dr.aziza75@gmail.com)  
Brigida K.S., Email: [brigidakrestina@gmail.com](mailto:brigidakrestina@gmail.com)  
Abdukadirova M.A., Email: [dr.abdukadirova1950@gmail.com](mailto:dr.abdukadirova1950@gmail.com)  
Khodjaeva M.E. Email: [malika.muskh@gmail.com](mailto:malika.muskh@gmail.com)

✓ **Rezyume**

***Gepatotsellyulyar karsinoma - bu jigarning birlamchi malign lezyoni (gepatotsellüler karsinoma) bo'lib, tez rivojlanishi va yomon prognozi bilan tavsiflanadi. Gepatit C, B, D viruslari va jigar sirrozi keltirib chiqaradigan jigarning surunkali kasalliklari va hepatotsellyulyar karsinoma rivojlanishi o'rtasidagi bevosita bog'liqlik isbotlangan. Ushbu maqolada hepatotsellyulyar karsinomaning tarqalishi va hepatotsellyulyar karsinoma rivojlanishida viruslarning rolini o'rganish bo'yicha adabiyot ma'lumotlarining tahlili keltirilgan.***

***Kalit so'zlar: hepatotsellyulyar karsinoma, HCV, HBV, HDV, tarqalish.***

**Актуальность**

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет наиболее распространенный гистотип рака печени, составляющий 80-85% всех случаев рака печени [1]. ГЦК является шестым по распространенности видом рака, на который приходится 7% всех раковых заболеваний, и четвертой по распространенности причиной смерти среди онкозаболеваний в мире [2]. Хотя ГЦК не стоит на первом месте в рейтинге самых распространенных видов рака, высокий показатель смертности связан с плохой операбельностью, высокой вероятностью рецидива после хирургической резекции, что делает ГЦК глобальной проблемой здравоохранения [3]. Исследования естественного анамнеза у нелеченых пациентов показали ежегодную частоту ГЦК 0,3-0,6% у пациентов без цирроза и 2,2-3,7% у пациентов с компенсированным циррозом печени (ЦП), причем самые высокие показатели наблюдаются в Азии [4]. По сути, несмотря на разнообразные подходы к терапии ГЦК, 5-летняя выживаемость не достигает 15% [5]. Данное обстоятельство связано с тем, что в большинстве случаев ГЦК обнаруживается на поздних стадиях, когда резекция или трансплантация невозможна и остается только паллиативное лечение [6]. Таким образом, ГЦК является одним из видов рака с самыми высокими показателями смертности в мире [7].

Самая высокая заболеваемость ГЦК в Восточной Азии: 17,7 на 100 тысяч населения (26,8 у мужчин и 8,7 у женщин), за которыми следуют Микронезия, Северная Африка, Юго-Восточная Азия и Меланезия. Заболеваемость в Южно-Центральной и Западной Азии составляет 2,5 и 4,0 на 100 тысяч населения. В Европе, Северной и Южной Америке наблюдаются неблагоприятные тенденции [8]. Уровень заболеваемости в Северной Америке составил 6,6 на 100 тысяч и 5,3 на 100 тысяч в Западной Европе. Уровень смертности напрямую зависит от заболеваемости [9]. В Соединенном Королевстве как заболеваемость, так и смертность ГЦК резко возросли. Показатели ГЦК увеличились с 2,7 на 100 тысяч в 1997 году до 8,8 на 100 тысяч в 2016 году у мужчин и с 0,8 до 2,2 на 100 тысяч у женщин [10].

Возраст, в котором происходит дебют ГЦК сильно варьирует в разных уголках земного шара. Развитие ГЦК после 60 лет характерно для стран Северной Америки, Евросоюза и Японии. Тогда как в большинстве стран Африки и азиатских странах обнаружение ГЦК приходится на 30-60 лет. Исследование, проведенное на 18031 пациенте из 14 стран мира, показало средний возраст, пациентов с ГЦК, для Японии составил 69 лет, для стран Европы 65 лет, для стран Северной Америки 62 года, для Южной Кореи 59 лет, для Китая 52 года [11]. Данные когортного исследования 1552 пациентов в странах Африки, опубликованные в 2015 году, продемонстрировали средний возраст дебюта ГЦК в 45 лет [12]. Следует отметить тот факт, что в отличие от других более распространенных новообразований, имеющих тенденцию к снижению заболеваемости, частота заболеваемости ГЦК увеличивается [13].

