

УДК 618.36-614.1

РОЛЬ АЛКОГОЛЯ В РАЗВИТИИ РАКА ПЕЧЕНИ**Щеголев А.И., Туманова У.Н.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Длительное и чрезмерное употребление алкоголя способствует развитию новообразований, в том числе гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР). Проведен анализ данных литературы, посвященных анализу частоты и механизмов развития ГЦР на фоне употребления алкоголя. Показано, что развитие рака печени при употреблении алкоголя обусловлено как прямым эффектом его метаболитов, так и опосредовано через развитие цирроза печени. Основные звенья онкогенеза связаны с местным прямым воздействием алкоголя и его метаболитов, главным образом ацетальдегида, а также с индукцией цитохрома P4502E1 (CYP2E1), взаимодействием с ретиноидами, изменениями уровня метилирования, нарушениями иммунных реакций и процессов ангиогенеза. Важная роль в развитии алкогольного поражения печени принадлежит генетической предрасположенности, включая ферментные системы метаболизма этанола, а в развитии алкоголь-индуцированного ГЦР – мутациям ряда онкогенов.

Ключевые слова: алкоголь, печень, цирроз, гепатоцеллюлярный рак (ГЦР), онкогенез

THE ROLE OF ALCOHOL IN THE OCCURRENCE OF LIVER CANCER**Schegolev A.I., Tumanova U.N.**

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Prolonged and excessive use of alcohol promotes the development of tumors, including hepatocellular liver cancer (HCC). Conducted analysis of literature data on the analysis of the frequency and mechanisms of HCC development against the background of alcohol use. It is shown that the development of liver cancer with alcohol is caused both by the direct effect of its metabolites and indirectly through the development of liver cirrhosis. The main links of oncogenesis are associated with local direct exposure to alcohol and its metabolites, mainly acetaldehyde, as well as the induction of cytochrome P4502E1 (CYP2E1), interaction with retinoids, changes in methylation levels, disturbances in immune responses and angiogenesis processes. An important role in the development of alcoholic liver damage belongs to the genetic predisposition, including enzymatic systems of ethanol metabolism, and in the development of alcohol induced HCC – mutations of a number of oncogenes.

Keywords: alcohol, liver, cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), cancerogenesis

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), порядка 3,8% от всех случаев смерти людей (около 1,8 миллиона в год) в мире в той или иной мере связано с употреблением алкоголя [1]. В странах Европы с алкоголем связано примерно 6,5% смертельных случаев [2]. В последние годы в европейских странах употребление алкоголя, особенно когда оно связано с алкогольной зависимостью, было ответственно за один из семи случаев смерти среди мужчин и за один из 13 случаев смерти у женщин в возрасте от 15 до 64 лет [3].

Длительное и чрезмерное употребление алкоголя приводит к развитию не только алкогольных специфических поражений органов (алкогольного цирроза печени, алкогольного панкреатита, алкогольного синдрома плода), но и способствует развитию большого ряда соматических и психических заболеваний. Наиболее значимыми алкоголь-индуцированными болезнями и состояниями считаются кардиомиопатия,

артериальная гипертензия, аритмии, порфирия, гиперлиппротеинемия, периферическая нейропатия, деменция, туберкулез, эндокардит, псориаз, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

При этом алкоголь является наиболее частой причиной развития цирроза печени, а алкогольная болезнь печени (АБП) – наиболее частой причиной смерти жителей Европы, злоупотребляющих алкоголем [4]. Несмотря на то, что смертность от цирроза печени несколько снизилась за последние 30 лет в большинстве стран Западной Европы, она при этом повысилась в ряде европейских стран, в частности в Великобритании, Ирландии, Финляндии [5].

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), поражения печени составляют порядка 70% среди причин смерти у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, в свою очередь алкоголь является причиной развития примерно 80% смертельных исходов при заболеваниях печени [6].

