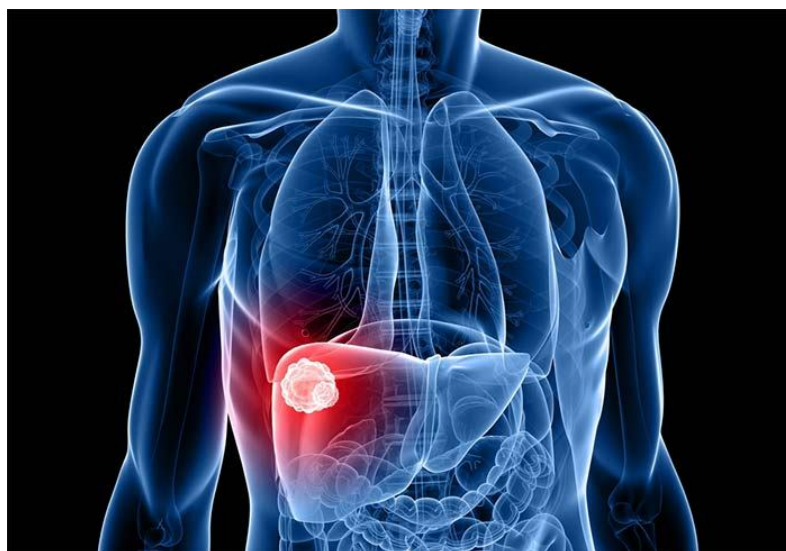


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ВИРУСОЛОГИИ РЕСПУБЛИКАНСКОГО
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО
МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И
ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Бригида Крестина Степановна
Хикматуллаева Азиза Сайдуллаевна
Абдукадырова Муаззам Алиевна
Байжанов Аллаберган Кадырович**

**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА В
ИСХОДЕ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

МОНОГРАФИЯ



Ташкент – 2024

УДК:

ББК

Гепатоцеллюлярная карцинома в исходе вирусных заболеваний печени: монография /

Бригида К.С., Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Байжанов А.К. Ташкент, 2024. –

117 стр.

ISBN

Организация разработчик:

Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

Составители:

Бригида К.С. – PhD, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ

Хикматуллаева А.С. – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ

Абдукадырова М.А. – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ

Байжанов А.К. – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ

Рецензенты:

Мусабаев Э.И. – доктор медицинских наук, академик, директор Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ

Искандарова Г.Т. – доктор медицинских наук, профессор, декан факультета медицинской профилактики, заведующий отделом эпидемиологии Центра профессионального развития квалификация медицинского персонала

Короткое содержание

Представлены современные данные по гепатоцеллюлярной карциноме в исходе вирусных заболеваний печени, дана характеристика клинического течения и факторов риска, методов диагностики и лечения.

Монография предназначена для врачей общей практики, инфекционистов, эпидемиологов, вирусологов, реаниматологов, а также преподавателей и учащихся медицинских высших учебных заведений

ISBN

© Бригида К.С., Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Байжанов А.К.

СОДЕРЖАНИЕ

Оглавление

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ПРЕДИСЛОВИЕ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
КЛАССИФИКАЦИЯ ГЦК	8
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЦК	12
Вирусный гепатит В (HBV)	12
Вирусный гепатит D (HDV)	17
Вирусный гепатит С (HCV)	19
Хроническое воспаление гепатоцитов	24
Цирроз печени и ГЦК	25
Канцерогены и ГЦК	26
Метаболический синдром и ГЦК	27
Жировая болезнь печени и ГЦК	27
ГЦК, обусловленная неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)	27
ГЦК, обусловленная алкогольной жировой болезнью печени (AFLD)	30
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ	31
Характеристика лабораторных показателей у пациентов с ГЦК	38
Инструментальная диагностика ГЦК	43
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ	51
Раннее выявление ГЦК у пациентов с ЦП в исходе вирусных гепатитов	69
ЛЕЧЕНИЕ ГЦК	75
ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ	83

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АН	- аналоги нуклеотидов
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АФП	- альфафетопротеин
АФП L3	- альфафетопротеин 3 фракция
ВВП	- валовой внутренний продукт
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВУТ	- временная утрата трудоспособности
ГГТП	- гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ИОР	- истинно отрицательный результат
ИПР	- истинно положительный результат
ИФА	- иммуноферментный анализ
ИХЛА	- иммунохемилюминесцентный анализ
ЛОР	- ложно отрицательный результат
ЛПР	- ложно положительный результат
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МСКТ	- мультиспиральная компьютерная томография
НЗ	- прямые затраты;
ПЗ	- непрямые затраты
ПППД	- Препараты прямого противовирусного действия
ПСБ	- показатель «стоимости болезни»
ПУТ	- постоянная утрата трудоспособности
РСНПМЦОиР	- Республиканский Специализированный Научно-практический Медицинский Центр Онкологии и Радиологии
РСНПМЦЭМИПЗ	- Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
США	- Соединенные Штаты Америки
УВО	- устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ЦП	- цирроз печени
ЭФГДС	- эзофагофиброгастродуоденоскопия
AASLD	- Американская ассоциация по изучению заболеваний печени

AUC	- площадь под кривой
BCLC	- Барселонская система стадирования рака печени
CDC	- Центры по контролю и профилактике заболеваний
EASL	- Европейская ассоциация по изучению печени
ECOG	- Восточная кооперативная онкологическая группа
EORTC	- Европейская организация по исследованию и лечению рака и рекомендации
HBV	- вирус гепатита В
HCV	- вирус гепатита С
HDV	- вирус гепатита D
PIVKA II	- протеин, индуцируемый дефицитом витамина К
PNV	- прогностичность отрицательного результата
PPV	- прогностичность положительного результата
Se	- чувствительность
Sp	- специфичность
TNM	-международная классификация стадий злокачественных новообразований

ПРЕДИСЛОВИЕ

На сегодняшний день гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является шестым по распространенности видом рака и четвертой по значимости причиной смерти от рака во всем мире. До 80 % всех ГЦК носят «вирусный» характер, причем 50 % приходится на долю HBV инфекции, а 30%-HCV инфекции. По оценочным данным ВОЗ в 2019 году в мире «около 296 миллионов человек имели хроническую инфекцию гепатита В и около 58 миллионов человек хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита С. Большинство случаев смерти (1 миллион 100 тысяч) от вирусных гепатитов В и С связано с циррозом и первичным раком печени...» [264]. Самые высокие уровни заболеваемости и смертности от ГЦК регистрируются в Азии и Африке, однако эти показатели также растут в различных частях Европы и в Соединенных Штатах. Позднее обнаружение ГЦК приводит к тому, что на момент постановки диагноза опухоль является неоперабельной и пациенту может быть предоставлена только паллиативная терапия.

Принимая во внимание тот факт, что наша страна является высокоэндемичным регионом в отношении вирусных гепатитов, а также частоту развития ГЦК на фоне вирусных гепатитов, позднюю диагностику и высокую летальность ГЦК, возникла необходимость обобщить и систематизировать информацию о ГЦК.

Монография предназначена для врачей общей практики, инфекционистов, гепатологов, гастроэнтерологов, онкологов, а также преподавателей и учащихся высших учебных заведений медицинского профиля.

ВВЕДЕНИЕ

ГЦК представляет наиболее распространенный гистотип рака печени, составляющий 80-85% всех случаев рака печени [156]. ГЦК является шестым по распространенности видом рака, на который приходится 7% всех раковых заболеваний, и четвертой по распространенности причиной смерти среди онкозаболеваний в мире [17,19]. ГЦК принадлежит второе место, сразу после рака легких в рейтинге онкопоражений, ставших причиной потерянных лет жизни[80, 229].

Хотя ГЦК не является наиболее распространенным видом рака, высокий уровень смертности обусловлен плохой операбельностью, высокой вероятностью рецидива после хирургической резекции и низкой эффективностью традиционного лечения, что делает ГЦК глобальной проблемой здравоохранения. [187]. 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 [132]. Несмотря на разнообразные подходы к терапии ГЦК, 5-летняя выживаемость не достигает 15% [213]. Данное обстоятельство связано с тем, что в большинстве случаев ГЦК обнаруживается на поздних стадиях, когда резекция или трансплантация невозможны и остается только паллиативное лечение [203].

ГЦК является пятым наиболее часто диагностируемым раком у мужчин и девятым у женщин [92]. Преобладание ГЦК среди мужчин обычно объясняют более частым развитием у них поражений и хронических болезней печени, в частности, в результате сочетанного воздействия алкоголя и курения [12]. Самая высокая заболеваемость 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 [33]. 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 [136]. 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 [45].

Возраст, в котором происходит дебют ГЦК сильно варьирует в разных уголках земного шара. Развитие гепатоцеллюлярной карциномы после 60 лет характерно для стран Северной Америки, Европейского Союза и Японии. В то время как в большинстве африканских и азиатских странах выявление ГЦК происходит в возрасте от 30 до 60 лет. Исследование, проведенное на 18 031 пациенте из 14 стран мира, показало, что средний возраст дебюта ГЦК составляет 69 лет для Японии, 65 лет для стран Европы, 62 года для стран Северной Америки, 59 лет для Южной Кореи и 52 года для Китая [185].

Данные когортного исследования 1552 пациентов в странах Африки, опубликованные в 2015 году, продемонстрировали средний возраст дебюта ГЦК в 45 лет [270]. Увеличение частоты случаев ГЦК с конца 1990-х годов обусловлено ростом населения и количеством среди них лиц преклонного возраста [93]. Следует подчеркнуть, что в отличие от других распространенных опухолей, демонстрирующих тенденцию к снижению заболеваемости, заболеваемость ГЦК увеличивается [215], в связи с чем, ранняя диагностика ГЦК является одним из приоритетных направлений практической медицины, в первую очередь на уровне инфекционного звена.

КЛАСИФИКАЦИЯ ГЦК

Стадирование по системе TNM (8-й редакции, 2017 г.) [16]

T – первичная опухоль.

TX – оценить первичную опухоль невозможно.

T0 – признаков первичной опухоли нет

T1 – одиночная опухоль.

T1a – одиночная опухоль ≤ 2 см в наибольшем измерении с сосудистой инвазией или без нее.

T1b – одиночная опухоль > 2 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии.

T2 – одиночная опухоль размером > 2 см с сосудистой инвазией или множественные опухоли ≤ 5 см в наибольшем измерении.

T3 – множественные опухоли, в том числе хотя бы одна опухоль > 5 см в наибольшем измерении.

T4 – одиночная опухоль или множественные опухоли любого размера с

прорастанием в крупную ветвь воротной вены либо в печеночную вену, или с прорастанием в соседние органы, включая диафрагму (кроме желчного пузыря), или с прорастанием в висцеральную брюшину.

N – вовлечение регионарных лимфатических узлов. Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы ворот печени (расположенные в печеночно- двенадцатиперстной связке).

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

M – отдаленные метастазы.

MX – недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 – отдаленных метастазов нет.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Таблица 1

Группировка гепатоцеллюлярных карцином по стадиям

Стадия	T	N	M
I A	T1a	N0	M0
I B	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
III A	T3	N0	M0
III B	T4	N0	M0
IV A	Любая T	N1	M0
IV B	Любая T	Любая N	M1

Стадирование по Барселонской системе

Барселонская система стадирования рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification) – наиболее часто используемая классификация ГЦК, которая учитывает распространенность опухолевого процесса,

магистральные сосуды печени, соседние анатомические структуры, у пациента без опухолеспецифических жалоб в удовлетворительном объективном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени.

Промежуточная стадия (BCLC B) – случаи изолированного бессимптомного множественного опухолевого поражения печени без макрососудистой инвазии у пациентов в удовлетворительном состоянии (ECOG 0) при сохранной функции печени.

Распространенная стадия (BCLC C) – симптомная опухоль, ухудшающая объективное состояние пациента (ECOG 0–2), любого размера с инвазией или без инвазии в магистральные печеночные сосуды и/или с внепеченочным распространением при сохранной функции печени.

Терминальная стадия (BCLC D) – случаи заболевания со значимым ухудшением объективного состояния, декомпенсацией цирроза (класс C по Child-Pugh). Но при выявлении малой опухоли (солитарной размером <5 см или не более 3 узлов размером <3 см).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЦК

ГЦК представляет собой сложное заболевание, развивающееся под воздействием множества факторов. К числу известных или предполагаемых причин, способствующих возникновению ГЦК, относятся инфекция вирусами гепатита В, С и D, неалкогольный стеатогепатит, гемохроматоз, чрезмерное употребление алкоголя, первичный билиарный цирроз, дефицит α -1-анти трипсина, болезнь Вильсона-Коновалова, а также воздействие различных канцерогенов, таких как афлатоксины, торотрост, поливинилхлорид и четыреххлористый углерод [121,94]. Несмотря на многообразие этиологических факторов основную роль отводят воспалению, связанному с хроническими вирусными гепатитами и жировой болезнью печени [173].

Вирусный гепатит В (HBV)

HBV входит в десятку основных причин смертности от инфекционных заболеваний во всем мире [161]. Ежегодная смертность от хронической HBV-инфекции, составляет более 1,3 миллиона человек, что сопоставимо с показателями вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и туберкулеза [14]. Хроническая HBV инфекция отличается разнообразием клинических симптомов, развитием ЦП и ГЦК, потере трудоспособности, инвалидизации и смерти [10]. Фактическая распространенность хронического HBV в мире не известна, так как заболевание протекает бессимптомно в течение многих лет, прежде чем возникают осложнения хронической инфекции. Моделирование,

проведенное Сотрудниками Обсерватории Polaris показывает, что 292 миллиона человек во всем мире имеют хроническую инфекцию HBV [192, 211]. HBV является ключевым фактором, способствующим развитию гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и представляет собой одну из наиболее распространенных форм рака в регионах с высокой эндемичностью HBV [118, 271]. Введение программ вакцинации против HBV у новорожденных значительно снизило частоту и распространенность этой инфекции в регионах с высокой эндемичностью, что оказало значительное влияние на заболеваемость печеночных заболеваний, особенно ГЦК [37, 172]. Введение программ вакцинации против HBV у новорожденных значительно снизило частоту и распространенность этой инфекции в регионах с высокой эндемичностью, что оказало значительное влияние на заболеваемость печеночных заболеваний, особенно ГЦК [37, 172]. Несмотря на то, что распространенность HBV инфекции в мире уменьшается, абсолютное число инфицированных людей продолжает расти в результате глобального роста населения [192]. Хронический HBV обычно протекает бессимптомно до возникновения прогрессирующего заболевания печени, что приводит к тому, что примерно 80% инфицированных пациентов не осведомлены о своей инфекции и сопутствующем заболевании печени [182]. Хронический HBV является основной причиной цирроза печени и ГЦК, при по проведенным прогнозам в период с 2016 по 2040 год число смертей от ГЦК, связанных с HBV, увеличится вдвое [13, 262]. Современные противовирусные препараты играют ключевую роль в достижении длительного подавления репликации HBV. Это не только предотвращает прогрессирование заболевания печени, но и значительно снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и уменьшает смертность, связанную с этим заболеванием [78, 239]. Тем не менее, вызывает тревогу тот факт, что в 2019 году во всем мире только 2,2% (6,6 миллиона) пациентов с ХГВ получали лечение. 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. [235]. ГЦК, обусловленная инфекцией гепатитом HBV, демонстрирует значительную вариацию в распространении в зависимости от географического региона. В США ГЦК, связанная с HBV, составляет менее 20% от общего числа случаев, в то время как в Китае и на Дальнем Востоке этот показатель может достигать 65%. В Европе уровень риска варьируется: на западе и севере он составляет 18%, тогда как на востоке и юге континента риск значительно выше, достигая 51% [47]. В настоящее время хроническая HBV инфекция является причиной примерно половины всех наблюдаемых случаев ГЦК [81, 161, 247]. Крупное исследование, опубликованное Chen CJ et al. оценили риск развития ГЦК у 3653 пациентов с положительным результатом на HBV и отрицательным результатом на антитела к гепатиту С. Авторы пришли к выводу, что зарегистрированные уровни ДНК HBV в сыворотке выше или равные 10 000 копий/мл являются значимым предиктором риска развития ГЦК, независимо от уровня антигена гепатита В и цирроза печени [54]. Было подсчитано, что ГЦК встречается в 10-25 раз чаще у пациентов с HBV по сравнению с неинфицированными лицами [151]. ГЦК, ассоциированная с HBV, в значительной степени преобладает среди мужчин. В 2015 году было зарегистрировано 203 тысячи новых случаев у мужчин по сравнению с 70 тысячами у женщин, что указывает на соотношение мужчин и женщин приблизительно 3 к 1. Эта форма рака также является причиной одной трети всех случаев смерти, связанных с ГЦК [17]. В дополнение к эпидемиологическим факторам, значительная разница в заболеваемости между двумя полами также определяется различными гормональными механизмами. Андрогены стимулируют репликацию и транскрипцию вируса у мужчин, вызывая более высокую вирусную нагрузку, что связано с повышенным риском возникновения ГЦК [56]. Гендерное неравенство в риске развития ГЦК, при котором отмечается более редкое возникновение этого заболевания у женщин, может быть связано с воздействием эстрогенов. Эти гормоны действуют через сложные механизмы, включающие ядерный фактор гепатоцитов-4α и передачу сигналов интерлейкина-6. Эстрогены, по-

видимому, действуют как протекторы в отношении развития ГЦК [257]. Потребление алкоголя играет синергетическую роль, причем более чем в 2 раза повышая канцерогенный риск HBV [39]. Курение табака также связано с повышенным риском ГЦК у пациентов с ЦП, связанным с HBV [151]. Пациенты с HBV-ассоциированной ГЦК имеют более молодой возраст при сравнении с ГЦК, связанной с алкоголем, неалкогольным стеатогепатитом и вирусным гепатитом С (HCV) [205]. Афлотоксин способствует повышенному риску ГЦК на фоне HBV [281].

