

# Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЖУРНАЛ

www.recipe.by

2016, том 5, № 3

**Журнал зарегистрирован**  
Государственной регистрационной службой Украины  
(регистрационное свидетельство  
КВ № 18717-7517P)

**Учредители:**  
Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца (Украина)  
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

**Журнал зарегистрирован**  
Министерством информации Республики Беларусь.  
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

**Учредитель:**  
УП «Профессиональные издания»

**Редакция в Беларуси**  
**Директор** Евтушенко Л.А.  
**Заместитель главного редактора** Дроздов Ю.В.  
**Руководитель службы рекламы и маркетинга** Коваль М.А.  
**Технический редактор** Каулькин С.В.  
220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь  
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78  
www.recipe.by  
E-mail: infecto@recipe.by

**Редакция в Украине**  
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»  
**Директор** Ильина В.А.  
Тел.: (+38 067) 363-65-05  
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»  
При перепечатке материалов  
ссылка на журнал обязательна.  
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)  
Тираж 1500 экз. (Украина)  
Заказ... ..  
Цена свободная.  
Подписано в печать: 05.10.2016 г.

**Отпечатано в типографии**  
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

**Подписка в Украине:**  
через офис ООО «Издательский дом  
«Профессиональные издания».

**Подписка в Беларуси:**  
ведомственная – 000842  
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна  
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,  
в базе данных East View,  
в электронной библиотечной системе IPBooks

Ответственность за точность приведенных фактов,  
цитат, собственных имен и прочих сведений,  
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.  
Редакция может публиковать статьи  
в порядке обсуждения,  
не разделяя точки зрения автора.

**Главный редактор** Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев  
**Заместитель главного редактора**  
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев  
**Ответственный секретарь** Подолок О.А., к.м.н., Киев  
E-mail: opodolyuk@ukr.net

#### Редакционный совет:

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,  
проф., д.м.н., Тернополь;  
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;  
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;  
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;  
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;  
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;  
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;  
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;  
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;  
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;  
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;  
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;  
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;  
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;  
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;  
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;  
Широкобов В.П., академик НАН Украины,  
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

#### Редакционная коллегия:

Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;  
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;  
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;  
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;  
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;  
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;  
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;  
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;  
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;  
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев;  
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;  
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;  
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;  
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;  
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

#### Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для  
опубликования результатов диссертационных исследований  
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для  
украинских соискателей ученых степеней на основании  
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112  
приравниваются к зарубежным публикациям.

Голубовская О.А., Подолук О.А., Пронюк К.Е.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O., Podolyuk O., Pronyuk Kh.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Канцерогенез при гепатите В. Есть ли выход?

Carcinogenesis in hepatitis B. Is there a way out?

---

### Резюме

В статье рассмотрены современные представления о роли вируса гепатита В в развитии гепатоцеллюлярной карциномы, механизмах канцерогенеза, особенностях вирусной репликации, подходах к противовирусной терапии ВГВ-инфекции. Приведены результаты новейших исследований в области лечения хронического гепатита В и профилактики развития ГЦК.

**Ключевые слова:** вирус гепатита В, хронический гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома.

---

### Abstract

In the article are considered modern ideas about the role of hepatitis B virus in the development of hepatocellular carcinoma, mechanisms of carcinogenesis, peculiarities of viral replication, and principles of antiviral treatment of hepatitis B infection. Are shown results of current research studies in the field of hepatitis B treatment and prophylaxis of hepatocellular carcinoma development.

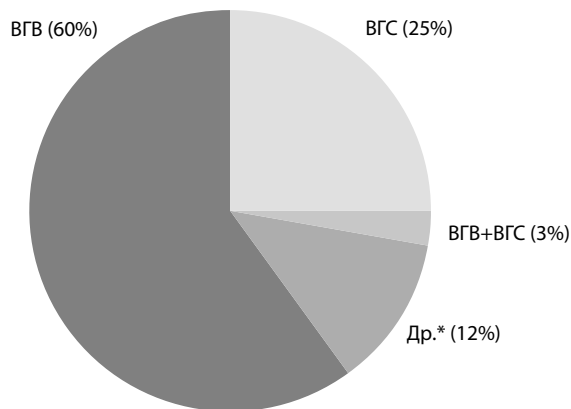
**Keywords:** viral hepatitis B, chronic hepatitis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