Вирусный гепатит В (HBV) входит в десятку основных причин смертности от инфекционных заболеваний во всем мире [14]. HBV является основной причиной возникновения ГЦК, одной из самых распространенных форм рака в районах с высокой эндемичностью HBV [15]. Внедрение программ вакцинации против HBV инфекции при рождении значительно уменьшило частоту и распространенность HBV в районах с высокой эндемичностью, что оказало серьезное влияние на заболеваемость печени, особенно ГЦК [16, 17]. Поскольку хронический HBV, как правило, протекает бессимптомно до развития прогрессирующего заболевания печени, примерно до 80%

инфицированных пациентов не знают о своей инфекции и сопутствующем заболевании печени [18]. В Узбекистане более 2,5 миллионов человек живут с HBV инфекцией. При этом диагностировано около 10% случаев HBV инфекции и только 2% прошли лечение по состоянию на 2016 г. [19]. В настоящее время хроническая HBV инфекция является причиной примерно половины всех наблюдаемых случаев ГЦК [14]. Было подсчитано, что ГЦК встречается в 10-25 раз чаще у пациентов с HBV по сравнению с неинфицированными лицами [20]. ГЦК, связанная с HBV, преимущественно наблюдается среди мужчин (203 тысячи новых случаев в 2015 г. против 70 тысяч у женщин) с соотношением мужчин и женщин около 3 к 1, а также является причиной одной трети смертей, связанных с ГЦК [2]. Разница в заболеваемости между двумя определяется различными гормональными механизмами. Андрогены стимулируют репликацию и транскрипцию вируса у мужчин, вызывая более высокую вирусную нагрузку, что связано с повышенным риском возникновения ГЦК [21]. У женщин ГЦК развивается реже, что может отражать роль эстрогена. Эстрогены, по-видимому, действуют как протекторы в отношении развития ГЦК [22]. Наличие ЦП 30-кратно повышает риск развития ГЦК по сравнению с пациентами, не имеющими ЦП [23]. Кроме того, при ГЦК в исходе HBV инфекции, ЦП отсутствует у трети пациентов, тогда как ГЦК, ассоциированная с другими факторами риска развивается в 80% случаев на фоне ЦП [24]. Дополнительным фактором, связанным с повышенным риском развития ГЦК, является длительность заболевания [25]. Хроническое воспалительное состояние и печеночный окислительный стресс, вызванные хронической HBV инфекцией, ускоряют процессы старения клеток. Процессы старения находятся на геномном уровне и связаны укорочением теломер, длина которых обратно пропорциональна степени фиброза и достигает самых низких значений при ГЦК [1]. Хотя клеточное старение само по себе является защитным механизмом, поскольку оно ограничивает пролиферацию и снижает риск канцерогенной трансформации, было показано, что активность теломеразы сохраняется на высоких уровнях в 80-90% случаев ГЦК, подчеркивая тем самым развитие механизмов ускользания от защитных факторов клеточного старения [20]. Анализ 399 точек прерывания интеграции HBV у 81 HBV-позитивных ГЦК показал, что интеграция HBV происходит чаще в опухолях (86,4%), чем в прилегающих тканях печени (30,7%) [26]. HBV может вызывать возникновение ГЦК через прямые и косвенные механизмы. Прямой канцерогенный эффект HBV обусловлен его способностью интегрировать свой собственный геном в геном хозяина, изменяя стабильность хромосом и вызывая различные онкогенные механизмы. Хотя вирусная интеграция с большей вероятностью происходит случайным образом, всякий раз, когда она происходит на уровне специфических локусов в геноме хозяина, которые либо близки к генам, участвующим в регуляции и пролиферации клеточного цикла, либо к тем, которые вовлечены в механизмы выживания клеток, может произойти клональная экспансия клеток [25]. Этот механизм также отвечает за постоянную экспрессию вирусных онкогенных белков, таких как полипептиды HBx или preS/S, которые со временем могут привести к изменениям в контроле транскрипции и пролиферации клеток. Тот факт, что такая интеграция чаще наблюдается в раковой, чем в соседней ткани печени (86,4% и 30,7% соответственно), по-видимому, свидетельствует о центральной роли, которую играет интеграция вирусного генома в развитии ГЦК [20].