Существенно, что, по данным Н.К. Seitz и F. Stickel [7], примерно 3,6% от всех опухолей развивается также из-за длительного употребления алкоголя. Согласно заключению Международного агентства по изучению рака (International Agency for Cancer Research), этанол ацетальдегид и употребление алкоголя расцениваются в качестве канцерогенов группы 1 для человека. По данным литературы [7], чрезмерное употребление алкоголя сопряжено с повышенным риском развития рака головы и шеи, полости рта, глотки, гортани, пищевода, толстой кишки, молочной железы и печени.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает шестое место по заболеваемости среди злокачественных новообразований в мире и стоит на третьем месте среди причин смертности от рака [8]. В Российской Федерации в 2016 году ГЦР был диагностирован у 6125 пациентов, при этом удельный вес больных с III и IV стадиями заболевания составил 22,2% и 58,8% соответственно. Показатели летальности больных ГЦР в течение года с момента установления диагноза имели почти самые высокие значения (67,3%) среди всех новообразований [9].

По данным проспективного когортного исследования больных с ГЦР в семи странах Европы (Франция, Италия, Великобритания, Нидерланды, Греция, Германия и Дания) [10], в среднем 33% (от 11% до 54%) больных мужчин и 18% (от 3% до 38%) женщин употребляли алкоголь. Однако у большого числа больных ГЦР, длительного употреблявших алкоголь, имелись и другие состояния, способствовавшие развитию ГЦР: вирусный гепатит С (в 39,7% наблюдений), сахарный диабет или ожирение (в 36,6%), алкогольные поражения печени (в 23,5%), инфицирование HCV или HBV (в 22,4% и 6,3% соответственно), генетические аномалии (в 3,2%) [11].

У больных с алкогольным циррозом класса А и класса В, установленным по классификации Child-Pugh, ГЦР выявлялся примерно в 3,5% наблюдений. При этом частота развития ГЦР зависела от возраста пациента и количества тромбоцитов в крови: у больных младше 55 лет с количеством тромбоцитов более 125000 ГЦР встречался в 0,3%, а у больных старше 55 лет с количеством тромбоцитов менее 125000 – в 4,8% ($p < 0,0001$) [12].

Весьма интересные данные были получены при ультразвуковом исследовании узлов ГЦР у 35 больных. Авторы установили, что время удвоения объема опухоли достоверно меньше в 2 раза у пациентов, употребляющих алкоголь (80 г этанола в сутки),

по сравнению с больными, которые не выпивали [13]. В то же время наиболее эффективным способом профилактики алкоголь индуцированных поражений, включая опухоли, считается, согласно European Code Against Cancer [14], уменьшение количества его употребления: не более 20–30 г в пересчете на чистый этанол ежедневно для здоровых мужчин и половина такой дозы для здоровых женщин.

Изменения печени, обусловленные употреблением алкоголя, варьируют от незначительных биохимических отклонений до выраженных структурных и функциональных изменений. Тем не менее выделяют ряд стадий алкогольного поражения печени, имеющих определенные морфологические проявления: жировую дегенерацию печени (стеатоз), стеатогепатит (алкогольный гепатит), фиброз, цирроз и ГЦР [12].

Однако следует помнить, что не существует четкой прямой зависимости между количеством употребляемого алкоголя и развитием алкогольного поражения печени. В этой связи выделяют ряд факторов риска алкогольного поражения печени. Основными независимыми факторами риска считаются общее ожирение, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемия, инсулинорезистентность, метаболический синдром, вирусные гепатиты (в основном В и С) [11]. Алкогольное поражение печени развивается в 2,7 раза чаще у лиц, употребляющих алкоголь между приемами пищи, по сравнению с тем, кто пил во время еды. Примечательно, что женщины в 2 раза более восприимчивы к токсическому действию алкоголя по сравнению с мужчинами и характеризуются более выраженным поражением печени при более коротком периоде и меньшем количестве выпитого алкоголя [15].

Считается, что развитие рака печени при употреблении алкоголя обусловлено как прямым (генотоксическим) эффектом его метаболитов, так и опосредовано через развитие цирроза печени [16]. Точные механизмы развития опухолей под действием алкоголя, к сожалению, до настоящего времени не установлены. Тем не менее основные звенья онкогенеза связаны с местным прямым воздействием алкоголя и его метаболитов, главным образом ацетальдегида, а также с индукцией цитохрома P4502E1 (CYP2E1), взаимодействием с ретиноидами, изменениями уровня метилирования, нарушениями иммунных реакций и ангиогенеза [16].