---

Хронические вирусные гепатиты являются распространенной проблемой и создают значительную нагрузку на систему здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 350 и 250 млн человек во всем мире являются хроническими носителями вируса гепатита В (ВГВ) и вируса гепатита С (ВГС) соответственно. ВГВ и ВГС-инфекция являются причиной значительной глобальной заболеваемости и смертности (примерно 1 млн смертей, связанных с ними, ежегодно). По оценкам специалистов ВОЗ ежегодно количество смертей, связанных с ВГВ, включая цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК), составляет 686 тыс. [1]. Хронический гепатит В зачастую остается невыявленным до момента появления клинически значимых симптомов ЦП или развития ГЦК. И хотя ежегодный показатель смертности при хронических заболеваниях печени довольно высок, патология печени и ее этиология часто остаются нераспознанными, а вопрос специфической терапии таких пациентов остается открытым, особенно в странах с ограниченными ресурсами.

Гепатоцеллюлярная карцинома занимает 3-е место по уровню смертности среди онкологических заболеваний в мире [2]. Ежегодно регистрируется до 598 тыс. смертей, обусловленных ГЦК. Учитывая неблагоприятный прогноз, уровень смертности при ГЦК практически соответствует ежегодному количеству новых случаев [3]. В США годовая выживаемость при ГЦК составляет менее 50%, а при оценке за 5-летний срок всего лишь 10%. В развивающихся странах этот показатель значительно ниже [4]. Уровни заболеваемости ГЦК широко варьируют от самых высоких показателей в Азии и Африке (выше 20 на 100 000 населения) и до самого низкого в Северной Европе, а также в Северной и Южной Америке, где частота ГЦК составляет менее 10 на 10 000 [5]. Приблизительно 85% случаев рака печени приходится на развивающиеся страны, причем 55% из них регистрируются в Китае. Причиной возникновения ГЦК являются разнообразные хронические заболевания печени, однако вирусы гепатитов В и С являются наиболее частыми факторами риска развития данной патологии: в целом их вклад составляет 85% от общего числа новых случаев ГЦК в мире – 54% случаев приходится на ВГВ и 31% – в результате инфицирования ВГС [6, 7]. Еще в 70–80-х гг. прошлого века было выявлено, что более 80% больных раком печени в регионах с высокой заболеваемостью, таких как Восточная Азия и Африка, имеют поверхностный антиген ВГВ (HBsAg). В это же время в остальной популяции HBsAg встречался только в 10–15% случаев. Более того, в 90% случаев ГЦК в сыворотке крови больных выявлялись антитела к «core» антигену ВГВ (HBcAg), что свидетельствовало об активной или перенесенной инфекции [8]. Географические закономерности распространения рака печени и ВГВ совпадают. Частота различных этиологических факторов в развитии ГЦК представлена на рис. 1.

Существует ряд клинических и патогенетических различий между раком печени, связанным с ВГВ и с ВГС. Механизм канцерогенеза при инфицировании вирусом гепатита В может быть как прямым, так и кос-



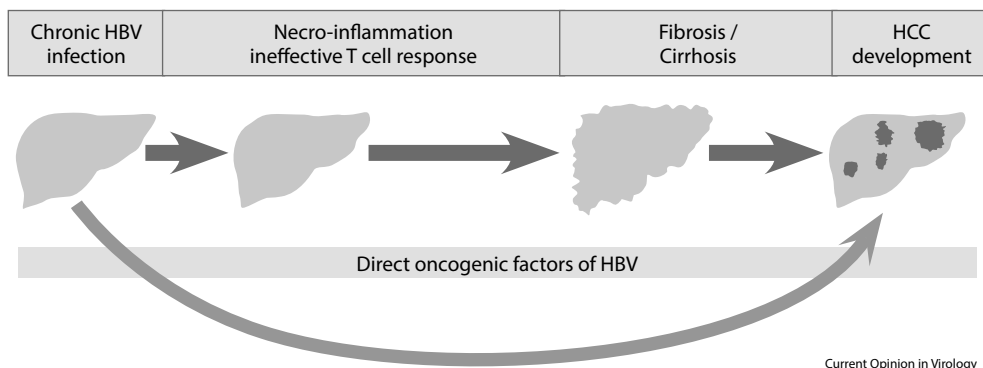
**Рис. 1. Частота развития ГЦК согласно этиологии**