HBV относится к канцерогенным вирусам. В проведенном Chen et al исследовании было продемонстрировано, что риск развития ГЦК повышается с повышением уровня ДНК HBV. Исследование включало в себя 3653 человека с положительным HBsAg. Период наблюдения длился в среднем 11,4 года. После поправок на другие факторы было выявлено, что лица со стойким повышением уровня ДНК HBV имели высокий риск ГЦК, особенно при уровне выше 10 000 копий/мл. [54]. Гепатокарциногенез, вызванный хронической инфекцией HBV, представляет собой многоэтапный процесс, предполагающий перестройку внутриклеточной ДНК, приводящую к воспалению гепатоцитов, сопровождающемуся повышенной скоростью пролиферации [149]. Инсерция в основном происходит внутри промотора TERT, что, в свою очередь, способствует гиперэкспрессии теломеразы. Активация последней снижает эрозию хромосом, которая в норме возникает при естественном старении клеток. В результате этого клетки, защищенные от старения, трансформируются [175]. Кроме того, при HBV, активируются такие мощные онкогены, как CCNA2 и CCNE1, вызывая репликативный стресс и сложные перестройки генома клеток [30].

После интеграции вирусной ДНК в геном хозяина теломеразная обратная транскриптаза изменяется, и многие гены, участвующие в злокачественном процессе, подвергаются различным инсерционным мутациям [238]. Если воспалительный процесс продолжает воздействовать на гепатоциты, печень реагирует на повреждение некрозом пораженных участков с последующей

компенсаторной регенерацией и развитием фиброза. Эти изменения в архитектуре печени могут приводить к ЦП) что сопровождается значительными нарушениями в её структуре и функции [94]. Недавние исследования повышают важность белка HBV X, предполагая, что пути, подобные p38MAPK и PI-3 K/AKT, используются для увеличения инвазивного потенциала инфекции HBV [63,258]. Связь инфекции HBV с HCV или HVD или с повышенным потреблением алкоголя или потреблением афлатоксина увеличивает канцерогенный риск HBV [224].

Генотип С HBV имеет более высокий риск развития ГЦК. Применение противовирусной терапии, вакцинации и длительное персистирование HBV в человеческой популяции привели к мутациям. Мутации, обнаруживаемые в областях preCore и preS/S HBV, имеют значительное влияние на развитие заболевания. Генотип С связан с повышенным риском развития цирроза печени. В то же время, другие исследования показали, что генотип В предрасполагает к развитию ГЦК у пациентов, у которых цирроз печени ещё не развился [126]. Высокая вирусная нагрузка в сочетании с серопозитивностью по HBeAg повышают риск ГЦК. Исследование, охватывающее 3653 пациента с инфекцией HBV, продемонстрировало пропорциональное увеличение риска развития ЦП и ГЦК при повышенной вирусной нагрузке, даже после корректировки на такие факторы, как пол, возраст, курение и злоупотребление алкоголем [57]. Особенно заметно возрастает риск ГЦК в случае обнаружения двойной мутации T1762/A1764 в генотипах В и С HBV [139,285].

Наличие ЦП 30-кратно повышает риск развития ГЦК по сравнению с пациентами, не имеющими ЦП [236]. 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 [61]. Дополнительным фактором, связанным с повышенным риском развития ГЦК, является длительность заболевания [266]. 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 [176]. 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 [151]. 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%) [226]. 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 интеграция вируса в геном хозяина происходит, как правило, случайным образом, каждый случай, когда интеграция происходит в специфических локусах, близких к генам, регулирующим клеточный цикл или механизмы выживания клеток, может приводить к клонированию и экспансии клеток [266]. Этот процесс также способствует постоянной экспрессии вирусных онкогенных белков, таких как полипептиды HBx или preS/S, которые со временем могут вызывать изменения в контроле транскрипции и пролиферации клеток. Наблюдаемая частота интеграции в опухолевой ткани по сравнению с соседними участками печени (86,4% против 30,7%) подчеркивает центральную роль, которую играют вирусная интеграция и её последствия в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [127].

Вирусный гепатит D (HDV)

HDV - это дефектный РНК-вирус, которому в качестве вспомогательного вируса требуется HBV, в связи с чем, его распространение напрямую зависит

от распространенности последнего [12]. Регионы по распространенности HDV инфекции среди пациентов с HBV делятся на 4 зоны: зоны высокой эндемичности, при которой частота антител к HDV более 60%; зоны средней эндемичности - 30-60%; зоны низкой эндемичности - 10 -30%; зоны очень низкой эндемичности менее 10% [242]. Из 3694 пациентов, состоящих на диспансерном учете в гепатологическом центре НИИ вирусологии Республики Узбекистан с диагнозом цирроз печени, обусловленным инфекцией HBV, у 80,7% были обнаружены антитела к HDV [131]. HDV является крайне патогенным и суперинфекция этим вирусом приводит к хронической инфекции более чем в 90% случаев [87]. При коинфекции HBV и HDV вероятность развития цирроза печени увеличивается в три раза по сравнению с моноинфекцией HBV. Коинфекция с HDV связана с более тяжёлым течением заболевания печени и неблагоприятным прогнозом [38, 209, 227]. Суперинфекция HDV при хронической инфекции HBV ассоциируется с более опасной формой заболевания печени, усугубляющей ранее существовавшее повреждение и приводящей к более быстрому прогрессированию цирроза в 70-80% случаев. ЦП, связанный с HDV, обычно является агрессивным заболеванием со средним временем до декомпенсации менее 2 лет и средней выживаемостью менее 5 лет [11]. Риск ГЦК при коинфекции HBV+HDV увеличивается в 3,2 раза, по сравнению с моноинфекцией [143]. Существуют данные о том, что риск развития ГЦК без ЦП выше при ко-инфекции HBV+HDV, что указывает на прямой онкогенный эффект HDV [227]. В исследовании, проведенном в Японии в 2009 году, было установлено, что стойкая HDV способствует развитию ГЦК с ежегодной скоростью 2,8% и служит предиктором смертности, связанной с поражением печени [12, 200]. В рамках другого ретроспективного анализа, охватившего 962 пациента с инфекцией HBV, было обнаружено, что частота ГЦК была сопоставимой у пациентов с инфекцией HDV и у тех, кто был лишен этой инфекции [67]. У пациентов, имеющих коинфекцию HBV и HDV, а также активное воспаление печени, ГЦК развивается в более молодом возрасте по

сравнению с пациентами, инфицированными только HBV [12]. Считается, что патогенные эффекты инфекции HDV обусловлены цитопатогенными свойствами, ассоциированными с репликацией вируса [15]. Исследования показали, что высокие уровни антигенов и вирусной РНК приводят к нарушениям клеточного цикла в течение двух дней и гибели гепатоцитов в течение шести дней [50]. 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 [11]. Кроме того, Wedemeyer и Manns 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 [260]. Нарушение метаболизма таким образом, может способствовать развитию ГЦК [104].

Вирусный гепатит С (HCV)

HCV является крупной медико-социальной проблемой. По данным ВОЗ, 3% населения земного шара инфицировано HCV и порядка 170 млн. человек страдают хронической HCV инфекцией [3]. У 75-85% лиц, HCV-инфекция переходит в хронический гепатит. Частота хронизации зависит от возрастного диапазона, половой и расовой принадлежности, генотипа HCV и иммунного статуса [7]. 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 [17]. Широкий систематический анализ, охвативший данные 260 исследований из 50 стран и включивший 119 тысяч

случаев, показал, что в большинстве стран Европы и Америки преобладают случаи гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), обусловленные инфекцией HCV. 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 [70]. 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 ЦП, канцерогенез может играть первостепенную роль в развитии ГЦК [87]. У пациентов с ЦП, вызванным HCV, ежегодная частота возникновения ГЦК составляет от 3% до 7% [85, 191]. По сравнению с ГЦК в исходе HBV инфекции, ГЦК в исходе HCV инфекции, имеет тенденцию развиваться в более поздней фазе заболевания печени [197]. Развитие ГЦК, обусловленной HCV является поэтапным процессом, длящимся от 20 до 40 лет [24]. Частота ГЦК значительно выше среди лиц, старше 60 лет, что объясняется прогрессированием фиброза, связанным с продолжительностью заболевания [81]. Вирус гепатита С (HCV) не обладает способностью интегрировать свой геном в геном клетки-хозяина и требует постоянного процесса репликации для поддержания хронической инфекции [28]. Таким образом, онкогенный потенциал HCV является в основном непрямым и опосредованным развитием значительного фиброза печени. Инфекция HCV вызывает хроническое воспалительное состояние, которое приводит к некрозу гепатоцитов, а также к выработке и накоплению коллагена. Эти процессы в конечном итоге приводят к изменению структуры паренхимы печени. Увеличение частоты образования гепатоцитов вследствие непрерывных процессов гибели и

восстановления клеток. прогрессирование фиброза также увеличивает вероятность возникновения генетических изменений, накопление которых способствует образованию и пролиферации клеточных клонов, играющих роль в развитии ГЦК [136]. Кроме того, апоптоз гепатоцитов может усиливать фиброгенный сигнал, стимулируя тем самым активацию звездчатых клеток и вызывая прогрессирование фиброза печени в направлении ЦП, который является предзлокачественным состоянием [100]. HCV инфекция также способна модифицировать внутриклеточные сигнальные пути трансформации фактора роста бета, тем самым, ускоряя прогрессирование повреждения печени и повышая риск развития ГЦК [167]. Вызванные вирусом иммунные изменения также могут помочь создать идеальную среду для развития ГЦК. В действительности, HCV способен ингибировать выработку интерферона типа 1 и изменять иммунный ответ как Т-клеток CD8+, так и естественных киллеров [115]. Таким образом, иммунные изменения, вызванные вирусными гепатитами способствуют сохранению хронического воспалительного заболевания печени, которое обеспечивает плодородную почву для злокачественной дегенерации [193].

В проведенном нами исследовании представлены данные 121 пациента с ГЦК. Все пациенты были разделены на три группы: первая группа включала пациентов с ГЦК, как исходом инфекции HBV, вторая группа — пациентов с ГЦК в результате инфекции HCV, и третья группа — пациентов с ГЦК не вирусной этиологии. При анализе частоты встречаемости ГЦК по этиологическому признаку было установлено, что заболевание достоверно чаще встречалось в группах с ГЦК на фоне HBV и HCV инфекций, по сравнению с группой пациентов с ГЦК не вирусной этиологии, где частота была значительно ниже ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) (рис. 2).

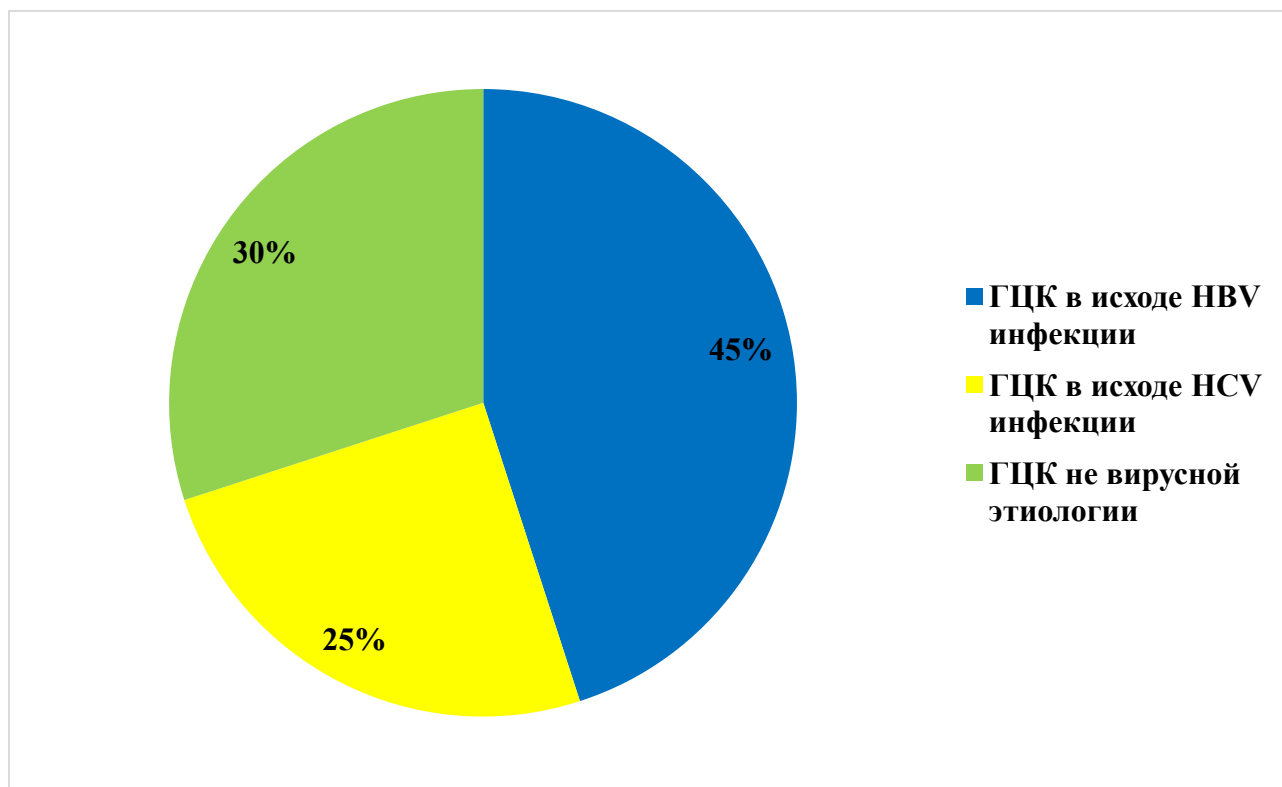


Рис. 2. Распределение пациентов по этиологическому признаку

При анализе частоты встречаемости ГЦК по половому признаку, ГЦК чаще встречалась у мужчин (65,3%), чем у женщин (34,7%). При этом число мужчин преобладало в группах с ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции, а в группе пациентов с ГЦК не вирусной этиологии числовое преимущество составили женщины ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) (рис. 3).

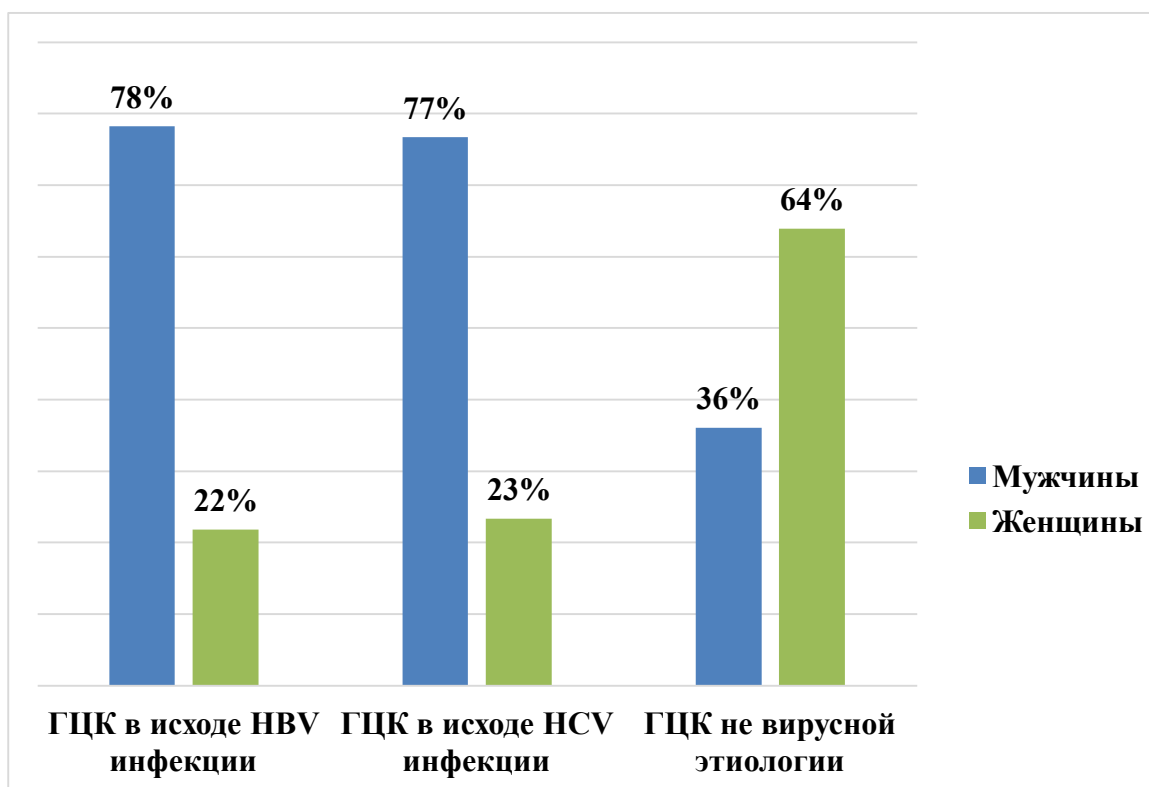


Рис. 3. Распределение пациентов по половому признаку

При анализе возрастного состава 41,8% обследованных составили пациенты старше 55 лет (рис. 4).