Основные звенья патогенеза алкогольного поражения печени связаны с воздействием эндотоксинов, развитием окис-

лительного стресса и воспаления [12]. В основе повышения проницаемости кишечной стенки и соответственно развития эндотоксинемии лежит воздействие ацетальдегидом – основным продуктом метаболизма алкоголя. В свою очередь эндотоксины способствуют повышению проницаемости синусоидов, увеличению продукции различных цитокинов и реактивных форм кислорода, прямому повреждению гепатоцитов и так называемых клеток Купфера. Доказательством канцерогенного эффекта алкоголя в отношении печени служит также разработка своеобразной модели развития ГЦР при отсутствии вирусного гепатита [16]. Вместе с тем в экспериментах на животных было показано, что длительное потребление алкоголя не повышает риск развития рака, доказывая тем самым, что не сам алкоголь, а продукты его метаболизма обладают канцерогенным эффектом [17]. Именно воздействие эндотоксинов и кислородных радикалов является основным фактором прогрессии стеатогепатита в фиброз печени.

Действительно, метаболизм алкоголя (этанола) в печени осуществляется при помощи трех ферментных систем: алкогольдегидрогеназы, цитохром P4502E1 и каталазы [17]. Алкогольдегидрогеназа является цитоплазматическим ферментом, существующим в печени в виде изоформ. Данные изоформы осуществляют метаболизм алкоголя в случаях его низкой концентрации. Употребление больших количеств или длительный прием алкоголя приводит к активации системы цитохрома P4502E1 (CYP2E1). Каталазе принадлежит минимальная роль в метаболизме этанола.

Под действием алкогольдегидрогеназы и цитохрома P4502E1 (CYP2E1) алкоголь расщепляется до ацетальдегида. Ацетальдегид же является высокорективным и потенциально токсичным метаболитом алкоголя. Поэтому нарушения метаболизма и элиминации ацетальдегида сопровождаются накоплением его в ткани печени и крови. Именно под действием ацетальдегида развивается покраснение лица, тахикардия и сосудистый коллапс [15].

Более того, ацетальдегид не только обладает выраженным прямым токсическим эффектом, но и является канцерогеном. В экспериментах на животных и при изучении культуры клеток были показаны мутагенные и канцерогенные эффекты ацетальдегида: появление хромосомных aberrаций и обмен родственными хроматидами, развитие мутаций в локусе гипоксантинфосфорибозилтрансферазы, активация процессов апоптоза.

Наряду с этим, усиление процессов окислительного стресса при метаболизме алкоголя сопровождается увеличением продукции реактивных радикалов кислорода, включая гидроксильные радикалы, гидроксильные радикалы и супероксидный анион. В свою очередь свободные радикалы кислорода вызывают повреждения структуры как белков, так и ДНК. При изучении больных с алкогольным циррозом печени S. Grossi с соавт. [18] выявили повреждение ДНК лимфоцитов периферической крови. При этом степень фрагментации ДНК в лимфоцитах прямо коррелировала с тяжестью цирроза печени. На основании проведенных исследований авторы [18] сделали заключение о прямом генотоксическом эффекте алкоголя и, соответственно, об алкогольном гепатоканцерогенезе.

Важным звеном онкогенеза считается и нарушение метаболизма ретиноидов. Ретиноевая кислота как наиболее активная форма витамина А участвует в процессах регуляции роста, дифференцировки и функционирования клеток. Соединение ретиноевой кислоты с RA-рецепторами приводит к межклеточной трансформации, завершающейся снижением процессов регенерации клеток. Нарушения обмена ретиноидов при употреблении алкоголя связаны с общими путями их метаболизма при помощи цитозольной алкогольдегидрогеназы, микросомальной дегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы. Уменьшение образования ретиноевой кислоты, обусловленное приемом алкоголя, ведет к снижению функциональной регуляции RA-рецепторов и экспрессии гена AP1, что сопровождается увеличением синтеза белков c-jun и c-fos, экспрессии циклина D1 и, соответственно, повышением пролиферации гепатоцитов как начального этапа гепатоканцерогенеза [18].

Также важным звеном онкогенеза считается нарушение метилирования промоторных районов генов. Согласно данным литературы [19], в клетках ГЦР отмечается гиперметилирование генов, отвечающих за детоксикацию канцерогенов (GSTP1), ответ на инфекцию (DOK1), нейротрансдукцию и ангиогенез (CHRNA3) и Ras сигнальный путь (RASSF1A). В то же время при алкогольном поражении печени отмечается снижение активности метиладеносилтрансферазы II, что приводит к уменьшению продукции S-аденозилметионина (SAM), являющегося донором метила в процессах метилирования ДНК. В этой связи алкоголь-индуцированное снижение процессов метилирования генов и вышеуказанное повреждение ДНК закономерно рассматриваются в качестве ведущих звеньев гепатоканцерогенеза [19].