Риск ГЦК при ко-инфекции HBV+HDV увеличивается в 3,2 раза, по сравнению с моно-инфекцией [27]. Существуют данные о том, что риск развития ГЦК без ЦП, выше при ко-инфекции HBV+HDV, что указывает на прямой онкогенный эффект HDV [28]. В исследовании, проведенном в Японии в 2009 году, показано, что стойкая репликация HDV приводит к развитию ГЦК с ежегодной скоростью 2,8% и является предиктором смертности, связанной с поражением печени [29]. Другой ретроспективный анализ 962 пациентов с HBV, показал одинаковую частоту ГЦК у HDV-инфицированных и HDV-неинфицированных пациентов [30]. У пациентов с HBV и HDV инфекциями и активным воспалением печени ГЦК развивается в более молодом возрасте, чем у пациентов с моноинфекцией HBV [29].

Считается, что патогенные эффекты HDV инфекции являются результатом ассоциированной с репликацией цитопатогенности [31]. Исследования показали, что высокие уровни антигенов и вирусной РНК вызывали нарушения клеточного цикла в течение двух дней и гибель гепатоцитов в течение шести дней. Этот эксперимент моделирует острую фазу инфекции, когда высокая скорость репликации ответственна за повреждение ткани. Однако при хронической инфекции, когда создаются адекватные уровни антигена для подавления синтеза РНК HDV, проблема смещается в сторону развития ГЦК. Окислительный стресс в результате тяжелого некровоспаления при HDV инфекции может прогрессировать до ГЦК [32].

Кроме того, Ведемейер и Манс предполагают, что гепатит D является иммунно-опосредованным заболеванием, отмечая рост CD4 + Т-клеток у лиц с инфекцией HDV. При этом следует отметить и тот факт, что у инфицированных пациентов были обнаружены различные аутоантитела [33]. Нарушение метаболизма таким образом может способствовать развитию ГЦК [34].

Хроническая HCV инфекция является третьей по значимости причиной ГЦК и составляет около одной трети от общего числа случаев заболеваемости и одну пятую смертности от ГЦК. В последние годы заболеваемость ГЦК, связанной с HCV, значительно увеличилась по сравнению с другими этиологиями [2]. Большой систематический анализ результатов исследования, объединивший данные 260 исследований из 50 стран мира и включивший 119 тысяч случаев показал, что в большинстве стран Европы и Америки преобладает ГЦК, обусловленная HCV-инфекцией. Доля ГЦК в исходе HCV инфекции значительна на Тайване, в Монголии, Японии и Пакистане, а также в Западной и Центральной Азии, и Северной Африке. В странах Океании, значительной части Африки, Восточной Европы и Центральной Азии не было проведено соответствующих исследований. Соединенные Штаты, Бразилия и Германия демонстрируют более высокую распространенность HCV при ГЦК с 2000 года. И наоборот, в Японии и Италии наблюдается снижение доли HCV-ассоциированных ГЦК [35]. Риск развития ГЦК в ходе хронической инфекции HCV увеличивается пропорционально степени фиброза печени. Фактически, большинство случаев, HCV-связанных ГЦК происходит во время установленного цирроза, что позволяет предположить, что опосредованный циррозом канцерогенез может играть первостепенную роль в развитии ГЦК. У пациентов с циррозом, вызванным HCV, ежегодная частота возникновения ГЦК составляет от 3% до 7% [36]. По сравнению с ГЦК в исходе HBV инфекции, ГЦК в исходе HCV инфекции, имеет тенденцию развиваться в более поздней фазе заболевания печени [37]. Развитие ГЦК, обусловленной HCV является поэтапным процессом, длящимся от 20 до 40 лет [38]. Частота ГЦК значительно выше среди лиц, старше 60 лет, что объясняется прогрессированием фиброза, связанным с продолжительностью заболевания [39].

Развитие ГЦК в исходе HCV инфекции, главным образом, связано с циррозом и регенерацией клеток, описаны различные изменения в экспрессии генов и путях сигнальной трансдукции, вовлеченных в пролиферацию клеток и неопластическую трансформацию гепатоцитов [40]. Неструктурный белок NS3 представляет собой сериновую протеазу, которая, по-видимому, участвует в процессе неопластической трансформации путем стимулирования пролиферативного состояния, а также выхода из механизмов надзора за клеткой-хозяина. В сочетании с фактором NS4A он изменяет механизмы репарации ДНК-клеток [41]. Сходным образом, фосфопротеин NS5A, по-видимому, способен изменять механизмы роста клеток и физиологический цикл репликации клетки-хозяина посредством взаимодействия с CDK1 / 2-циклинкиназа-зависимым комплексом, было показано, что core-белок HCV и белок оболочки E2 стимулируют рост клеток и гетеропластическую дегенерацию [1]. В частности, core-белок HCV, по-видимому, играет ключевую роль в патогенезе ГЦК. Он имеет высокий онкогенный потенциал, так как вызывает окислительный стресс с одной стороны и изменяет внутриклеточный сигнальный каскад протеинкиназы с другой, что приводит к нарушению регуляции контроля роста клеток [42]. В частности, core-белок HCV способен провоцировать перепроизводство активных форм кислорода за счет увеличения перекисного окисления липидов и дисфункции митохондрий путем перестройки липопротеинового двойного слоя митохондриальной мембраны [43]. Окислительный стресс, вызванный core-белком HCV, приводит к повреждениям в геноме клетки-хозяина с накоплением генетических aberrаций, которые способствуют развитию рака [42]. Кроме того, core-белок HCV способен ингибировать механизмы репарации ДНК, поврежденные окислительным стрессом, и изменять различные внутриклеточные антиоксидантные системы [43]. Core-белок HCV также способен ингибировать гены супрессии опухолей RB1, TP53 и TP73, а также модуляторы клеточного цикла, такие как CDKN1A [44].