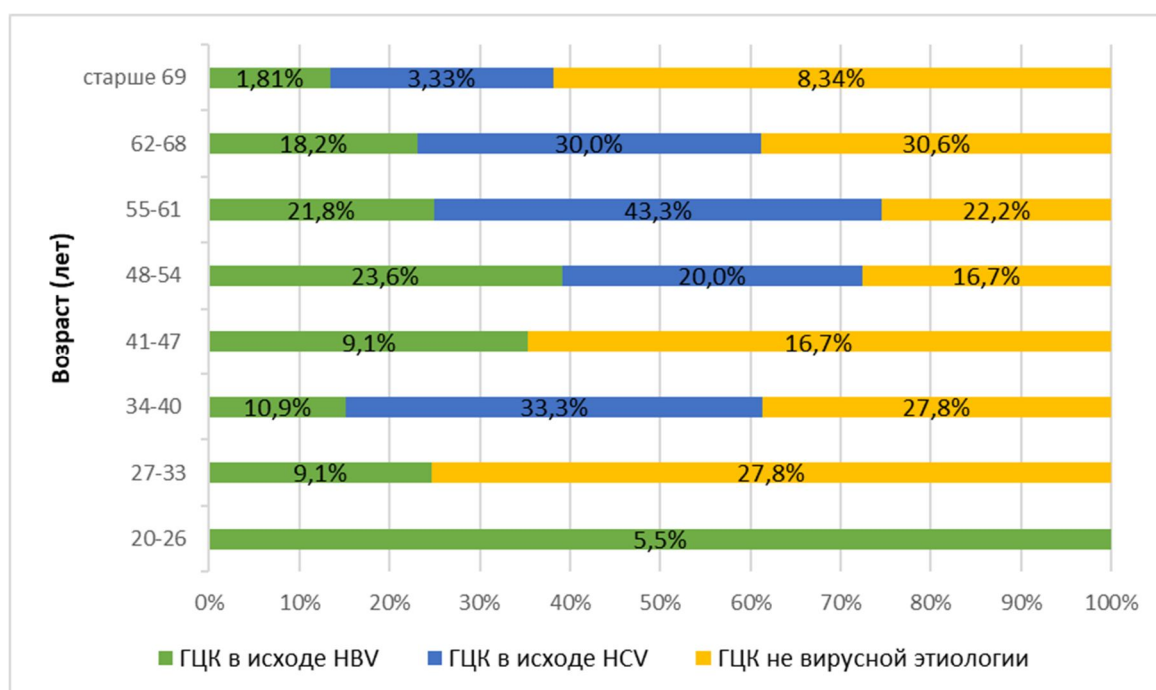


Рис. 4. Возрастной состав обследованных пациентов

В группе с ГЦК на фоне инфекции HBV 58,2% случаев наблюдалось у пациентов в возрасте от 20 до 54 лет, тогда как пациенты старше 55 лет составили 41,8%. В группе с ГЦК на фоне инфекции HCV случаи заболевания практически не фиксировались у пациентов младше 55 лет; 43,3% случаев наблюдались у пациентов в возрасте 55-61 год, а 33,3% случаев приходились на пациентов старше 61 года. В группе с ГЦК не вирусной этиологии в основном встречались пациенты старше 55 лет (61,1%). Таким образом, установлено, что ГЦК, развивающаяся на фоне HBV инфекции, проявляется в более раннем возрасте по сравнению с пациентами, у которых наблюдается ГЦК вследствие HCV инфекции или ГЦК не вирусной этиологии ($p < 0,005$ и $p < 0,02$ соответственно).

Хроническое воспаление гепатоцитов

Развитие ГЦК в 90 % случаев обусловлено длительным воспалением. В развитии ГЦК основная роль принадлежит иммунному микроокружению. Иммунный ответ с одной стороны может выступать в качестве триггера гепатоканцерогенеза и обуславливать агрессивность опухолевого процесса [208, 279]. С другой стороны, иммунный ответ может тормозить прогрессирование ГЦК. В хронически воспаленной печеночной ткани макрофаги, звездчатые клетки, эндотелиальные клетки, лимфоциты, взаимодействуют с гепатоцитами [198].

Существуют два основных механизма развития ГЦК, опосредованное иммунными клетками — это секреция цитокинов и факторы роста. Они способствуют пролиферации, защищают опухолевые клетки от апоптоза и подавляют противоопухолевую способность лимфоцитов. NF- κ B и JAK-STAT являются основными сигнальными путями воспаления, участвующими в развитии ГЦК. Главная противоопухолевая роль иммунной системы осуществляется через иммунный надзор и уничтожение предраковых или перерожденных злокачественных гепатоцитов. Важно понимать, что в печени

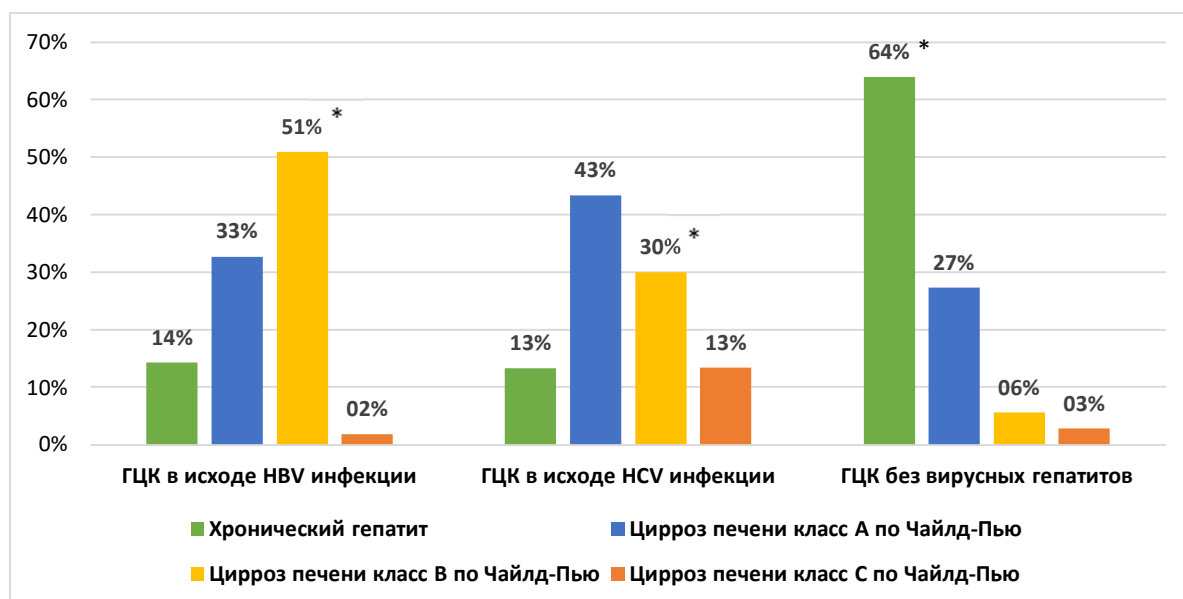
находится большое количество иммунных клеток, обуславливающий способность печени противостоять воспалительным процессам, исходящим из кишечника. Уникальность иммунной системы печени, обуславливает тонкую грань между онкопроцессом и иммунной системой печени [120].

Цирроз печени и ГЦК

Особого внимания заслуживают вопросы развития ГЦК на фоне цирротически измененной ткани печени. Клетками печени, реагирующими на хроническое повреждение, являются звездчатые клетки, которые синтезируют коллаген и факторы роста, вызывая миграции эндотелиальных клеток, фиброз и ангиогенез [107, 241].

Дальнейшее нарушение архитектоники печеночной ткани и сосудистые нарушения приводят к циррозу и портальной гипертензии. Это в свою очередь запускает каскад секретирования хемокинов, препятствующие естественному старению клеток печени и нарушению иммуноопосредованного подавления опухолевого процесса [124]. Кроме того, иммунная система оказывает существенное влияние на развитие ГЦК. Ряд исследований выявил в цирротической ткани сигнатуры генов, имеющих прямую корреляцию с риском развития ГЦК и общей выживаемостью [43, 108]. Иммунодепрессанты, усиливающие передачу сигналов TGF- β , истощение Т-клеток, гиперэкспрессию CTLA4, TIGIT, LAG3, способствовали увеличению риска развития ГЦК в 3 раза через 5 и 10 лет [171].

В процессе нашего исследования было установлено, что ГЦК на фоне хронического гепатита достоверно чаще встречается в группе с ГЦК не вирусной этиологии по сравнению с группами, где ГЦК развивается вследствие инфекций вирусов гепатита В и С ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, ЦП класса В по Чайлд-Пью наблюдался статистически чаще в группах с ГЦК на фоне HBV и HCV инфекций по сравнению с группой пациентов с ГЦК не вирусной этиологии ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) (Рис. 5).



* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Рис. 5. ГЦК на фоне ЦП и хронического гепатита в исследуемых группах

Канцерогены и ГЦК

Химические канцерогены также могут выступать в роли этиологического фактора развития ГЦК [71]. Воздействие веществ, таких как афлатоксин, винилхлорид, мышьяк, а также табачный дым, может вызывать канцерогенные эффекты как изолированно, так и в комбинации с вирусными гепатитами. Эти агенты способствуют генотоксическим повреждениям, которые приводят к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [283].

Афлатоксин, продуцируется грибом *Aspergillus* и представляет собой канцерогено, обладающий мощным гепатотоксическим эффектом. Установлено, что он развивается в основном на таких продуктах, как зерно, арахис, кукуруза, соевые бобы. Этот микотоксин вызывает мутацию в гене-супрессоре опухоли p53, тем самым стимулируя беспрепятственный рост клеток печени, в результате которого развивается ГЦК [101].

4-аминобифенил и полициклические ароматические углеводороды, содержащиеся в табачном дыме, также обладают гепатотоксичностью [204].

Кроме того, ряд исследований показал, что воздействие на человека кадмия, свинца, никеля, мышьяка, толуола, диоксина, ксилола, винилхлорида и дихлордифенилтрихлорэтана, способствует индукции окислительного стресса, укорочения теломера, что в свою очередь ведет к развитию ГЦК [71].

Метаболический синдром и ГЦК

Один из компонентов метаболического синдрома - сахарный диабет - является этиологической причиной развития до 7% случаев ГЦК на глобальном уровне [26, 237]. Мета-анализ продемонстрировал, что риск развития ГЦК у пациентов с сахарным диабетом в 2-3 раза выше, по сравнению с контрольной группой [82]. Гипергликемия, гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, активация инсулиноподобного фактора роста являются патогенетическими факторами ГЦК [219, 237].

Жировая болезнь печени и ГЦК

В последнее время отмечается тенденция увеличения доли жировой болезни печени в развитии ГЦК [189]. Это обусловлено, с одной стороны, успехами в применении противовирусной терапии в отношении хронических вирусных гепатитов и, соответственно, снижением количества ГЦК, обусловленных вирусами [65]. С другой стороны, увеличение потребления нездоровой пищи в сочетании с ограничением или отсутствием физической активности способствует росту заболеваемости ГЦК, что связано с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной жировой болезни печени (АЖБП). [201]. Высококалорийная диета и алкоголь в синергии усиливают гепатоканцерогенез [276].

ГЦК, обусловленная неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)

НАЖБП связана с повышенным накоплением липидов в печенной ткани (стеатоз), который затем преобразуется в стеатогепатит затем в цирроз и ГЦК [173]. Это патологическое состояние не связано с повышенным потреблением

этанола, вирусными инфекциями или наследственными заболеваниями [111]. НАЖБП обусловлена метаболическими нарушениями, такими как ожирение, гипертоническая болезнь, дислипидемия, резистентность к инсулину, диабет 2 типа [156, 249].

Метаанализ, проведенный Younossi et al. продемонстрировал, что распространенность НАЖБП в мире достигает 25,24% [276]. НАЖБП больше распространен среди мужчин (42%), чем у женщин (24%), и имеет тенденцию к повышению с возрастом. На долю НАЖБП приходится 13% случаев развития ГЦК. До 80% пациентов с ГЦК, обусловленных данными патологиями, имеют цирроз печени. Однако, ГЦК может встречаться и при нецирротическом неалкогольном стеатогепатите [148].

Существует ряд факторов риска развития ГЦК, обусловленной НАЖБП, это ожирение, диабет, отложение железа, генетические факторы, микро-РНК, кишечная микробиота [103, 189]. Ожирение увеличивает риск развития ГЦК в 1,5–4 раза, способствуя развитию НАЖБП или оказывая прямой канцерогенный эффект [82]. Следует помнить о том, что несмотря на то, что большинство пациентов с НАЖБП страдают ожирением, в азиатских странах имеется также так называемая худощавая НАЖБП [18]. Масштабные популяционные когортные исследования сообщили, что сахарный диабет в 1,8–4 раза увеличивает риск развития ГЦК [181]. Исследование, проведенное Turati et al., продемонстрировало комбинированный эффект диабета и ожирения в развитии ГЦК на фоне НАЖБП [243]. Перегрузка гепатоцитов железом является ещё одним фактором риска развития ГЦК [130]. Генетические факторы, такие как вариант PNPLA3 I148M и вариант rs58542926 (E167K) в TM6SF2, также способствуют развитию ГЦК при НАЖБП [157]. Нарушение микрофлоры кишечника также является одним из факторов риска ГЦК, связанной с НАЖБП [62].

Процессы развития ГЦК, обусловленной НАЖБП, достаточно сложные. Отложение липидов в печеночной ткани, обусловленной питанием с повышенным содержанием углеводов и жиров, а также сниженной

физической активности способствуют развитию НАЖБП [111]. Стеатоз трансформируется в некровоспаления, вызывающие гепатокарциногенез в следствии множества одновременно действующих состояний: резистентность к инсулину, гиперинсулинемия, дислипидемия, перестройка жировой ткани, стресс окислительного/эндоплазматического ретикулума, нарушение иммунной системы, дисбактериоз микрофлоры кишечника. Эти изменения в комплексе с генетическими факторами активируют передачу сигналов онкогенного характера и запускают процесс образования ГЦК [144]. Инсулинорезистентность способствует повышенному высвобождению свободных жирных кислот и воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, лептин и резистин., а также снижением адипонектина [184]. Инсулинорезистентность вместе с гиперинсулинемией повышает количество инсулина и инсулиноподобного фактора роста, стимулятора роста, вызывающего пролиферацию гепатоцитов и ингибирование апоптоза [272].

Липотоксичность печени, вызванная резистентностью к инсулину приводит к разбалансировки энергетического обмена. Повышенное β -окисление свободных жирных кислот вызывает окислительный стресс в результате высвобождения активных форм кислорода, что в свою очередь приводит к митохондриальной дисфункции [147]. Имеется сильная связь между стрессом окислительного/эндоплазматического ретикулума и путями апоптоза вместе с воспалительными цитокинами, врожденными и адаптивными иммунными реакциями, способствующие трансформации НАСГ в ГЦК [144]. Окислительный стресс также способствует онкогенезу за счет активации аминоконцевой киназы 1, митоген-активируемой протеинкиназы, подавления гена-супрессора опухоли p53 и ядерного респираторного фактора 1 [267]. Таким образом, связь регуляции клеточного цикла гепатоцитов и энергетического баланса является основным механизмом развития ГЦК на фоне НАЖБП.

ГЦК, обусловленная алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП)

Чрезмерное потребление алкоголя вызывает повреждение печени, которое проявляется накоплением жира, воспалением и заменой гепатоцитов соединительной тканью. Эти изменения могут привести к развитию ЦП и последующему формированию ГЦК. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению распространенности AFLD, на которую приходится до 30% смертных случаев, обусловленных ГЦК [17]. Согласно рекомендациям по питанию в США, относительно безопасный уровень потребления алкоголя составляет две порции в день для мужчин и одну порцию в день для женщин. Одна порция алкоголя равна 12 унциям пива, 5 унциям вина или 1 унции крепких спиртных напитков, что соответствует 14 граммам чистого алкоголя. [276].

Гепатотоксический эффект от употребления алкоголя, зависит от пола, национальности, генетических факторов. Крупное, Becker et al. Провели крупное 12-летнее популяционное проспективное исследование, демонстрирующее, что женский пол более восприимчив к токсическому воздействию алкоголя, по сравнению с мужчинами, независимо от количества потребляемого алкоголя. Данное обстоятельство связано с относительно низкой активностью алкогольдегидрогеназы у женщин, с одной стороны, и тем, что эстрогены активируют Купферовские клетки, что увеличивает проницаемость кишечника и portalного эндотоксина, с другой. Эти процессы способствуют алкогольному повреждению печени. Полиморфизм генов, связанных с метаболизмом алкоголя и антиоксидантными ферментами, а также гены, отвечающие за кодирование цитокинов также имеют значение в развитии алкогольной болезни печени. Тем не менее, основная роль принадлежит количеству и виду употребляемого алкоголя, а также социально-экономическому статусу в развитии AFLD.

По данным Global status report on alcohol and health за 2018 год в мире более 2,3 миллиарда активно пьющих людей [<https://www.who.int/news->

[room/fact-sheets/detail/alcohol](#)]. Риск развития AFLD наблюдается у 75 миллионов людей. Важно учитывать, что злоупотребление алкоголем имеет синергетическое взаимодействие с такими факторами риска, как сахарный диабет и вирусные гепатиты.