\* Spiros P Hiotis, Nuh N Rahbari, Gerald A Villanueva

венным, поскольку вирусный геном способен интегрироваться в геном хозяина с нарушением контроля роста и передачи клеточных сигналов. В то же время ВГС ведет к развитию ГЦК косвенным путем в результате хронического воспаления, гибели клеток и пролиферации, поэтому ГЦК диагностируется у ВГС-инфицированных пациентов преимущественно на фоне цирроза печени, в то время как у больных ВГВ цирроз печени может отсутствовать [9]. При ретроспективном анализе базы данных общественной больницы г. Нью-Йорка (Bellevue Hospital Center) исследователи пришли к выводу, что пациенты, инфицированные ВГВ, характеризовались более частым развитием ГЦК, чем пациенты, инфицированные ВГС. Также были выявлены следующие особенности течения ГЦК на фоне ВГВ-инфекции по сравнению с таковой при ВГС:

- встречалась в более молодом возрасте по сравнению с ВГС-инфекцией (HBV – 26% моложе 40 лет, HCV – 0%;  $p < 0,001$ );
- сопровождалась более высоким уровнем альфа-фетопротеина (средние значения: при ВГВ-инфекции – 1000 ng/ml против ВГС-инфекции – 37 ng/ml;  $p = 0,002$ );
- характеризовалась большими размерами опухоли (ВГВ – 78% > 5 см, ВГС – 28% > 5 см;  $p < 0,001$ );
- развивалась и при отсутствии цирроза печени (среди ВГВ-инфицированных – 40%, среди ВГС-инфицированных – 0%;  $p < 0,001$ ) [2].

К факторам, которые приводят к повышению риска развития ГЦК среди носителей вируса гепатита В, относятся демографические (мужской пол, пожилой возраст, жители Азии или Африки, семейный анамнез ГЦК), вирусные (более высокие уровни репликации ВГВ, генотип ВГВ, длительное течение заболевания, сочетанная инфекция с вирусом гепатита С, ВИЧ или ВГД), клинические (цирроз печени), а также факторы окружающей среды (влияние афлотоксина, злоупотребление алкоголем, курение) [9] (рис. 2). Так, частота развития ГЦК у мужчин в 4 раза выше, чем у женщин. У HBsAg-позитивных пациентов с циррозом печени статистически достоверными факторами риска канцерогенеза является уровень активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 100 Ед/л,



**Рис. 2. Развитие ГЦК при HBV-инфекции при отсутствии цирроза печени возможно в 20% случаев**

ЛДГ > 480 Ед/л, титр ВГВ ДНК в сыворотке крови > 3,7 LGE/mL. Относительный риск развития ГЦК составляет 2,04, 2,00 и 2,84 для вышеуказанных факторов соответственно [10]. Риск развития рака печени при АЛТ ≥ 100 Ед/л относительно пациентов с АЛТ < 100 Ол/л составил 4,53. Для пациентов с уровнем ДНК ВГВ ≥ 3,7 LGE/mL относительно пациентов с ДНК ВГВ < 3,7 LGE/mL – 7,71. При многофакторном анализе было установлено, что уровень активности АЛТ и ДНК ВГВ является независимым фактором риска развития ГЦК [11]. Временной период от установления диагноза цирроза до развития рака печени короче у пациентов с высокими титрами ДНК ВГВ в крови. Пик заболеваемости ГЦК приходится на возрастную группу 50–60 лет и колеблется в широких пределах, что связано с эпидемиологическими особенностями регионов.