Еще одним механизмом алкогольного онкогенеза может выступать уменьшение длины теломер. Известно, что реактивация теломераз отмечается на ранних стадиях гепатоканцерогенеза (диспластические узелки и высокодифференцированные формы рака) [20]. При обследовании лиц, длительно употребляющих алкоголь, было установлено, что длина теломер была в 2 раза меньше по сравнению с непьющими, при этом степень укорочения была пропорциональна количеству ежедневно выпиваемого алкоголя [21]. Уменьшение длины теломер характерно также и для хронических болезней и цирроза печени.

Существенным компонентом гепатоканцерогенеза являются процессы ангиогенеза и кровоснабжения опухолевой ткани [22]. Развитие опухоли из диспластических узлов печени сопряжено с включением так называемого ангиогенного переключателя [23]. Прогрессирование же ГЦР сопровождается нарушениями притоков артериальной и венозной крови и изменениями васкуляризации опухолевого узла [24]. Именно поэтому особое значение приобретают неинвазивные лучевые методы оценки, в частности компьютерная томография, васкуляризации для дифференциальной диагностики и определения эффективности лечения ГЦР [25]. В то же время в экспериментах по моделированию меланомы у мышей линии C57BL/6 было показано, что употребление животными в течение 4 недель питьевой воды с этанолом сопровождалось значимым повышением плотности микрососудов и уровня экспрессии фактора роста эндотелия сосудов в ткани опухоли [26].

Говоря о роли алкоголя в развитии рака печени, необходимо также сказать о генетической предрасположенности к развитию алкоголизма и алкогольным поражениям печени. Так, при обследовании 15924 мужчин-близнецов было установлено, что алкогольный цирроз печени встречался в 3 раза чаще у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [27]. Косвенным подтверждением влияния генетического фактора служат и хорошо известные гендерные отличия по частоте алкогольных поражений органов и тканей, включая печень. Действительно, женщинам присущ более высокий риск развития алкогольного цирроза печени, связанный с воздействием гормонов на процессы окислительного стресса и воспаления, а также различной выраженностью ферментов, осуществляющих метаболизм алкоголя [28].

Следует добавить, что скорость и выраженность метаболизма алкоголя в значи-

тельной мере обусловлены генетическими особенностями ферментных систем гепатоцитов (алкогольдегидрогеназы, альдегиддегидрогеназы и цитохрома P450). Наличие в генотипе пациента аллеля ADH1C*1/1, кодирующего активную форму алкогольдегидрогеназы, приводит к более быстрому метаболизму алкоголя и более выраженному накоплению ацетальдегида. При этом в результате сравнительного анализа пациентов с ГЦР, развившимся на фоне или в отсутствие алкогольного цирроза печени, N. Homann с соавт. [29] было установлено, что наличие такого аллеля в 3,56 раза повышает риск развития рака печени. Важным моментом является и то, что при геномном анализе больных с алкоголь-индуцированным ГЦР были также выявлены мутации ряда онкогенов: CTNNB1 (ген β -катенина – активатор Wnt-пути), SMARCA2, TERT (ген обратной транскриптазы теломеразы) и ARID1A (ген-супрессор опухоли) [30].

Таким образом, длительное и чрезмерное употребление алкоголя способствует развитию новообразований, в том числе гепатоцеллюлярного рака печени. Развитие рака печени при употреблении алкоголя обусловлено как прямым эффектом его метаболитов, так и опосредованно через развитие цирроза печени. Основные звенья онкогенеза связаны с местным прямым воздействием алкоголя и его метаболитов, главным образом ацетальдегида, а также с индукцией цитохрома P450E1 (CYP2E1), взаимодействием с ретиноидами, изменениями уровня метилирования, нарушениями иммунных реакций и процессов ангиогенеза. Важная роль в развитии алкогольного поражения печени принадлежит генетической предрасположенности, включая ферментные системы метаболизма этанола, а в развитии алкоголь-индуцированного ГЦР – мутациям ряда онкогенов.