Продукт окисления этанола-ацетальдегид представляет собой мощный канцероген, вызывая онкогенез. Этанол вызывает развитие стеатоза путем повышения ферментов липогенеза и подавления окисления жирных кислот. Кроме того, изменения в генах PNPLA3 и TM6SF2, а также микроРНК способствуют развитию стеатоза, фиброза и цирроза печени при AFLD [232]. Таким образом, алкоголь вызывает цирроз печени, а в дальнейшем и ГЦК путем влияния свободных форм кислорода, индукции хронического воспаления, активирования иммунного ответа, повышения проницаемости кишечника и изменения экспрессии генов.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

ГЦК часто протекает бессимптомно, и появление симптомов может сигнализировать о развитии тяжелого заболевания. При этом ГЦК часто диагностируется уже в стадии В или С. Следует отметить и тот факт, что у части пациентов с небольшими опухолями часто отмечается декомпенсированный ЦП [239].

Клинические признаки и симптомы ЦП, часто скрывают наличие ГЦК длительное время [29]. Гепатомегалия может быть следствием опухолевого образования. При ГЦК пальпируемый край печени чаще неровный, твердый, узловой консистенции. Гепатомегалия чаще встречается у пациентов без запущенного ЦП [145].

В 90-95% случаев ГЦК проявляется болью в правом подреберье, пальпируемым образованием и потерей веса. Другими симптомами, могут быть желтуха, энцефалопатия, асцит, кровотечение из варикозно-расширенных вен, диарея, паранеопластические симптомы и аномальные лабораторные показатели [29]. Частым проявлением начала ГЦК являются

боли в животе. Боль обычно слабая, локализуется в правом подреберье и может иррадиировать в правое плечо. У пациентов с темной кожей из Южной Африки боль в животе зафиксирована в 95% случаев. Для пациентов из Японии, Китая и Италии этот симптом проявляется в 46%, 51% и 38% случаев соответственно. Боль в животе более характерна для пациентов без ЦП и при наличии портального тромбоза. Портальная тромбофлебия выявляется в 14-44% случаев по результатам аутопсий пациентов с ГЦКй [29]. У пациентов без ЦП с ГЦК результаты физикального осмотра могут выявить вздутие живота, анорексию, гепатомегалию, истощение и боль в правом верхнем квадранте [52]. Фатальным осложнением ГЦК является разрыв опухоли, при котором пациент испытывает гипотензию, раздражение брюшины и сильные боли в животе [35].

Исследования показывают, что желтуха наблюдается у 28% пациентов с ГЦК, проживающих в Африке. В то же время, этот симптом встречается реже у пациентов из Китая, Японии и европейских стран. Желтуха может быть проявлением различных патологических процессов, связанных с ГЦК. Так она может быть следствием печеночной недостаточности, обусловленной крупной инфильтрацией опухолевым узлом цирротически измененной ткани печени или обострением гепатита, который может присутствовать при ГЦК. В некоторых случаях желтуха возникает вследствие обструкции желчевыводящих протоков опухолью. Клинические симптомы при этом схожи с классическим холестатическим синдромом. В таких ситуациях желтуха обычно сопровождается зудом, вызванным повышенным уровнем желчных кислот в крови, ахоличным стулом и потемнением мочи. Все вышеописанные проявления могут быть и при заболеваниях печени, обусловленных вирусными гепатитами или ЦП не вирусной этиологии [146].

Лихорадка неясного генеза может быть одним из проявлений ГЦК. Она может сопровождаться лейкоцитозом. Инструментальные методы исследования при повышении температуры необходимы для дифференциации

ГЦК от абсцесса печени. Лихорадка более характерна для пациентов с крупной ГЦК и без ЦП [29].

У пациентов с ГЦК иногда может развиваться паранеопластический синдром, который (за исключением эритроцитоза), как правило, связан с плохим прогнозом [129]. Паранеопластические синдромы встречаются у 19-44% больных ГЦК. По данным литературы, развитие паранеопластического синдрома более свойственно пациентам молодого возраста, с размерами ГЦК более 10 см и с тромбозом портальной вены. Повышенный уровень эритроцитов, кальция и сниженный уровень глюкозы относятся к наиболее характерным проявлением паранеопластического синдрома при ГЦК. Около 7% больных имеют два из вышеописанных синдромов, и только в 1% описаны случаи наличия всех симптомов одновременно [216]. Эритроцитоз при ГЦК, вероятно, обусловлен секрецией эритропоэтина опухолевыми клетками. Хотя у 23% пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой могут быть повышены уровни эритропоэтина в сыворотке, увеличение концентрации гемоглобина или объема эритроцитов встречается нечасто. В большинстве случаев пациенты страдают анемией, вызванной другими эффектами опухоли [213]. Гипогликемия нередко является паранеопластическим синдромом, вызванным ГЦК, и встречается примерно у 4,6-27% пациентов с поздней стадией ГЦК. Считается, что гипогликемия, которая обычно возникает при прогрессировании ГЦК, является следствием повышенных метаболических потребностей опухоли. Гипогликемия обычно легкая и не дает никаких симптомов. Однако может произойти более серьезное снижение уровня глюкозы в крови, обуславливающее сонливость и нарушение сознания. Менее 5% опухолей секретируют инсулиноподобный фактор роста-II, который может вызывать тяжелую, симптоматическую гипогликемию, в том числе и на ранних стадиях заболевания [213]. Эпизоды гипогликемии, вызванные запущенной стадией ГЦК, обычно происходят в последние недели перед смертью пациентов. В некоторых сообщениях гипогликемия также описывается как первое клиническое проявление ГЦК [112, 217].

Сообщается, что тромбоцитоз присутствует в 3% случаев ГЦК. Этот паранеопластический синдром, по-видимому, встречается у более молодых пациентов (<60 лет), он связан с наличием более крупной опухоли и тромбозом воротной вены, что представляет собой неблагоприятный прогностический фактор. Было описано, что тромбоцитоз связан с производством тромбопоэтина ГЦК. Сообщалось о случае ГЦК, связанном как с тромбоцитозом, так и с приобретенной болезнью фон Виллебранда [23, 53].

Нами было проведено исследование клинико-лабораторных данных 121 пациента с ГЦК. Все пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили 55 пациентов с ГЦК в исходе HBV инфекции, 2 группу - 30 пациентов с ГЦК в исходе HCV инфекции и 3 группу - 36 пациентов с ГЦК не вирусной этиологии.

При анализе частоты встречаемости ГЦК по половому признаку, ГЦК чаще встречалась у мужчин (65,3%), чем у женщин (34,7%). В группах с ГЦК, возникшей на фоне инфекций HBV и HCV, преобладали мужчины, тогда как в группе с ГЦК не вирусной этиологии преобладали женщины ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) (рис. 6).

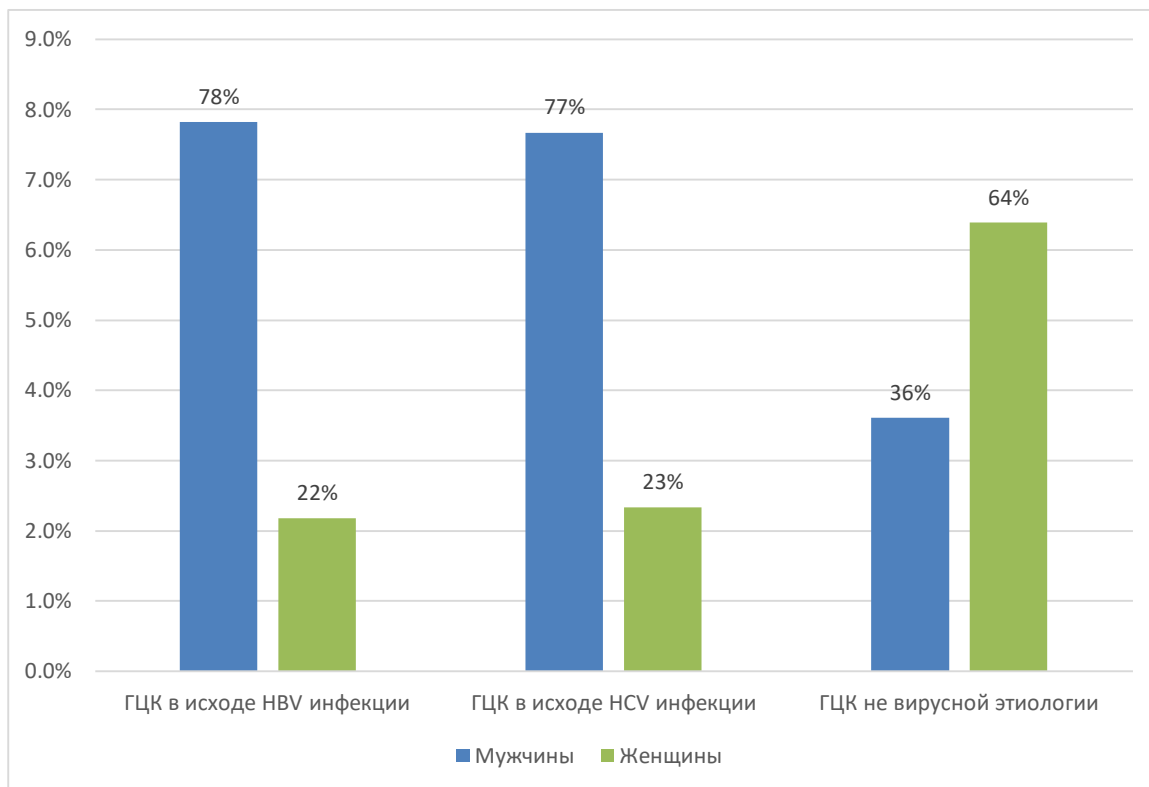


Рис. 6. Распределение пациентов по половому признаку

При анализе возрастного состава большая часть обследованных больных была в возрасте старше 55 лет (рис. 7).

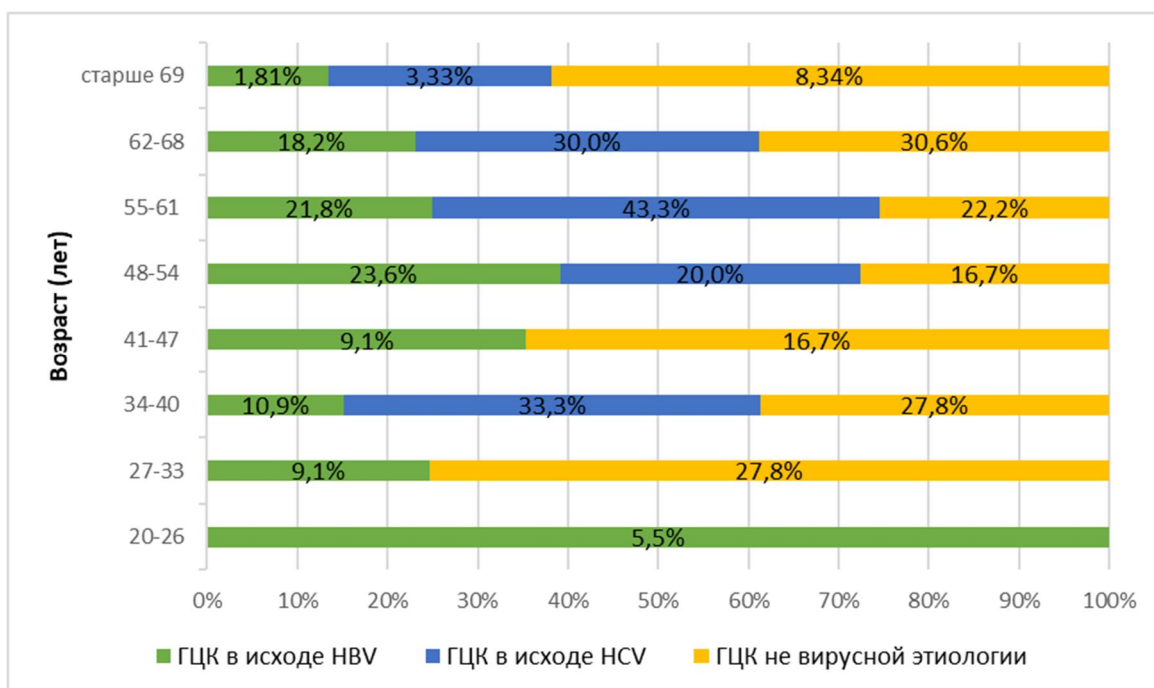


Рис. 7. Распределение обследованных пациентов по возрасту

В группе пациентов с ГЦК, связанной с инфекцией HBV, более половины случаев приходится на возрастной диапазон 20-54 года, в то время как пациенты старше 55 лет составляют 41,8%. UWR, обусловленная инфекцией HCV, практически не встречается у пациентов младше 55 лет, 43,3% случаев наблюдаются у пациентов в возрасте 55-61 года, и 33,3% пациентов старше 61 года. В группе с ГЦК не вирусной этиологии преобладают пациенты старше 55 лет (61,1%). Таким образом, установлено, что ГЦК в результате HBV инфекции развивается в более молодом возрасте по сравнению с пациентами, у которых заболевание вызвано HCV инфекцией или имеет не вирусную этиологию ($p<0,005$ и $p<0,02$ соответственно).

Были проанализированы жалобы в изучаемых группах, которые показали значимые различия по некоторым показателям. Наиболее часто при поступлении в стационар пациенты отмечали слабость, снижение аппетита и боль в правом подреберье (таб. 1).

Таблица 1

**Наиболее частые жалобы и симптомы, выявленные при
первичном осмотре**

Клинические признаки	ГЦК в исходе HBV инфекции (n=55)	ГЦК в исходе HCV инфекции (n=30)	ГЦК не вирусной этиологии (n=36)
Жалобы			
Слабость	87,27±1,25	83,31±1,66	58,33±1,27*
Снижение аппетита	87,27±1,25	80,0±1,63	55,6±1,24*
Тошнота	56,36±1,01	66,67±1,49	30,56±0,92*
Боль в правом подреберье	78,18±1,19	76,67±1,59	50,0±1,18*
Похудение	63,64±1,07	60±1,41	33,33±0,96*
Повышение температуры	69,09±1,12	63,33±1,45	41,67±1,07*
Симптомы			

Иктеричность кожи	40±0,85	26,7±0,94	19,44±0,73°
Иктеричность склер	47,27±0,92	43,33±1,2	25,0±0,83*
Увеличение печени	63,64±1,07	60,0±1,41	65,7±1,33
Болезненность печени	80,0±1,2	66,67±1,49	37,11±1,0*
Пальпируемое образование	14,55±0,51	16,67±0,74	5,7±0,39*
Увеличение селезенки	45,45±0,91	50,0±1,29	8,33±0,48*
Асцит при осмотре	16,36±0,55	23,33±0,88	2,9±0,28*

Примечание: * - различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группами с ГЦК, обусловленной HBV и HCV инфекции;

° - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с группой с ГЦК обусловленной HBV инфекцией.

Жалобы на общую слабость наблюдались значительно чаще у пациентов с ГЦК, развившейся вследствие инфекции HBV или HCV, по сравнению с пациентами, у которых заболевание возникло не вирусной этиологии ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, в группах с ГЦК, вызванной HBV и HCV, также чаще регистрировались жалобы на снижение аппетита по сравнению с группой пациентов с ГЦК не вирусной природы ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). В группах с ГЦК в исходе вирусных гепатитов жалобы на тошноту была значительно выше по сравнению с группой ГЦК не вирусной этиологии ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Жалобы на болевые ощущения в области правого подреберья были значительно более распространены среди пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне инфекций вирусами гепатита В и С, по сравнению с пациентами, у которых заболевание имеет не вирусную природу ($p < 0,001$ для обеих групп). Потеря массы тела также отмечалась чаще у пациентов с ГЦК вследствие HBV и HCV инфекций, чем у больных с ГЦК не вирусной этиологии ($p < 0,001$ для обеих групп). Кроме того, повышение температуры тела встречалось чаще у пациентов с ГЦК на фоне HBV и HCV инфекций, по сравнению с пациентами с не вирусной формой заболевания ($p < 0,001$ для обеих групп). Наиболее часто встречающимися симптомами при первичном

осмотре являлись иктеричность склер, увеличение и болезненность печени при пальпации, а также увеличение селезенки.

Статистический анализ показал, что желтуха кожи была значительно более частым симптомом у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой на фоне вирусной инфекции гепатита В по сравнению с пациентами с ГЦК вследствие инфекций вирусом гепатита С и не вирусной этиологии ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Кроме того, пожелтение склер также наблюдалась значительно чаще у пациентов с ГЦК в исходе HBV и HCV инфекций по сравнению с пациентами с ГЦК не вирусной природы ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Болезненность печени при пальпации достоверно чаще встречалась у пациентов с ГЦК в исходе вирусных гепатитов по сравнению с группой с ГЦК не вирусной этиологии ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Пальпируемое образование фиксировалось статистически чаще при ГЦК в исходе вирусных гепатитов, чем в группе с ГЦК не вирусной этиологии ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). Увеличение размеров селезенки при пальпации наблюдалось значительно чаще у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, развившейся на фоне инфекций вирусами гепатита В и С ($p < 0,001$ для обеих групп). Также асцит выявлялся значительно чаще у пациентов с ГЦК в результате инфекций вирусами гепатита В и С по сравнению с группой пациентов с ГЦК не вирусной этиологии ($p < 0,001$ для обеих групп).