Механизм вирусного канцерогенеза ГЦК до конца непонятен. Развитие рака может быть обусловлено как прямым воздействием вируса, так и опосредованным влиянием через процессы воспаления, регенерации, фиброза и цирроза. Известно, что естественный репликативный цикл ВГВ проходит через интеграцию вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина, вызывая при этом точечные мутации, транслокации и делеции в различных участках внедрения вирусной ДНК [12]. Однако молекулярный механизм злокачественной трансформации при ВГВ остается неясным. ДНК ВГВ выявляется в 80–90% случаев в ткани ГЦК хронических носителей ВГВ [13]. Вставка ВГВ нуклеотидов ассоциировалась с основными генетическими изменениями внутри генома клетки, включая общую нестабильность генома. Данные изменения в геноме хозяина могут приводить к изменению экспрессии микро-РНК, онкогенов и генов опухолевых супрессоров, которые в свою очередь могут привести к развитию гепатоцеллюлярной карциномы [14]. В большинстве случаев участки ДНК ВГВ не встраиваются в критические области клеточного генома и этот процесс кажется случайным. Это позволяет сделать выводы, что не сама интеграция приводит к опухолевой трансформации клетки. Продукт гена «Х» ВГВ (НВХ) является транскрипционным активатором различных клеточных генов, связанных с контролем роста и, вероятно, вызывает развитие ГЦК [15]. Экспрессия НВХ-гена также связана с активацией Ras-Raf-митоген-активированного протеинкиназного пути. Кроме того, было установлено взаимодействие НВХ и гена-супрессора опухолей p53 с нарушением функции последнего.

Одним из возможных прямых канцерогенных эффектов является аккумуляция поверхностных белков ВГВ в эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к типичным гистологическим изменениям: появление «матово-стекловидных» гепатоцитов, перегруженных вирусным протеином [16]. Результаты гистологического исследования, а именно выявление «матово-стекловидных» гепатоцитов, коррелируют с активностью воспалительного процесса на фоне хронического гепатита В, такие гепатоциты чаще всего появляются в предопухолевых образованиях [17].

Современные исследования в области механизма гепатоканцерогенеза ВГВ свидетельствуют о том, что прекор-мутации (precoreG1896A) и мутации в генах ядерного белка (BCPA1762T/G1764A) связаны с повышенным риском развития ГЦК в небольшой когорте пациентов. Мутации в генах ядерного белка (BCPA1762T / G1764A) ассоциированы с

уменьшением Т-клеточного ответа и изменениями последовательности в гене HBX. Гипотетически, мутации в регионе basal cell carcinoma могут изменять онкогенетический потенциал HBX-протеина и таким образом индуцировать активацию апоптоза p53 и повреждать репарацию ДНК [18].

Эрадикация вируса или снижение вирусной нагрузки уменьшает риск развития ГЦК при заболевании печени, обусловленном ВГВ. Целью противовирусного лечения ВГВ-инфекции является уменьшение некровоспалительных изменений в печени и степени ее фиброза, приводящих к прогрессированию болезни, циррозу печени и его декомпенсации, ГЦК и смерти. К сожалению, хроническую ВГВ-инфекцию невозможно вылечить полностью, так как вирус гепатита В синтезирует ковалентно закрытые циркулярные ДНК (сccDNA) вскоре после инфицирования, которые в дальнейшем постоянно остаются в инфицированных гепатоцитах. Конечной целью терапии является снижение воспалительного процесса вследствие хронической инфекции, определяется исчезновением и / или сероконверсией HBsAg. Две различные группы препаратов могут быть использованы в лечении хронической ВГВ инфекции: пегелированные интерфероны альфа (ПЭГ-ИФН) и аналоги нуклеоз(т)идов. (АН). АН являются ингибиторами репликации ДНК ВГВ. К преимуществам терапии этой группой препаратов относятся: удобство применения (один раз в день перорально), низкий уровень побочных реакций, хорошая переносимость и минимальная потребность в мониторинге токсичности. Преимуществом лечения ПЭГ-ИФН является установленная продолжительность лечения, в отличие от терапии АН, которая требует длительного, иногда пожизненного применения, более длительная сероконверсия и более высокая скорость исчезновения HBsAg, отсутствие формирования резистентности. ПЭГ-ИФН альфа-2а предупреждает создание сccDNA в де-ново инфицированных гепатоцитах, эффективен в отношении транскрипции сccDNA, меняет период полувыведения сccDNA, что имеет большое значение в терапии ВГВ инфекции, поскольку закрытая циркулярная ДНК является своего рода резервуаром вируса, что может способствовать реактивации. АН не обладают механизмами действия данного рода.