Список литературы

1. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders // *Lancet*. – 2009. – V.373. – P. 2223–2233.
2. World Health Organization. European status report on alcohol and health 2010. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2010.
3. Rehm J., Shield K.D., Gmel G. et al. Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available treatment interventions in the European Union // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2013. – V.23. – P. 89–97.
4. Rehm J., Samokhvalov A.V., Shield K.D. Global burden of alcoholic liver diseases // *J. Hepatol.* – 2013. – V.59. – P.160–168.
5. Leon D.A., McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data // *Lancet*. – 2006. – V.367. – P.52–56.
6. Sheron N., Hawkey C., Gilmore I. Projections of alcohol deaths—a wake-up call // *Lancet*. – 2011. – V.377. – P.1297–1299.

7. Seitz H.K., Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis // *Nat. Rev. Cancer.* – 2007. – V. 7. – P. 599–612.
8. Lok A.S., Everhart J.E., Wright E.C. et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C // *Gastroenterology.* – 2011. – V.140. – P.840–849.
9. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2017. – 236 с.
10. Schütze M., Boeing H., Pischon T. et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study // *BMJ.* – 2011. – V.342. – P. d1584.
11. Welzel T.M., Graubard B.I., Quraishi S. et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – V.108. – P.1314–1321.
12. Crawford J.M. Histologic findings in alcoholic liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2012. – V.16. – P.699–716.
13. Matsushashi T., Yamada N., Shinzawa H., Takahashi T. Effect of alcohol on tumor growth of hepatocellular carcinoma with type C cirrhosis // *Intern. Med.* – 1990. – V.35. – P.443–448.
14. Boyle P., Autier P., Bartelink H. et al. European code against cancer and scientific justification: third version // *Ann. Oncol.* – 2003. – V.14. – P.973–1005.
15. O’Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic liver disease // *Hepatology.* – 2010. – V.51. – P.307–328.
16. Donato F., Tagger A., Gelatti U. et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – V.155. – P.323–331.
17. Кляритская И.Л., Иськова И.А. Роль алкоголя в возникновении рака желудочно-кишечного тракта // Крымский терапевтический журнал. – 2017. – № 2. – С.18–23.
18. Grossi S., Sumberaz A., Gosmar M. et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cirrhosis related to alcohol abuse or to hepatitis B and C viruses // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – V.20. – P.22–25.
19. Lambert MP, Paliwal A, Vaissière T. et al. Aberrant DNA methylation distinguishes hepatocellular carcinoma associated with HBV and HCV infection and alcohol intake // *J. Hepatol.* – 2011. – V.54. – P.705–715.
20. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. М.: Издательство РГМУ, 2006.
21. Pavanello S., Hoxha M., Dioni L. et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption // *Int. J. Cancer.* – 2011. – V.129. – P.983–992.
22. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака // *Архив патологии.* – 2015. – № 2. – С. 50–55.
23. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Ангиогенез при гепатоцеллюлярном раке // *Успехи современной биологии.* – 2015. – Т. 135. № 2. – С.164–176.
24. Щёголев А.И., Дубова Е.А., Туманова У.Н. Васкуляризация ткани гепатоцеллюлярного рака зависит от степени его дифференцировки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2012. – № 4. – С.480–484.
25. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щёголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака // *Медицинская визуализация.* – 2013. – № 1. – С.52–58.
26. Tan W., Bailey A.P., Shparago M. et al. Chronic alcohol consumption stimulates VEGF ex-pression, Tumor angiogenesis and progression of melanoma in mice // *Cancer Biol. Therapy.* – 2007. – V.6. – P.1222–1228.
27. Reed T., Page W.F., Viken R.J., Christian J.C. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1996. – V.20. – P.1528–1533.
28. Eagon P.K. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones // *World J. Gastro-enterol.* – 2010. – V.16. – P.1377–1384.
29. Homann N., Stickel F., König I.R. et al. Alcohol dehydrogenase 1C*1 allele is a genetic marker for alcohol-associated cancer in heavy drinkers // *Int. J. Cancer.* – 2006. – V.118. – P.1998–2002.
30. Nahon P., Nault J.-C. Constitutional and functional genetics of human alcohol-related hepatocellular carcinoma // *Liver Int.* – 2017. – V.37. – P.1591–1601.