Характеристика лабораторных показателей у пациентов с ГЦК

Анализ общеклинических показателей крови у пациентов не выявил значительных различий между сравниваемыми группами, за исключением уровней лимфоцитов и тромбоцитов (Таб. 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика данных общего анализа крови в
исследуемых группах**

Показатель	ГЦК в исходе HBV инфекции (n=55)	ГЦК в исходе HCV инфекции (n=30)	ГЦК не вирусной этиологии (n=36)
Гемоглобин	120,16±14,73	119,6 ±11,21	115,65±11,31
Эритроциты	5,21±1,09	4,55±1,04	4,61±1,1
Цветной показатель	0,86±0,07	0,87±0,08	0,85±0,07
Лейкоциты	10,82±3,97	9,41±3,95	9,02±3,17
Палочкоядерные нейтрофилы	5,92±2,97	7,1±2,32	6,03±3,13
Сегментоядерные нейтрофилы	72,15±7,14	70,1±9,85	71,91±6,15
Лимфоциты	19,74 ± 2,32	15,86 ± 2,44	28,6 ± 2,21*
Моноциты	3,18±1,23	3,86±1,67	3,26±1,24
Тромбоциты	196,54±26,66	185,63±17,82	272,88±23,14*
СОЭ	45,27±8,7	42,66±6,62	42,11±8,31

Примечание: * - различия статистически значимы по отношению к группе с ГЦК, обусловленной HBV и HCV инфекциями ($p < 0,05$).

Уровень лимфоцитов был существенно ниже в группах с ГЦК, развившейся на фоне вирусных гепатитов, по сравнению с группой пациентов с карциномой не вирусной этиологии ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Хотя уровень тромбоцитов в исследованных группах находился в пределах физиологической нормы, он был значительно выше в группе с ГЦК не вирусной этиологии по сравнению с группами с карциномой на фоне HBV и HCV инфекций ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно).

Данные биохимических показателей пациентов представлены в таблице

3.

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей биохимического анализа крови в исследуемых группах

Показатель	ГЦК в исходе HBV инфекции (n=55)	ГЦК в исходе HCV инфекции (n=30)	ГЦК не вирусной этиологии (n=36)
Общий билирубин	30,64±5,2	30,37 ±3,76	18,35 ±2,8*
Прямой билирубин	17,95±2,71	17,49 ±2,49	8,23 ±2,27*
Непрямой билирубин	14,7±3,96	13,14±2,22	10,28±2,76
АЛТ	98,01±17,17	91,42±19,62	29,17±10,44*
АСТ	116,14±28,69	89,43±22,96	65,62±18,29
Коэффициент де Ритиса	1,46±0,72	1,34±0,34	1,23±0,47
Общий белок	63,65±4,53	65,86±9,31	66,77±7,13
Альбумин	34,84±8,96	36,76±5,83	37,85±6,06
Глюкоза	4,32±0,87	4,24±0,99	4,89±0,89
Креатинин	76,71±13,31	71,87±12,6	37,72±10,35*
Мочевина	8,95±1,28	8,39±1,05	4,2±1,03*
Остаточный азот	4,92±2,29	2,92±1,45	2,26±0,89
Амилаза	97,71±63,33	119,23±59,78	88,81±54,92
ГГТП	126,8±65,31	122,33±72,4	135,44±94,07

Примечание: * - различия статистически значимы по отношению к группам с ГЦК , обусловленной HBV и HCV инфекциями (p < 0,05)

В группах с ГЦК на фоне HBV и HCV инфекций уровень общего билирубина был значительно выше по сравнению с группой, где карцинома имеет не вирусную этиологию (p<0,05 и p<0,05 соответственно), что в основном связано с повышением уровня прямой фракции (p<0,01 и p<0,01 соответственно). Повышение активности цитолитических ферментов

наблюдалось во всех трех группах. При этом уровень АЛТ был достоверно повышен в группах с карциномой, развившейся на фоне HBV и HCV инфекций, по сравнению с группой с карциномой не вирусной этиологии ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). В группах с карциномой на фоне вирусных гепатитов также наблюдались более высокие уровни креатинина ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно) и мочевины ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно) по сравнению с группой пациентов с карциномой не вирусной этиологии.

В результате проведенного исследования было установлено, что ГЦК, развивающаяся на фоне HBV инфекции, значительно чаще наблюдается у мужчин. Это может быть связано с тем, что андрогены способствуют репликации и транскрипции HBV, что, в свою очередь, увеличивает вирусную нагрузку и риск развития карциномы [56]. Кроме того, мужчины склонны к более частому злоупотреблению алкоголем [151] и табакокурению [170], что также может способствовать повышению заболеваемости.

Более высокая частота случаев ГЦК на фоне HCV инфекции среди мужчин по сравнению с группой пациентов с ГЦК не вирусной этиологии может быть объяснена несколькими факторами. Женщины имеют большую вероятность спонтанного устранения вируса, а также у них наблюдается более медленное прогрессирование заболевания печени при инфицировании [25]. ГЦК не вирусной этиологии, как правило, встречается у пациентов старше 55 лет, где более половины случаев наблюдаются у женщин. Это связано с тем, что с возрастом у женщин уровень эстрогенов, которые подавляют гепатокарциногенез, снижается [25].

При анализе симптомов у пациентов с ГЦК, развившейся на фоне вирусных гепатитов, по сравнению с группой пациентов с ГЦК не вирусной этиологии, было установлено, что у групп с HBV и HCV инфекциями значительно чаще наблюдаются такие симптомы, как слабость, снижение аппетита, тошнота, боль в правом подреберье, похудение и повышение температуры.

При первичном осмотре у пациентов с ГЦК в результате вирусных гепатитов часто выявлялись признаки, такие как желтуха склер, болезненность при пальпации, спленомегалия и асцит. Кроме того, у больных с ГЦК, развившейся на фоне HBV инфекции, также значительно чаще фиксировалась желтушность кожных покровов. Это свидетельствует о большей активности патологического процесса в печени, обусловленной помимо опухолевого процесса, воздействием HBV и HCV инфекций.

У пациентов с ГЦК в исходе вирусных гепатитов уровень тромбоцитов был ниже, чем в группе пациентов с ГЦК не вирусной этиологии. Как известно, тромбоцитопения при ЦП связана с двумя основными путями: супрессией миелоцитов с одной стороны и образованием антител к тромбоцитам с другой [2]. Учитывая тот факт, что у пациентов с ГЦК в исходе вирусных гепатитов значительно чаще встречался ЦП по сравнению с группой с ГЦК не вирусной этиологии, можно сделать вывод, что тромбоцитопения обусловлена ЦП. В биохимическом анализе крови пациентов ГЦК, возникшей на фоне вирусных гепатитов, наблюдалось значительное увеличение уровня общего билирубина, преимущественно за счет прямой фракции. Это повышение связано с нарушениями в захвате, конъюгации и экскреции билирубина, а также с его регургитацией, что характерно для вирусных гепатитов [5]. Дополнительно отмечалось повышение уровня АЛТ, что объясняется цитолизом гепатоцитов [6].

Инструментальная диагностика ГЦК

ГЦК можно диагностировать с помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с усилением контраста, магнитно-резонансной томографии (МРТ) или ультразвукового исследования (УЗИ). Диагностика ГЦК может быть сложной и часто требует использования одного или нескольких методов визуализации. В идеале опухоли следует выявлять, когда они имеют размер ≤ 2 см, чтобы можно было выбрать варианты лечения ГЦК. Исторически, ГЦК часто диагностировалась на поздних стадиях из-за отсутствия симптомов и нежелания многих врачей первичной медицинской помощи обеспечивать наблюдение за пациентами высокого риска [22, 125, 215]. В результате у многих пациентов имеется неизлечимое заболевание на момент выявления ГЦК. Тем не менее, наблюдается обнадеживающая тенденция, заключающаяся в том, что у пациентов, диагностированных после 2006 года, чаще встречаются локализованные заболевания и повышенная выживаемость [177].

Любое опухолевое образование на фоне цирротически измененной печеночной ткани, следует рассматривать как онкопроцесс и подтверждать другими методами диагностики. Низкая чувствительность УЗИ может быть связана с тем, что очаговые образования на фоне ЦП довольно трудно визуализируются, особенно, если присутствует узловая регенерация или опухоль имеет малый размер [217]. Кроме того, ГЦК может быть разной экзогенной структуры, при этом узлы ГЦК могут быть похожи на узлы регенерации при ЦП или на гемангиому. Использование контрастных веществ повышает диагностическую ценность УЗИ, снижая необходимость МСКТ или МРТ и биопсии печени. Тем не менее, чувствительность данного метода при ГЦК малых размеров соответствует УЗИ-исследованию без контрастирования. В связи с чем в странах Европы и в Америке УЗИ с контрастированием для диагностики ГЦК не применяется [195, 221, 222]. УЗИ с контрастным веществом используется только к образованиям, которые визуализируются на УЗИ без введения контраста. Кроме того, УЗИ с

контрастированием не позволяет точно охарактеризовать различные образования в печеночной ткани [74].

Таким образом, УЗИ представляет собой не требующий инвазии, относительно дешевый, доступный в большинстве медицинских учреждений, комфортный для больного метод, характеризующийся отсутствием ионизирующего облучения. Тем не менее, УЗИ обладает относительно низкой чувствительностью при диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что можно объяснить изменениями в паренхиме печени, обусловленными стеатоз, ЦП и другими факторами, а также глубиной расположения опухоли, эхогенными характеристиками опухолевого узла и уровнем квалификации специалиста, проводящего исследование. По данным мировой литературы, чувствительность и специфичность УЗИ зависят от размеров и расположения ГЦК. Опухоль до 1,0 см визуализируется в 36,4% случаев, а ГЦК более 2,0 см обнаруживается в 78,5% случаев [138, 207]. Чувствительность УЗИ при использовании для скрининга находится на уровне 58%-89%, а специфичность может достигать до 90%. В ходе крупного проспективного рандомизированного исследования, целью которого было определить эффективность мониторинга у больных хроническим HBV без цирроза, установлено, что периодическое наблюдение с интервалом в 6 месяцев, включая УЗИ и измерение уровня АФП, приводит к снижению смертности от опухолей на 37% [85, 163]. Тем не менее, важно отметить, что ГЦК, которая вырабатывает АФП, выявляется не у всех пациентов: в 80% случаев и только 10-20% из них можно обнаружить на ранних стадиях заболевания благодаря повышенному уровню АФП [250].

Согласно рекомендациям AASLD и EASL, для надежной лучевой диагностики ГЦК рекомендуется применение 4-фазную МСКТ или МРТ с внутривенным введением контрастного вещества [44, 85]. Диагностическая чувствительность МСКТ в отношении ГЦК находится на уровне 65%, а специфичность составляет 96%. При образованиях <2 см чувствительность снижается до 40% [174]. Кровоснабжение печени обеспечивается в основном

портальной веной - 80% и только 20 % приходится на печёночную артерию. При этом кровь в ГЦК поступает из печеночной артерии, что отражается на МСКТ [263]. МСКТ с применением контрастного вещества последовательно демонстрирует перфузию печеночной ткани. Строение сосудов и скорость тока крови в нормальной печеночной ткани и ГЦК позволяет выявить диагностически значимые различия [11]. Периодическое использование МСКТ в качестве метода скрининга ГЦК ставится под сомнение из-за накопительного эффекта рентгеновского облучения. При патологиях в гепаторенальной системе применение контрастных веществ на основе йода может привести к ухудшению функции почек [42, 83].

Диагностическая чувствительность МРТ в отношении ГЦК находится в пределах 72% в то время, как специфичность доходит до 87% [174]. Усиление рисунка ГЦК в артериальную фазу связано с образованием новых сосудов в опухоли. В очаге поражения интенсивность опухолевого узла превышает интенсивность печёночной паренхимы. Чувствительность усиления рисунка в артериальную фазу на МРТ для диагностики ГЦК составляет 65-98%, а специфичность колеблется в диапазоне 62-97%. Вымывание характеризуется уменьшением выраженности усиления ГЦК в период ранней и поздней фазы и снижением интенсивности в очаге по сравнению с окружающей тканью печени. Чувствительность эффекта вымывания для диагностики ГЦК составляет 50-79%, а специфичность достигает 62-100%. При ГЦК на МРТ можно также определить капсулу, которая может быть истинной или образованной сжатой печеночной тканью. Чувствительность визуализации капсулы ГЦК на МРТ составляет 42-64%, а специфичность 89-96% [228]. Для диагностики ГЦК неинвазивными методами необходим ряд критериев, количество которых снижается пропорционально увеличению размеров образования. Таким образом, для опухолевого узла диаметром до 5 см требуется наличие усиления изображения в позднюю артериальную фазу, эффект вымывания, наличие капсулы или псевдокапсулы, либо рост более 50% в течение 6 месяцев. Для опухолей размером более 5 см, усиление

изображения в позднюю фазу, эффект вымывания или наличие капсулы могут быть достаточными для диагностики ГЦК на МРТ.

AASLD и EASL рекомендуют в случае, если диагноз ГЦК методами визуализации сомнителен, проводить биопсию печени [274]. Пациенты с ЦП, у которых результаты МСКТ или МРТ по поводу ГЦК вызывают сомнения, должны пройти биопсию. Это необходимо для предотвращения риска неверного диагноза, который может привести к ошибочному выбору лечения, такому как трансплантация или химиотерапия. Риски, связанные с неправильным лечением, значительно превышают потенциальные осложнения от самой биопсии. «Золотым стандартом» ГЦК до сих пор является гистологическое или цитологическое заключение. При опухолевых образованиях небольшого размера ложноотрицательные ответы при УЗИ достигают 40%. Кроме того, ГЦК малого размера могут быть недоступными для УЗИ или МСКТ из-за их труднодоступной локализации [133]. Следует подчеркнуть и тот факт, что постановка диагноза ГЦК методами визуализации без биопсии у пациентов без ЦП не возможна. Это связано с тем, что гиперпластические узлы доброкачественного характера могут походить на ГЦК [165, 253]. Прицельная биопсия ГЦК проводится под контролем УЗИ. При ГЦК большого размера при проведении биопсии в 3% случаев возможны следующие осложнения: кровоизлияния в ткань печени или брюшную полость, посев клеток опухоли по ходу иглы. Эти осложнения, можно избежать при применении тонких игл, но даже при высоком уровне подготовки специалиста небольшой риск осложнений остается. Смертность при биопсии иглами большого диаметра составляет 0,15-0,19%, при тонкоигольной биопсии печени она низкая, всего 0,008% [64]. Тем не менее, если при выполнении биопсии был взят недостаточный по объему гистологический образец, может возникнуть необходимость в дополнительной биопсии. Это приведет к увеличению риска осложнений, связанных с проведением процедуры [220]. Отрицательный результат не

может точно исключить онкологический процесс, в связи с чем возникает необходимость проводить процедуру каждые 3-6 месяцев [284].

Распределение случаев ГЦК по классификации TNM у большинства пациентов приходилось на стадии III и IV. Тем не менее, различия в стадиях не достигли статистической значимости (рис. 8).

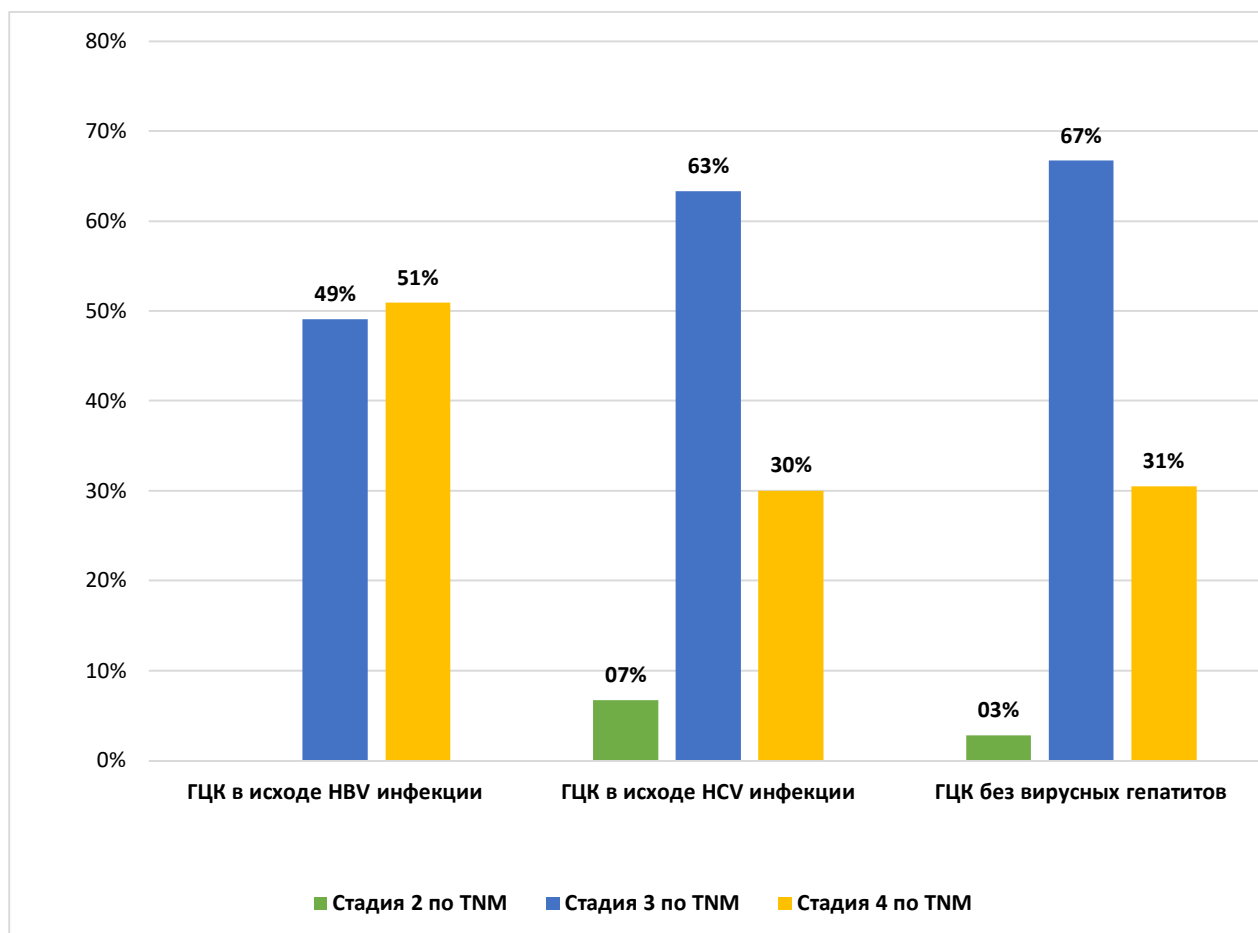


Рис. 8. Распределение пациентов по стадиям ГЦК в соответствии с международной классификацией по системе TNM

По классификации BCLC большинство пациентов были отнесены к стадиям В и С, при этом стадии 0 и А не были зарегистрированы ни в одном случае (рис. 9). При сравнении стадий по BCLC было выявлено, что у пациентов с ГЦК, вызванным HBV инфекцией, значительно чаще наблюдалась стадия С ($p<0,01$), тогда как у пациентов с ГЦК, связанным с

НСV инфекцией, чаще встречалась стадия В ($p<0,01$).