Особое значение приобретает терапия ПЭГ-ИФН альфа с целью предупреждения и лечения ГЦК на фоне хронической ВГВ-инфекции. Ikeda и соавт. [19] сообщает об эффективности применения интерферона у определенных категорий пациентов с гепатитом В для профилактики развития ГЦК, даже при наличии цирроза печени. Интерфероны обладают не только противовирусной, но и антипролиферативной и иммунорегуляторной активностью, они применяются в терапии некоторых видов рака, включая злокачественную меланому, ВИЧ-ассоциированную саркому Капоши, некоторые гемопоэтические злокачественные новообразования [20]. Было показано, что рекомбинантный интерферон-альфа имеет положительный эффект в увеличении выживаемости среди пациентов с неоперабельными ГЦК [21]. Кроме того, некоторые исследования показали, что ИФН-терапия может предотвратить как возникновение, так и рецидив после первичного лечения ГЦК путем резекции печени и радиочастотной абляции у пациентов с хроническими вирусными гепатитами [22–24]. Этот рак-профилактический эффект интерферонов

рассматривается главным образом как результат их противовирусного эффекта и как следствие подавления воспаления и может быть связан с их прямым противоопухолевым действием в отношении клинически незаметной ГЦК. В дальнейших исследованиях было показано, что ПЭГ-ИФН имеет более выраженный противоопухолевый эффект *in vivo*, чем непегелированные интерфероны [25]. Кроме того, было показано, что ПЭГ-ИФН-альфа 2 оказывал сильный противоопухолевый эффект на клетки ГЦК *in vivo* [26], а это свидетельствует о потенциальном применении ПЭГ-ИФН-альфа 2 для профилактики и лечения ГЦК.

В одном из последних исследований было показано, что пациенты с ВГВ, ранее леченные ПЭГ-ИФН, имели более низкую частоту выявления ГЦК по сравнению с нуклеоз(т)ид-леченными пациентами ( $p=0,011$ ). Мутации онкогенного поверхностного антигена были выявлены у пациентов с ГЦК, леченных энтекавиром, но не у пациентов, получавших ПЭГ-ИФН-терапию ( $p=0,015$ ). Таким образом, терапия ПЭГ-ИФН ассоциировалась с более низкой частотой ГЦК по сравнению с терапией аналогами нуклеоз(т)идов [27].

Таким образом, учитывая высокую заболеваемость хроническими гепатитами, приводящими к развитию продвинутых стадий заболевания печени и злокачественным образованиям, которые определяют высокий уровень смертности этой категории пациентов, противовирусная терапия рассматривается не только как средство достижения сиюминутных клинических и эпидемиологических целей, но и как профилактика тяжелых последствий. На сегодняшний день в отличие от ВГС-инфекции, для которой существуют эффективные схемы лечения, позволяющие достичь полной эрадикации вируса, терапия ВГВ-инфекции представляет существенную проблему в силу особенностей репликации ВГВ, препятствующих этому. Тем не менее пациентам, имеющим показания для проведения противовирусной терапии, необходимо ее назначение не только с целью ингибции вирусной нагрузки, некровоспалительных и фибротических процессов в печени, но и для профилактики гепатоканцерогенеза.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. *Lancet*. 2015; 385 (9963):117–71.
2. Spiros P Hiotis, Nuh N Rahbari, Gerald A Villanueva, Eunjie Klegar, Wei Luan, Qin Wang, Herman T Yee. (2012) Hepatitis B vs. hepatitis C infection on viral hepatitis-associated hepatocellular carcinoma hepatitis-associated hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology*, 12:64.
3. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. (2005) Global cancer statistics 2002. *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 55, pp. 74–108.
4. Altekruse SF, McGlynn KA., Reichman ME. (2009) Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.*, 27:1485–1491.
5. Katherine A. McGlynn, W. Thomas London. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clin Liver Dis*. 2011 May; 15 (2): 223-x.
6. Parkin D.M. (2006) The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*, 118:3030–3044.

7. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. (2006) The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.*, 45:529–538.
8. Adrian M. Di Bisceglie (2009) Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, vol. 49 (suppl. 5), pp. 56–60.
9. Hashem B. El-Serag (2012) Epidemiology of Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, 142(6): 1264–1273.
10. Ishikawa T, Ichida T, Yamagiwa S., Sugahara S., Uehara K., Okoshi S., Asakura H. (2001) High viral loads, serum alanine aminotransferase and gender are predictive factors for the development of hepatocellular carcinoma from viral compensated liver cirrhosis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 16, pp. 1274–1281.
11. Toru Ishikawa (2010) Clinical features of hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, vol. 16(20), pp. 2463–2467.
12. Mirko Tarocchi, Simone Polvani, Giada Marroncini, Andrea Galli (2014) Molecular mechanism of hepatitis B virus-induced hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol*, vol. 20(33), pp. 11630–11640.
13. Sung WK., Zheng H. (2012) Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepato-cellular carcinoma. *Nat Genet*, vol. 44, pp. 765–769.
14. Feitelson MA., Lee J. (2007) Hepatitis B virus integration, fragile sites, and hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett*; vol. 252, pp. 157–170 [PMID: 17188425].
15. Muroyama R., Kato N., Yoshida H., Otsuka M., Moriyama M., Wang Y. (2006) Nucleotide change of codon 38 in the X gene of hepatitis B virus genotype Cis associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, vol. 45, pp. 805–812.
16. Pollicino T., Cacciola I., Saffioti F., Raimondo G (2014) Hepatitis B virus PreS/S gene variants: Pathobiology and clinical implications. *J Hepatol.*, vol. 61, pp. 408–417.
17. Marc Ringelhan, Ulrike Protzer (2015) Oncogenic potential of hepatitis B virus encoded proteins. *Current Opinion in Virology*, vol. 14, pp. 109–115.
18. Gettueva A., Storozhakov G., Lepkov S., Ettinger O.A., Kosura S.D. (2012) Effect of Hepatitis B and C on the Natural History and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Vrachebnoe delo*, pp. 36–45.
19. Ikeda K., Saitoh S., Suzuki Y., Kobayashi M., Tsubota A., Fukuda M., Koida I., Arase Y., Chayama K., Murashima N., Kumada H. (1998) Interferon decreases hepatocellular carcinogenesis in patients with cirrhosis caused by the hepatitis B virus: a pilot study. *Cancer*, vol. 82, pp. 827–835.
20. Jonasch E., Haluska FG. (2001) Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist*, vol. 6, pp. 34–55. doi:10.1634/theoncologist.6-1-34. PubMed: 11161227.
21. Lai CL., Lau JY., Wu PC., Ngan H., Chung HT. (1993) Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology*, vol. 17, pp. 389–394. doi:10.1002/hep.1840170307. PubMed: 8383088.
22. Sakaguchi Y., Kudo M., Fukunaga T., Minami Y., Chung H. (2005) Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology*, vol. 48, pp. 64–70. doi:10.1159/000082097. PubMed: 15785092.
23. Miyake Y., Kobashi H., Yamamoto K. (2009) Meta-analysis: the effect of interferon on development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol.*, vol. 44, pp. 470–475. doi: 10.1007/s00535-009-0024-z. PubMed: 19308310.
24. Miyake Y., Iwasaki Y., Yamamoto K. (2010) Meta-analysis: reduced incidence of hepato-cellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer*, vol. 127, pp. 989–996. PubMed: 19957327.
25. Yano H., Ogasawara S., Momosaki S., Akiba J., Kojiro S. (2006) Growth inhibitory effects of pegylated IFN alpha-2b on human liver cancer cells in vitro and in vivo. *Liver Int.*, vol. 26, pp. 964–975. doi:10.1111/j.1478-3231.2006.01321.x. PubMed: 16953837.
26. Kusano H., Akiba J., Ogasawara S., Sanada S., Yasumoto M. (2013) Pegylated Inter-feron-α2a Inhibits Proliferation of Human Liver Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *PLoS ONE*, vol. 8(12): e83195. doi:10.1371/journal.pone.0083195/
27. Kung-Hao Liang, Chao-Wei Hsu, Ming-Ling Chang, Yi-Cheng Chen (2016) Peginterferon Is Superior to Nucleos(t)ide Analogues for Prevention of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B. *J Infect Dis.*, vol. 213 (6), pp. 966–974.