Вызванные вирусом иммунные изменения также могут помочь создать идеальную среду для развития ГЦК. В действительности, HCV способен ингибировать выработку интерферона типа I и изменять иммунный ответ как Т-клеток CD8+, так и естественных киллеров [45]. В сочетании с вышеупомянутыми изменениями цитокинов и окислительным стрессом, эти иммунные изменения способствуют сохранению хронического воспалительного заболевания печени, которое обеспечивает плодородную почву для злокачественной дегенерации [46].

### Заключение

Таким образом, вышеизложенный анализ литературных данных показал, что проблема гепатоцеллюлярной карциномы остаётся глобальной и злободневной, что связано с ее поздней диагностикой и лечением. Позднее обнаружение ГЦК приводит к тому, что на момент постановки

диагноза опухоль является неоперабельной и пациенту может быть предоставлена только паллиативная терапия. В эпидемиологическом плане в формировании ГЦК значительную роль играют вирусы гепатитов В, С, Д.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Nevola, Riccardo, et al. "Mechanisms and clinical behavior of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infection and alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease." *Hepatoma Research* 4 (2018): 1-22.
2. Akinyemiju, Tomi, et al. "The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015." *JAMA oncology* 3.12 (2017): 1683-1691
3. Petruzzello, Arnolfo. "Suppl-1, M3: epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma." *The open virology journal* 12 (2018): 26-32
4. Kim, Hyun-seok, and Hashem B. El-Serag. "The epidemiology of hepatocellular carcinoma in the USA." *Current gastroenterology reports* 21.4 (2019): 1-8.
5. Hashem B. El-Serag "Hepatocellular carcinoma." *N Engl J Med* 2011;365:1118-1127
6. Saitta, Carlo, et al. "PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients." *Medicine* 96.26 (2017): 1-5
7. Kew, M.C. "Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma." *Pathologie Biologie* 58.4 (2010): 273-277.
8. Bertuccio, Paola, et al. "Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality." *Journal of Hepatology* 67.2 (2017): 302-309.
9. International Agency for Research on Cancer. Liver. World Health Organization. Available at <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf>. 2018; Accessed: March 2, 2020
10. Burton, Anya, et al. "Regional variations in hepatocellular carcinoma incidence, routes to diagnosis, treatment and survival in England." *British journal of cancer* (2021): 1-11.
11. Park, Joong-Won, et al. "Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study." *Liver International* 35.9 (2015): 2155-2166
12. Yang, Ju Dong, et al. "Hepatocellular carcinoma occurs at an earlier age in Africans, particularly in association with chronic hepatitis B." *Official journal of the American College of Gastroenterology* | *ACG* 110.11 (2015): 1629-1631.
13. Siegel, Rebecca L., Kimberly D. Miller, and Ahmedin Jemal. "Cancer statistics, 2020." *CA: a cancer journal for clinicians* 70.1 (2020): 7-30.
14. Lozano, Rafael, et al. "Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010." *The lancet* 380.9859 (2012): 2095-2128.
15. Yang, Ju Dong, et al. "Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium." *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2.2 (2017): 103-111.
16. Moghadami, Mohsen, et al. "The effectiveness of the national hepatitis B vaccination program 25 years after its introduction in Iran: a historical cohort study." *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 23 (2020): 419-426.
17. Razavi-Shearer, Devin, et al. "Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study." *The lancet Gastroenterology & hepatology* 3.6 (2018): 383-403.
18. Papatheodoridis, G., et al. "Addressing barriers to the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B and C in the face of persisting fiscal constraints in Europe: report from a high level conference." *Journal of viral hepatitis* 23 (2016): 1-12.
19. Lafayette, CO: CDA Foundation, 2020. Available from <https://cdfound.org/dashboard/polaris/dashboard.html>
20. Levrero, Massimo, and Jessica Zucman-Rossi. "Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma." *Journal of hepatology* 64.1 (2016): 84-101.
21. Chen, Xueqin, et al. "The contribution of serum hepatitis B virus load in the carcinogenesis and prognosis of hepatocellular carcinoma: evidence from two meta-analyses." *Oncotarget* 7.31 (2016): 49299-49309.
22. Wang, Sheng-Han, et al. "Estrogen receptor  $\alpha$  represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$ ." *Gastroenterology* 142.4 (2012): 989-998.