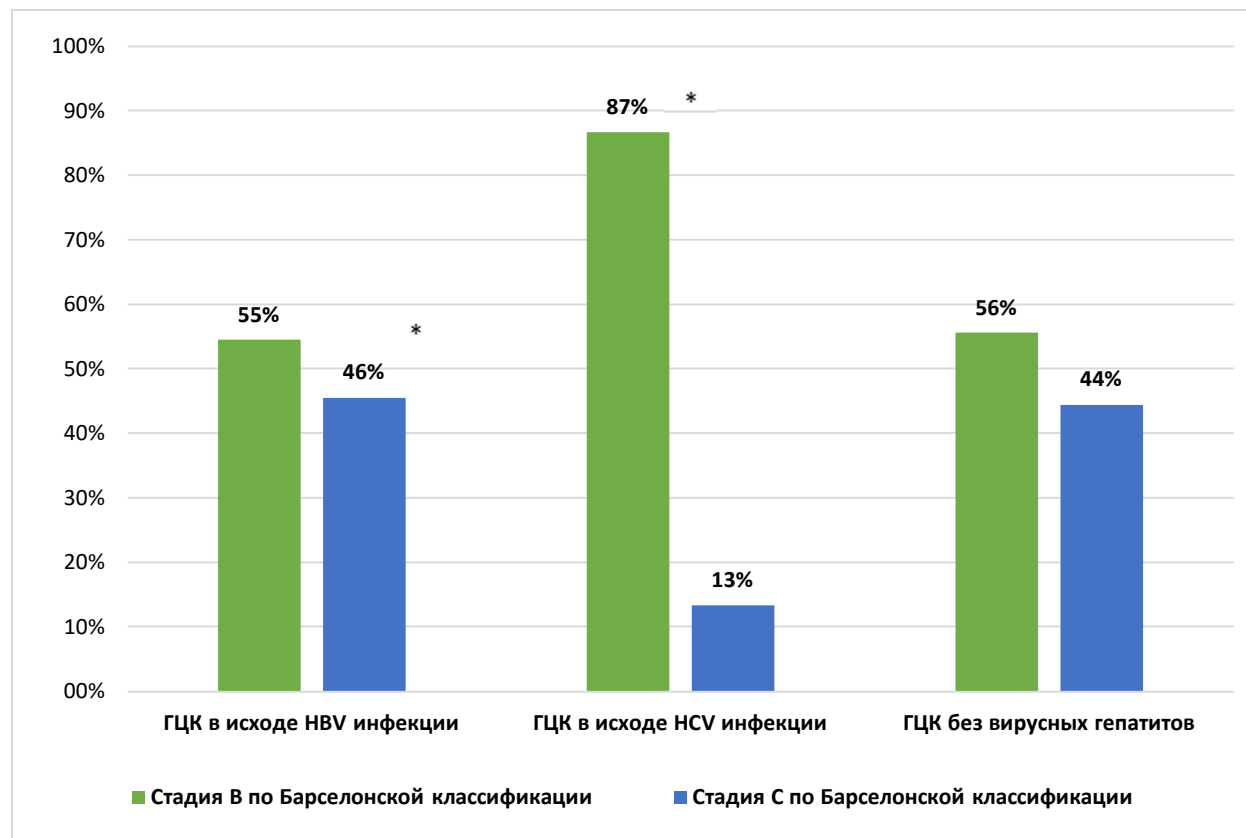
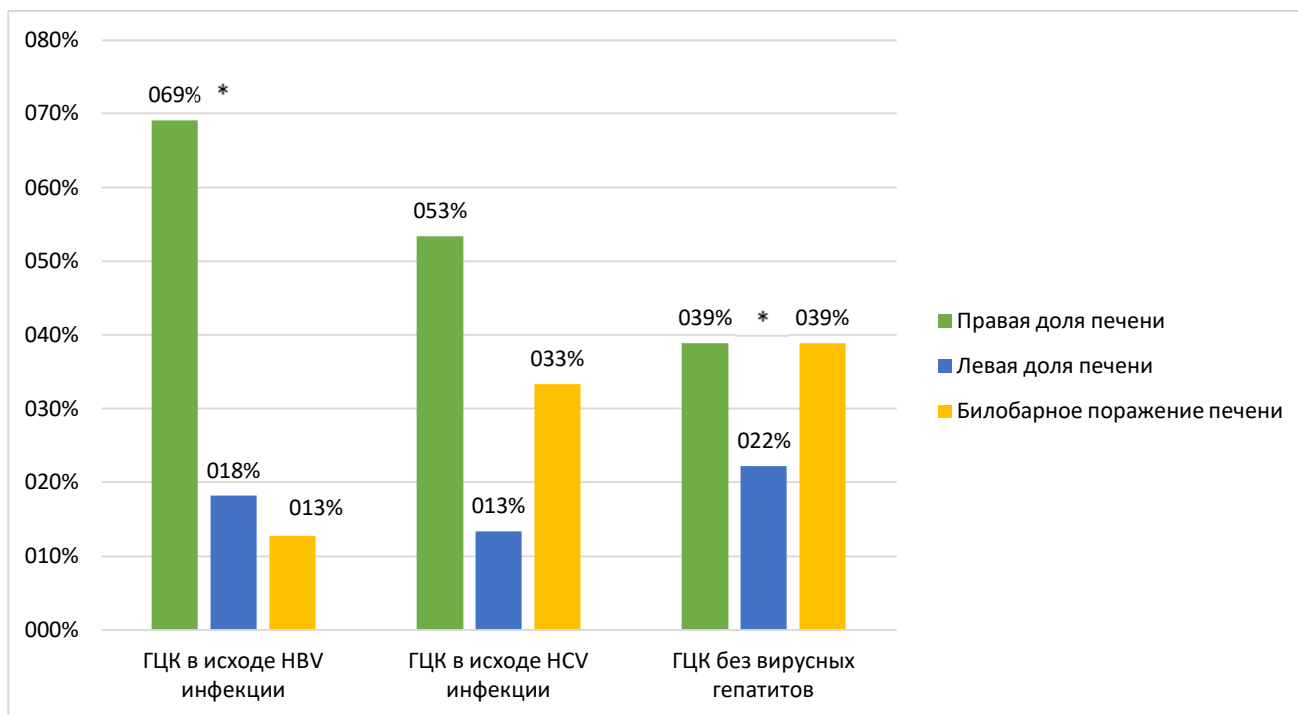


Рис. 9. Распределение пациентов с ГЦК соответственно Барселонской клинической классификации рака печени (BCLC)

Был проведен анализ частоты поражения ГЦК долей печени в сравниваемых группах (рис. 10).

При сравнении опухолевого процесса у пациентов с ГЦК в результате НВV инфекции, было установлено, что он значительно чаще поражал правую долю печени по сравнению с пациентами, у которых ГЦК был вызван НСV инфекцией или имел не вирусную этиологию ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно). В то же время, двустороннее поражение печени наблюдалось значительно чаще у пациентов с ГЦК не вирусной этиологии и у тех, у кого ГЦК был вызван НСV инфекцией, по сравнению с группой пациентов с ГЦК в результате НВV инфекции ($p<0,001$ и $p<0,001$ соответственно).



* - различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Рис. 10. Локализация ГЦК в долях печени

В распределении опухолевых узлов в печени, в 73,6% случаев обнаруживался один узел, два узла наблюдались в 26,4% случаев, а три и более узла встречались в 5% случаев. Достоверных различий в исследуемых группах не было ($p > 0,05$) (рис. 11).

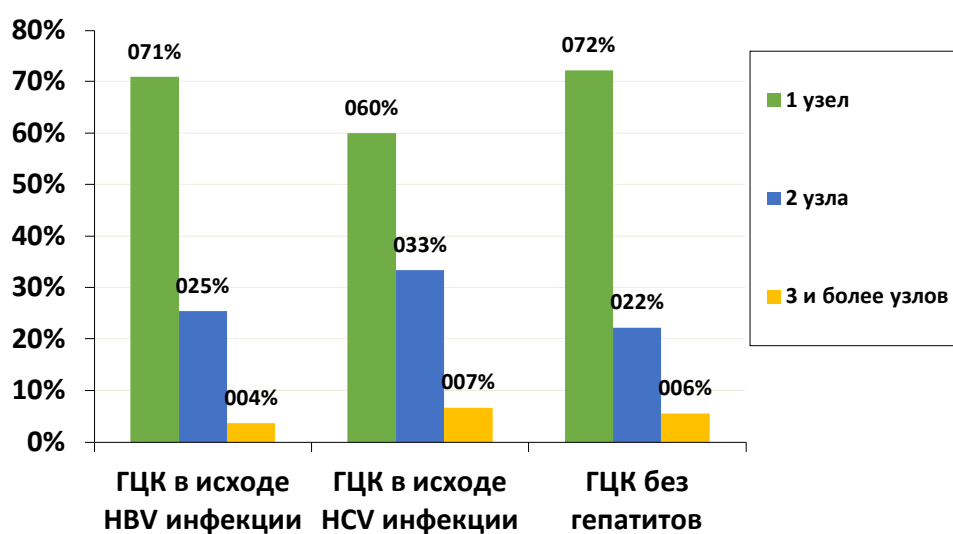


Рис. 11. Количество опухолевых узлов по группам

Размер наибольшего опухолевого образования более 5 см составлял 95,9% и только в 2,5% и 1,7% случаев встречались размеры узла 2-5 см и менее 2 см, что говорит о достаточно поздней диагностике ГЦК. При этом не удалось установить значимых различий данного показателя в сравниваемых группах ($p>0,05$). Размер наибольшего выявленного опухолевого узла составил в группе в среднем $124\pm 48,52$ мм ГЦК в исходе HBV инфекции, $108,46\pm 46,89$ мм с ГЦК в исходе HCV инфекции, и $101,85\pm 45,03$ мм в группе с ГЦК без гепатитов. При этом достоверной разницы в группах не было выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, в ходе проведенной работы было выявлено, что ГЦК в исходе HBV и HCV инфекции чаще встречается у мужчин, а ГЦК не вирусной этиологии более характерна для женщин. с проявлениями вирусных гепатитов с другой стороны.

При ГЦК, возникшем в результате вирусных гепатитов, чаще наблюдаются такие как симптомы, слабость, тошнота, боль в правом подреберье и похудение, а также обнаруживаются болезненность при пальпации, спленомегалия и асцит. В общем анализе крови у таких пациентов чаще всего отмечается пониженный уровень лимфоцитов и тромбоцитов. В биохимическом анализе крови у пациентов с ГЦК на фоне HBV и HCV инфекций выявляется повышенный уровень билирубина, АЛТ, креатинина и мочевины по сравнению с пациентами с ГЦК не вирусной этиологии. Большинство пациентов с ГЦК диагностируются на поздних стадиях заболевания. В итоге, сложность клинической диагностики ГЦК, обусловленного HBV и HCV инфекциями, связана с тем, что клинические проявления заболевания могут быть стертыми до перехода в поздние стадии и маскироваться симптомами, характерными для течения вирусных гепатитов. Анализ клинико-лабораторных результатов показал выраженность декомпенсации функции печени в группах с ГЦК в исходе вирусных гепатитов, достаточно позднюю диагностику ГЦК и необходимость

проведения раннего скрининга среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Большое значение приобретает проведение скрининга на HBV и HCV инфекции [46, 109]. Согласно Практическим рекомендациям Всемирной Гастроэнтерологической Организации, первичная профилактика направлена на предотвращение факторов, способствующих развитию ГЦК, в первую очередь HBV и HCV инфекций [90]. В исследовании Perez и соавторов подчеркивалась важность эпидемиологического надзора вирусных гепатитов В и С и своевременная терапия данных инфекций [186]. Weinbaum с соавторами предлагает в качестве эпиднадзора вирусного гепатита В создавать регистры для выявления и лечения пациентов с HBV [261]. Важным звеном профилактики HBV, и, как следствие, ГЦК является иммунизация от гепатита В. Как известно, иммунизация против HBV позволяет предотвратить инфекцию на 95% [180]. В 2008 году Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендовал вакцинировать от HBV всех новорожденных на территориях с распространенностью HBV более 2%. В 2014 году эту рекомендацию также поддержала Целевая группа профилактических услуг (USPSTF) [246]. Популяционное исследование в Тайване показало, что уровень заболеваемости ГЦК в группе, не получившей вакцинацию, в 4 раза выше, чем у тех, кто был вакцинирован при рождении. Это исследование основывалось на данных пациентов с ГЦК, диагностированным в период с 1983 по 2011 год, с началом заболевания в возрасте от 6 до 26 лет. Из 1509 пациентов 1343 родились до вакцинации и только 166 из них после начала вакцинации. Относительные риски развития ГЦК у вакцинированных и не вакцинированных в возрасте 6-9 лет составили 0,26, 10-14 лет-0,34, 15-19 лет-0,37, 20-26 лет-0,42 [51].

Подавление репликации HBV аналогами нуклеотидов (АН) на исследовании 651 пациента в Тайване показало снижение риска

заболеваемости ГЦК с 7,4 % до 3,9%. В исследовании, проведенном в Японии среди 2795 пациентов риск ГЦК снизился с 13,23 % до 1,1% при использовании АН [96]. Ретроспективный анализ показал, что использование противовирусных препаратов от HBV снижает риск развития ГЦК на 30% у пациентов с циррозом печени и на 80% у пациентов без цирроза по сравнению с теми, кто не получает эту терапию. Метаанализ, включающий 13 клинических исследований и 6350 пациентов с HBV-ассоциированным ГЦК после резекции или абляции, продемонстрировал снижение числа рецидивов и улучшение выживаемости при применении противовирусных препаратов. Тем не менее, авторы отмечают, что полностью устранить риск ГЦК с помощью таких препаратов невозможно, особенно в условиях цирроза печени. [110]. В метаанализе, состоящем из 12 исследований, включающих 2082 пациента с HBV инфекцией, получающих интерферонотерапию, было показано снижение риска развития ЦП и ГЦК [273]. Когортное тайваньское исследование 330 пациентов показало лучшую эффективность интерферонов в профилактике развития ГЦК по сравнению с АН [153]. Стоит также отметить, что применение противовирусной терапии у пациенток с высокой вирусной нагрузкой в третьем триместре беременности существенно снижает риск передачи HBV от матери к ребенку. Кроме того, в литературных источниках обсуждается вопрос введения иммуноглобулина против HBV во время беременности для предотвращения передачи HBV инфекции от матери к плоду [80,123].

Пока нет точного ответа на вопрос в какой момент пациенты с элиминированной HCV инфекцией могут быть исключены из группы риска по развитию ГЦК [105]. Meyer и его коллеги подчеркивали важность своевременного выявления и применения эффективной противовирусной терапии при HCV-инфекции для предотвращения развития ГЦК [152]. Положительный эффект в отношении предупреждения рецидивов ГЦК после резекции показало только применения интерферонов в качестве терапии HCV инфекции [154]. Препараты прямого противовирусного действия (ПППД) в

клинических исследованиях показали высокий уровень устойчивого вирусологического ответа (УВО) через 12 недель. Однако, элиминация HCV не является гарантией предотвращения ГЦК, особенно при уже развившемся ЦП [88, 151, 254, 282]. Однако риск образования ГЦК после лечения снижается по сравнению с нелеченными пациентами [72, 73]. В литературных источниках сообщается о высокой агрессивности и рецидивировании ГЦК после резекции или абляции у реконвалесцентов HCV. В крупном многоцентровом испанском исследовании было показано, что уровень рецидивов ГЦК выше в группе, получающихПППД, по сравнению с группой плацебо. В исследовании из 1053 пациентов, получавшихПППД, 58 подходили по критериям включения. В среднем через 5,7 месяцев у 16 из них возник рецидив ГЦК [194]. В итальянском исследовании были приведены данные о высокой частоте рецидивов у пациентов с ЦП HCV этиологии, прошедших лечениеПППД. У 17 пациентов из них был рецидив ГЦК и 9 пациентов ГЦК развилась впервые [66].

Воспалительный процесс, обусловленный вирусами, несет важную роль в длительном постоянном повреждении гепатоцитов и, как следствие, в развитии опухолевого процесса. Широко известным фактом является противоопухолевая функция иммунитета. Существует тонкая грань между противоопухолевой и проопухолевой функцией иммунной системы.ПППД изменяют работу естественных киллеров и выраженность действия интерферонов. ПрименениеПППД способствует быстрому снижению вирусной нагрузки HCV с одной стороны и нарушению противоопухолевых механизмов с другой. Кроме того, быстрая элиминация вируса может способствовать нарушению иммунных функций [168, 212]. Существует мнение, что нарушение в системе иммунного ответа может стимулировать образование метастазов [194]. С другой стороны, французские исследователи не выявили связи между повышением риска развития ГЦК при устойчивом вирусологическом ответе [234]. В 2017 г. был опубликован отчет, в котором авторы сообщили о том, что диагностика 90% случаев HCV и HBV, терапия

80% из них приведут к снижению количества новых случаев цирроза, уменьшат частоту новых случаев ГЦК на 1/3 и снизят уровень смертности на 50% к 2030 году, что спасет 6 000 жизней [4].

Вторичная профилактика ГЦК основана на внедрении скрининговых программ на выявление непосредственно самой ГЦК [89]. На деле доступность скрининга для групп риска не превышает 20% [255]. Множество публикаций обсуждают категории пациентов и методы скрининга, в числе которых особенно выделяются совместные рекомендации EASL и AASLD, а также рекомендации Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) [40, 68, 75]. Следует вести наблюдение за пациентами с ЦП, у которых риск ГЦК составляет $\geq 1,5\%$ / год, и за носителями гепатита В без ЦП, у которых риск ГЦК составляет $\geq 0,2\%$ в год. Носители HBV подвержены риску развития ГЦК даже без ЦП. Таким образом, рекомендуется наблюдение за носителями HBV из Азии мужского пола старше 40 лет, за носителями азиатского происхождения старше 50 лет, за афроамериканцами с HBV и за носителями HBV с семейным анамнезом ГЦК. Хотя риск ГЦК снижен у пациентов с HCV, у которых наблюдается УВО на новые противовирусные препараты, пациенты с ЦП по-прежнему подвержены риску ГЦК и должны продолжать визуализационное наблюдение [165].

Одним из наиболее часто используемых методов скрининга для выявления ГЦК является УЗИ печени. Тем не менее, чувствительность этого метода может значительно варьироваться в зависимости от источника данных, колеблясь от 33% до 96% [21]. Пациентам, с показаниями к скрининговому исследованию на ГЦК, рекомендуется прохождение процедуры УЗИ с интервалом в 6 месяцев. Проведенные выше рекомендации связаны с тем, что размер опухолевого узла увеличивается в 2 раза во временном промежутке 80-117 дней [20]. Частое проведение ультразвукового обследования (каждые 3 месяца) не обеспечивает значительных преимуществ в выявлении малых очагов гепатоцеллюлярной карциномы [68, 240]. В то же время, увеличение

интервалов между обследованиями до 9-12 месяцев снижает чувствительность метода [254].

Большинство исследователей биомаркеров ГЦК направили свою деятельность на определение диагностической и прогностической роли в развитии ГЦК [210, 255]. При этом практически не встречаются данные исследований, направленных на прогнозирование ГЦК до развития клиники на группах риска. Так Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации (WGO) по ГЦК рекомендуют в качестве основного маркера альфа-фетопроtein (АФП) [91]. Хотя АФП используется в качестве онкомаркера уже более 50 лет, он по-прежнему остается наиболее широко применяемым инструментом для диагностики и мониторинга эффективности терапии при ГЦК [27, 244, 252]. АФП представляет собой гликопротеин, молекулярная масса которого 70 кДа. Он продуцируется эндодермой желточного мешочка зародыша, а затем клетками паренхимы печени эмбриона [23]. Повышенный уровень АФП в крови характерен как для дегенеративных изменений в печени, в том числе ЦП, так и различных видах злокачественных новообразований [31]. По литературным данным, чувствительность и специфичность АФП составляет 41-65% и 80-94% соответственно [269]. Уровень АФП в сыворотке часто быстро снижается после рождения и остается низким на протяжении всей взрослой жизни [164]. APASL рекомендовала использовать альфа-фетопроtein (АФП) в качестве диагностического биомаркера для раннего скрининга пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, дополняя им ортодоксальные инструменты на основе визуализации, таким как УЗИ и МСКТ [179]. Несколько исследований показали, что повышенные уровни АФП в сыворотке коррелируют с повышенным риском ГЦК у людей, инфицированных HCV [142, 232]. Измерение серологического АФП всегда дает конкретное числовое значение, которое, хотя и не всегда абсолютно точное, обычно считается более объективным по сравнению с результатами визуализации печени, полученными с помощью ультразвуковых и компьютерно-томографических

технологий. Эти методы визуализации часто зависят от опыта и субъективных оценок практикующих врачей.

Было проведено множество исследований относительно диагностической полезности АФП, которые часто приводят к различным или даже противоречивым выводам. Клиническое исследование 309 подтвержденных пациентов с ГЦК выявило связь между их сывороточными концентрациями АФП и жизненно важными онкологическими характеристиками, такими как размер опухоли и тромбоз воротной вены, особенно при уровнях выше 400 нг/мл [160]. Напротив, было установлено, что биомаркер не является значимым индикатором других показателей, таких как дифференцировка опухоли и метастазирование, или не обладает удовлетворительной прогностической ценностью. Soresi и соавторы [160] сообщили о степени чувствительности 65% и специфичности 89% при предельном значении 30 нг/мл для АФП для дифференциальной диагностики ГЦК от ЦП в сицилийской популяции. В исследовании, проведенном Taketa и соавторами в Мьянме, было рассмотрено гораздо более высокое пороговое значение АФП 200 нг/мл, при котором чувствительность составляла 70%, а специфичность 100% [160]. Для сравнения, Marrero и др. [166] провели большое исследование случай-контроль с участием 836 пациентов и определила лучшее предельное значение, равное 10,9 нг/мл для чувствительности 65%. Также ведутся споры о том, может ли успешное обнаружение ГЦК с помощью измерения АФП в сыворотке крови привести к улучшению клинического исхода у пациентов с ГЦК. В исследовании, проведенном McMahon и его коллегами [81] на коренном населении Аляски, инфицированном HBV, установлено, что регулярное измерение уровня АФП в сыворотке крови каждые полгода повышает вероятность ранней диагностики ГЦК и способствует увеличению средней продолжительности жизни пациентов. В другом исследовании [160] показано, что скрининг на основе АФП среди 5581 носителя HBV действительно вносит значимый вклад в раннюю диагностику ГЦК,

демонстрируя общую чувствительность 55,3% и специфичность 86,5%. Тем не менее, это не оказало заметного улучшения прогноза заболевания.

В Узбекистане в 2017 году проводилось исследование по скринингу ГЦК посредством применения и УЗИ и/или МСКТ+АФП, в котором у 347 пациентов на УЗИ и МСКТ были объемные образования, из них 22 пациента подходили под критерии предложенные Bruх et al.(то есть опухолевой узел больше 2 см и АФП выше 400 нг/мл) и у них ГЦК была верифицирована гистологически [41, 162].

Из приведенных выше результатов видно, что современные диагностические подходы на основе АФП все еще далеки от удовлетворительных. Фактически, ни европейские [165] ни американские рекомендации [196] по скринингу и диагностике ГЦК не включали количественную оценку АФП в сыворотке крови из-за низкой чувствительности и специфичности метода. Было показано, что повышение уровня АФП не наблюдается примерно у 80% ГЦК на ранних стадиях [202]. Необходимо отметить, что расхождение в прогностической ценности альфа-фетопротейна (АФП) в различных исследованиях могут быть частично связаны с эпидемиологическими факторами. В частности, высокий уровень заболеваемости HCV среди азиатских пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) может влиять на результаты, тогда как в западных странах преобладает жировой гепатоз [216]. АФП является не специфическим маркером ГЦК, так как его увеличение встречается при ЦП и опухолях легочной ткани, желчевыделительной системы, желудка и клеток поджелудочной железы [27, 69, 206].

Другая потенциальная проблема с сывороточным АФП заключается в явном недостатке способности дифференциации. ГЦК часто развивается на фоне уже имеющихся патологий печени, таких как ЦП и хронический гепатит, вызванный инфекциями HBV или HCV [160]. В частности, у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии отмечается повышение уровня АФП в сыворотке крови [230]. Эти ограничения подчеркивают необходимость

выявления дополнительных биомаркеров, которые можно использовать как самостоятельно, так и в сочетании с АФП для диагностики ГЦК [240].

АФП делится на три гликированные изоформы [31]. Классификация основана на способности АФП связываться с лектинами: АФП-L1 представляет собой несвязывающую фракцию, АФП-L2 характеризуется слабым связыванием, тогда как АФП-L3 обладает выраженной связывающей способностью. Уровни АФП-L1 и L2 могут повышаться у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени, в то время как повышенный уровень АФП-L3 является характерным признаком опухолевых процессов в паренхиме печени. [31]. В основе подразделения лежит способность АФП вступать в связь с лектином: АФП-L1 является не связывающей фракцией, АФП -L2-фракция слабого связывания и АФП-L3-фракция связывания. АФП-L1 и L2 может повышаться у пациентов с хроническим гепатитом и ЦП, тогда как повышенный уровень АФП-L3 характерен для опухолевых процессов в паренхиме печени [31]. Высокий процент АФП-L3 от общего АФП больше, чем на 15% говорит в пользу ГЦК, в том числе и на ранней стадии. Крупное проспективное многоцентровое исследование [188] продемонстрировало, что чувствительность АФП-L3 независимо от стадии заболевания ГЦК достигает 92%, однако специфичность не превышает 37%. Учитывая, что АФП-L1 и АФП-L2 являются несвязывающими и слабо связывающими фракциями общего АФП соответственно, АФП-L3 содержит компонент, который может эффективно ассоциироваться с ГЦК. Следовательно, АФП-L3 представляет собой более специфичный биомаркер для диагностики ГЦК по сравнению с общим уровнем АФП [199]. Sterling и коллеги провели многоцентровое проспективное исследование, в котором предположили, что диагностика ГЦК, основанная на уровне АФП-L3, может достичь специфичности до 92%. Однако, данный метод имеет низкий показатель чувствительности — 37%, что, безусловно, ограничивает его клинический потенциал. [223]. Другим недостатком АФП-L3 является то, что он показывает небольшое диагностическое значение у пациентов с ГЦК с общей концентрацией АФП в

сыворотке ниже 30 нг/мл. Широкое использование данного онкомаркера в практической медицине ограничивается тем, что определение доли третьей фракции возможно только при уровне АФП выше 30 нг/мл [178].

Еще одним онкомаркером ГЦК выступает дез-гамма-карбоксипротромбин, представляющей из себя измененную форму протромбина, экспрессируемую из-за нарушения посттрансляционного карбоксилирования, обусловленного дефицитом витамина К [246]. Данный биомаркер также называют протеином, индуцируемым дефицитом витамина К (PIVKA II), являющегося аномальным, лишенным активности протромбином [106]. Протромбин, содержащий 10 γ -карбоксиглутаминовой кислоты остатки в аминоконцевом домене, синтезируется в печени. Протромбин является витамин К-зависимым фактором свертывания плазмы. Дефицит витамина К может подавлять активность витамин К-зависимой карбоксилазы, приводящая к приобретенному дефекту посттрансляционного карбоксилирования глутамина на предшественнике протромбина. Как результат, аномальный протромбин (PIVKA II), без γ -карбоксилирование всех остатков глутамина высвобождается в плазму. Корреляция между уровнями PIVKA II и ГЦК была впервые сообщена Liebman et al. в 1984 году [137, 210, 266]. Дальнейшие исследования показали, что PIVKA II может быть полезным диагностическим и прогностическим маркером опухоли для ГЦК [114, 190]. Применение данного онкомаркера для диагностики ГЦК является широко распространенной практикой в странах Восточной Азии, Северной Америки и Китае [34, 265, 268]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что PIVKA-II может эффективно использоваться для эпиднадзора за ГЦК и включен в рекомендации Японского общества гепатологов [141], обеспечивая при этом высокие результаты [116, 140]. Повышенная продукция PIVKA II, как было установлено, коррелирует со степенью злокачественности ГЦК, поскольку PIVKA-II-позитивные опухоли характеризуются повышенной вероятностью внутрипеченочных метастазов, инфильтрацией капсул и портальной венозной инвазией. Volk и коллеги [251] предположили, что

РІVКА II представляет собой превосходный диагностический биомаркер, особенно эффективный для дифференциации ГЦК от ЦП. Согласно их данным, РІVКА II демонстрирует чувствительность 92% и специфичность 93%. Более того, метод на основе РІVКА II успешно выявил ГЦК на ранней стадии у 15 из 17 пациентов, в то время как у всех пациентов, у которых применялся общий АФП (с порогом 20 нг/мл), диагноз не был установлен. В других исследованиях [102, 160, 280] определение сывороточного РІVКА II показала субоптимальную чувствительность (48-62%), но удовлетворительную специфичность (81-98%) у пациентов с ГЦК.

В 2010 году было проведено крупное многоцентровое исследование «случай-контроль» [190], которое продемонстрировало, что использование метода диагностики на основе РІVКА II в сочетании с АФП для выявления ГЦК приводит к увеличению чувствительности с 65% до 87%. Однако повышение чувствительности сопровождалось снижением специфичности, которая уменьшилась с 84% до 69%. Эти исследования подтвердили диагностическую ценность РІVКА II для ранней стадии ГЦК. Однако для более точной оценки эффективности РІVКА II в диагностике ГЦК, особенно в сочетании с другими биомаркерами, необходимы дополнительные исследования. Согласно данным Durazo и Poté, РІVКА II представляет собой независимый предиктор ГЦК и является более эффективным диагностическим биомаркером по сравнению с АФП при дифференциации опухолевых и неопухолевых поражений при ЦП [77, 190]. Более того, сочетание РІVКА II с АФП обеспечило лучшие результаты в плане диагностической точности, демонстрируя более высокие показатели чувствительности и специфичности по сравнению с использованием каждого из этих биомаркеров отдельно. Эти выводы согласуются с данными других исследований, которые подтверждают, что РІVКА II и АФП являются комплементарными биомаркерами [84, 117, 190, 231, 275], что связано с различием их механизмов продукции. Ряд исследований показал, что комбинация АФП и РІVКА II может улучшить диагностическую точность на 8-20% при сохраняющихся приемлемых уровнях чувствительности и специфичности [119, 152, 277]. Идентификация

надежных сывороточных биомаркеров имеет первостепенное значение в диагностике рака печени, особенно для выявления и скрининга ГЦК на ранних стадиях [128]. В исследовательской работе, описанной Saitta с соавторами был проведен анализ 90 больных с ЦП и с диагностированными на УЗИ объемными образованиями в паренхиме печени. У всех пациентов производился забор крови в течение первой недели после постановки УЗИ. ГЦК была подтверждена в 40 из 90 случаях, при этом ГЦК была в ранней стадии. Все сыворотки были протестированы на PIVKA-II и АФП. По данным исследования PIVKA-II показал чувствительность 60%, специфичность 88%, чувствительность АФП была 67%, специфичность 68%, комбинация маркеров повышала диагностическую чувствительность до 70%, а специфичность до 94% [203]. В другом исследовании, проведенном Yu с соавторами, примерно за два с половиной года было обследовано 1016 пациентов, у которых ГЦК была обнаружена с помощью PIVKA-II. У 230 (22,6%) пациентов анализы на АФП (пороговое значение: 20 нг/мл) были отрицательными на момент обследования. Кроме того, в 241 случае (23,7%), положительном на PIVKA-II, признаков опухоли при визуальном исследовании обнаружено не было, но диагноз ГЦК был поставлен позже. Средний разрыв между повышением уровня PIVKA-II и положительными результатами методом визуализации составил $402,5 \pm 192,3$ дня. [278]. В исследовании, проведенном Bertino с соавторами PIVKA II имела чувствительность от 48% до 62%, специфичность 81-98% [32]. В метаанализе, основанном на обзоре 20 научных публикаций, общая чувствительность, специфичность PIVKA II составляли 67%, 92% соответственно. [98]. Такие разнообразные результаты могут объясняться вариацией размера выборки, размера опухоли или количества новообразований в разных исследованиях [280].

В последние годы многочисленные исследования предоставили убедительные доказательства потенциальной диагностической значимости неконвенциональных сывороточных маркеров, таких как метилированная ДНК в циркулирующих опухолевых клетках, микроРНК и длинные некодирующие РНК в микровезикулах и экзосомах [256]. Тем не менее,

белковые биомаркеры, такие как PIVKA-II, которые могут быть количественно определены в сыворотке, остаются наиболее подходящими для клинической практики и скрининга населения. Эти тесты требуют лишь небольших объемов сыворотки, являются недорогими, обладают высокой воспроизводимостью и не требуют специфической предварительной обработки образцов, такой как экстракция или очистка [203].