23. Kew, M. C. "Paraneoplastic phenomena in patients with hepatocellular carcinoma." *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy* 2.1 (2016): 9-12.
24. Chu, Chia-Ming, and Yun-Fan Liaw. "Natural history of hepatitis B virus infection." *Hepatitis B Virus in Human Diseases*. Humana Press, Cham, 2016; 217-247.
25. Xie, Youhua. "Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma." *Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology* (2017): 11-21
26. Sung W-K, Zheng H, Li S, et al. "Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma." *Nat Genet* 2012;44:765-769
27. Kushner, Tatyana, Marina Serper, and David E. Kaplan. "Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: prevalence, risk factors, and outcomes." *Journal of hepatology* 63.3 (2015): 586-592.
28. Joshita, Satoru, et al. "A case of granulocyte-colony stimulating factor-producing hepatocellular carcinoma confirmed by immunohistochemistry." *Journal of Korean medical science* 25.3 (2010): 476-480.
29. Abbas Zaigham et al. "Hepatocellular carcinoma in hepatitis D: Does it differ from hepatitis B mono-infection?." *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association* 18.1 (2012): 18.
30. Cross, Timothy JS, et al. "The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London." *Journal of medical virology* 80.2 (2008): 277-282.
31. Ahn, Joseph, and Robert G. Gish. "Hepatitis D virus: a call to screening." *Gastroenterology hepatology* 10.10 (2014): 647-686
32. Abbas, Zaigham, et al. "Hepatitis D and hepatocellular carcinoma." *World journal of hepatology* 7.5 (2015): 777: 1-11.
33. Wedemeyer, Heiner, and Michael P. Manns. "Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead." *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 7.1 (2010): 31-40.
34. Hanahan, Douglas, and Robert A. Weinberg. "Hallmarks of cancer: the next generation." *cell* 144.5 (2011): 646-674.
35. de Martel, Catherine, et al. "World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma." *Hepatology* 62.4 (2015): 1190-1200.
36. European Association For The Study Of The Liver. "EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma." *Journal of hepatology* 56.4 (2012): 908-943.
37. Rinaldi, Luca, et al. "Clinical features and natural history of cryptogenic cirrhosis compared to hepatitis C virus-related cirrhosis." *World Journal of Gastroenterology* 23.8 (2017): 1458-1468.
38. Axley, Page, et al. "Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: a narrative review." *Journal of clinical and translational hepatology* 6.1 (2018): 79-84.
39. Davis, Gary L., et al. "Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: a multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression." *Gastroenterology* 138.2 (2010): 513-521.
40. Mesri, Enrique A., Mark A. Feitelson, and Karl Munger. "Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis." *Cell host & microbe* 15.3 (2014): 266-282.
41. Chen, Tsu-I., et al. "Hepatitis C virus NS3 protein plays a dual role in WRN-mediated repair of nonhomologous end joining." *Journal of virology* 93.22 (2019): e01273-19: 1-17.
42. Choi, Jinah, et al. "Oxidative stress and hepatic Nox proteins in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma." *Free Radical Biology and Medicine* 72 (2014): 267-284.
43. Fujinaga, Hidetake, et al. "Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species." *Oncology* 81.Suppl. 1 (2011): 11-17
44. Hayes, C. Nelson, et al. "Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis following sustained virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection." *Viruses* 10.10 2018; 531: 1-24.
45. Irshad, Mohammad, Priyanka Gupta, and Khushboo Irshad. "Molecular targeting of antiviral drugs used against hepatitis C virus infection." *Hepatoma Research* 4 (2018):1-14.
46. Rehmann, Barbara. "Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells." *Nature medicine* 19.7 (2013): 859-868.

**Поступила 20.08.2023**