Наша задача заключалась в оценке возможности применения PIVKA II и АФП-L3, которые ранее не использовались в Узбекистане, а также АФП в качестве онкомаркеров ГЦК на фоне хронических вирусных гепатитов.

Для достижения поставленной цели было проведено исследование, в котором участвовало 88 человек: 30 пациентов с ГЦК на фоне вирусных гепатитов, 30 пациентов с ЦП этиологии HBV, HBV+HDV и HCV без ГЦК, и 28 здоровых добровольцев. Распределение пациентов по полу, возрасту и этиологическим признакам представлены в таб. 4.

Таблица 4

Характеристика обследуемых пациентов

Данные	ГЦК (n = 30)	Цирроз печени (n = 30)	Здоровые добровольцы (n = 28)
Возраст (лет)	58,0 ± 5,1	56,9 ± 4,95	56 ± 5,5
Пол: мужчины	21 (70%)	18(60%)	18 (64%)
женщины	9 (30%)	12(40%)	10 (36%)
Этиология заболевания			
HBV-инфекция	11 (36,6%)	9 (30%)	0 (0%)
HCV-инфекция	15 (50%)	15 (50%)	0 (0%)
HBV+HDV-инфекция	4 (13.4%)	6 (20%)	0 (0%)

В группе с ГЦК уровень АФП находился в пределах 303,9±120,5 нг/мл, был выше, чем в группе с ЦП, в которой средние показатели АФП составили 19,94±13,4 нг/мл ($p<0,05$), в то время как группе здоровых добровольцев АФП находился в пределах 2,58±1,5 нг/мл ($p<0,05$). Следует отметить, что у 9 (30%)

пациентов с ГЦК уровень АФП был в пределах нормы. А у 11 (36,6%) с ЦП и у 1 (3,57%) здорового добровольца уровень АФП был выше верхней границы нормы (10 нг/мл) (рис. 12).

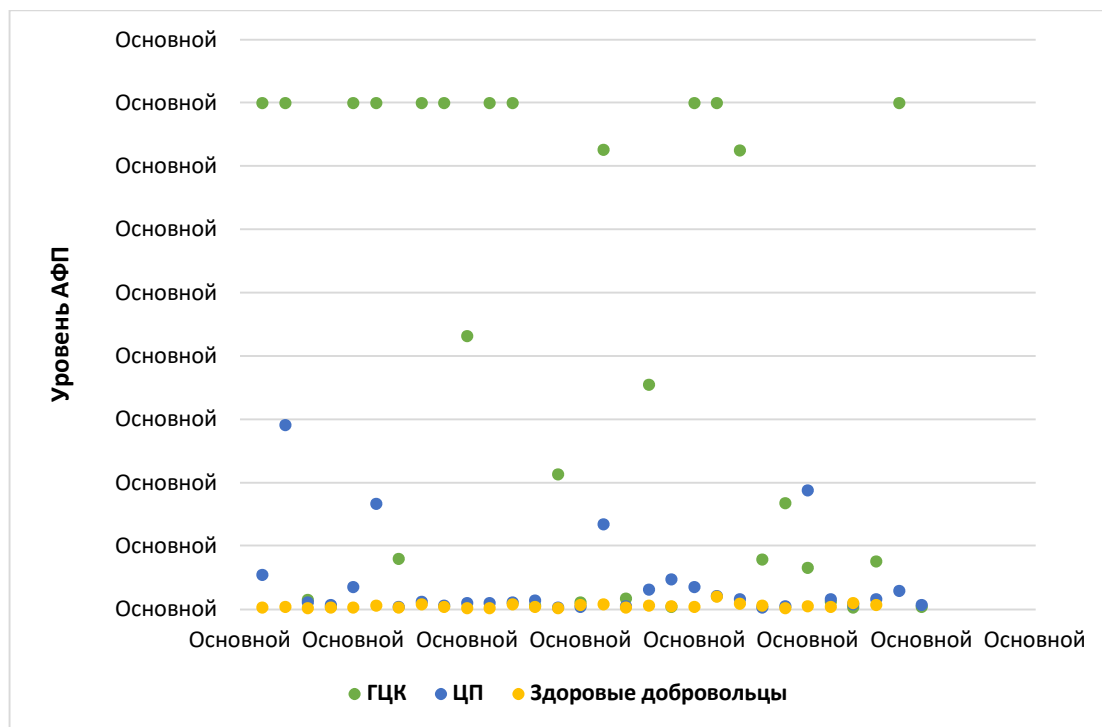


Рис. 12. Уровень АФП в сравниваемых группах

АФП L3 определяется из общего АФП, уровень которого должен быть выше 30 нг/мл [143, с. 65-79], при этом уровень АФП L3 выше 15 % характерен для ГЦК [56, с. 310-317]. Уровень общего АФП выше 30 нг/мл был у 21(70%), при этом у 17 из них (56,6%) уровень АФП L3 был выше 15%, в то время, как в группе пациентов с ЦП в исходе вирусных гепатитов без ГЦК и в группе здоровых добровольцев, он не превышал порогового значения 15%.

Для определения эффективности PIVKA II, по сравнению с АФП, мы провели анализ данного онкомаркера в исследуемых группах. В основной группе с ГЦК уровень PIVKA II находился в пределах $14,59 \pm 3,21$ нг/мл и был значительно выше, чем в группе с ЦП, где показатель PIVKA II составил $3,73 \pm 1,95$ нг/мл ($p < 0,01$), а в контрольной группе $1,72 \pm 1,06$ нг/мл ($p < 0,001$) (рис. 13).

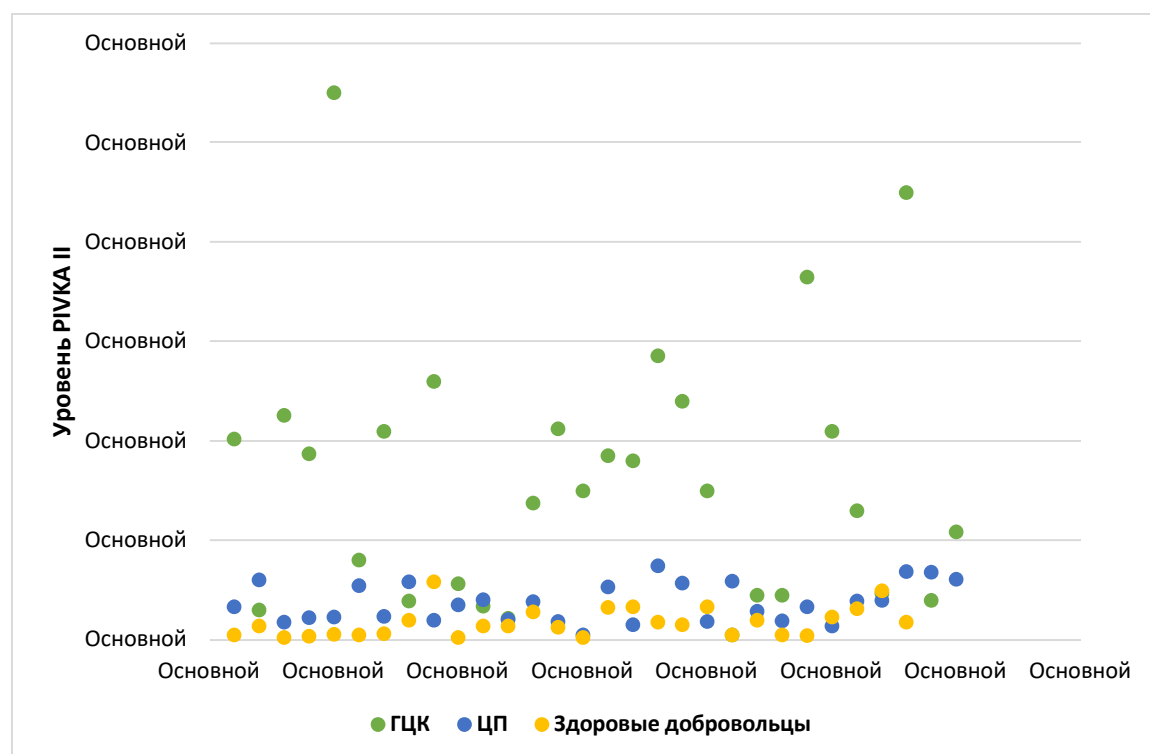


Рис. 13. Уровень PIVKA II в сравниваемых группах

Нами были проведены корреляционные анализы взаимосвязи исследуемых онкомаркеров и размеров ГЦК в исходе вирусных гепатитов. Средний размер которой составил $105,13 \pm 46,17$ мм, (таб. 5).

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи размера ГЦК и исследуемых онкомаркеров

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Размер опухоли - PIVKA II	0,472	Умеренная	0,008*
Размер опухоли - АФП	0,343	Умеренная	0,063
Размер опухоли - АФП L3	0,367	Умеренная	0,046*

Примечание: *-различия статистически значимы ($p < 0,05$)

Была смоделирована прогностическая модель, характеризующая зависимость уровня онкомаркеров в зависимости от размера ГЦК, с помощью метода парной или множественной линейной регрессии.

Модель показала, что при увеличении объемов ГЦК на 1 мм следует ожидать увеличение уровня PIVKA II на 0,495 нг/мл (рис. 14).

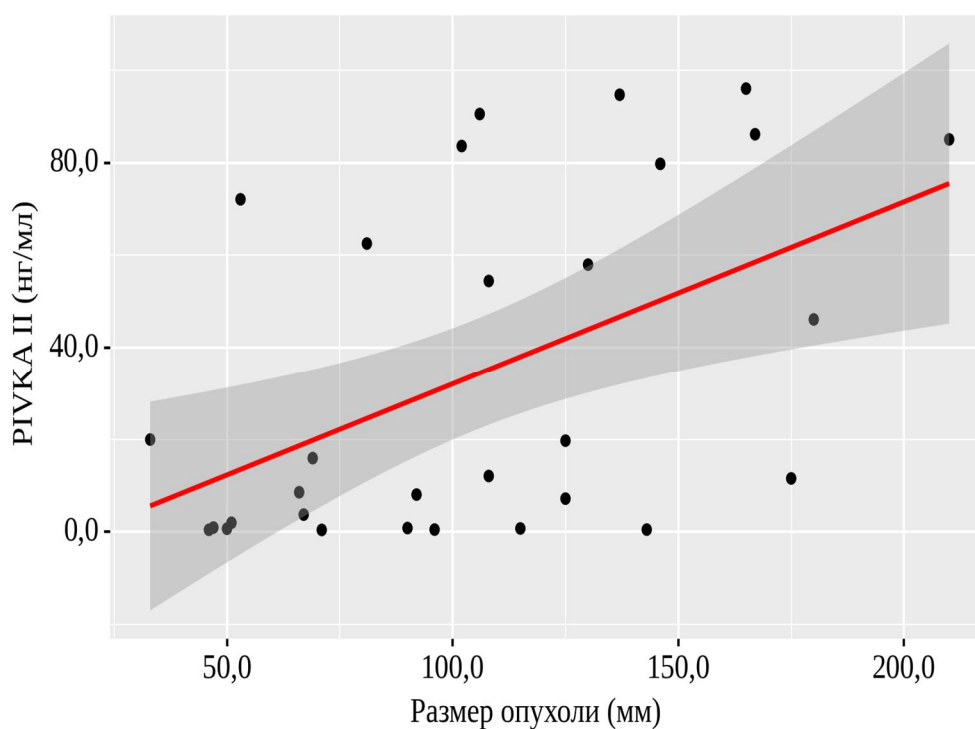


Рис. 14. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня PIVKA II от размера опухоли

При увеличении размеров опухолевого узла на 1 мм следует ожидать увеличение уровня АФП на 1,306 нг/мл (рис. 15).

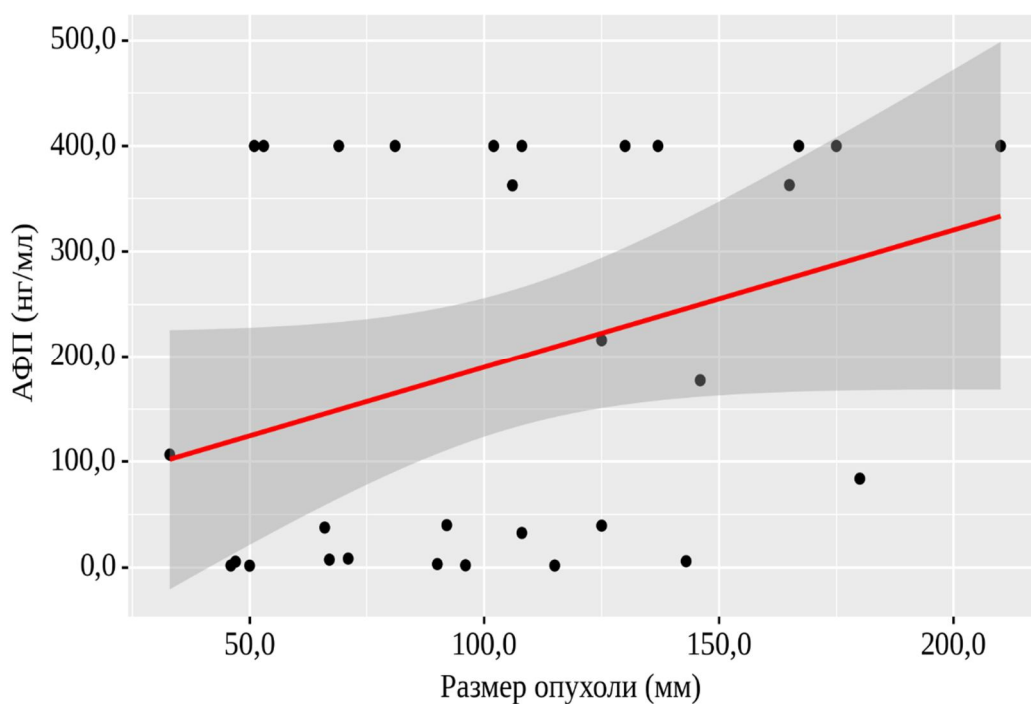


Рис. 15. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня АФП от размера опухоли

При увеличении опухолевого узла на 1 мм следует ожидать увеличение уровня АФП L3 на 0,314 нг/мл (рис. 16).

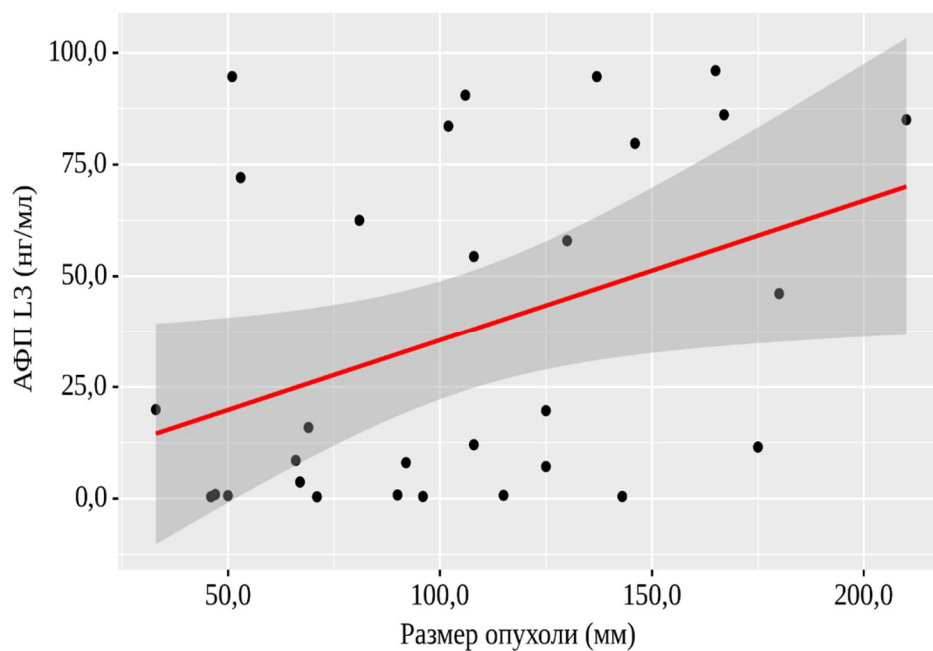


Рис. 16. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня АФП L3 от размера опухоли

Далее мы провели сравнительный анализ частоты истинно положительных (ИПР), ложноположительных (ЛПР), истинно отрицательных (ИОР) и ложноотрицательных (ЛОР) результатов, а также таких показателей, как чувствительность (Se), специфичность (Sp), площадь под кривой (AUC), прогностическая ценность положительного результата (PPV) и прогностическая ценность отрицательного результата (NPV) для изучаемых онкомаркеров и их комбинаций в различных группах (таб. 6).

Как видно из таб. 6, наибольшее число ИПР было у PIVKA II и АФП по сравнению с АФП L3. При этом количество ИПР АФП был незначительно ниже, чем у PIVKA II. Однако при этом, ЛПР был выше у АФП, чем у PIVKA II и АФП L3. Наибольшую Se имела PIVKA II, а наименьшую АФП L3. Sp была одинаково высокой для АФП L 3 и PIVKA II, в отличии от АФП. Наибольшая AUC была у PIVKA II. Наибольшая PPV отмечалась у PIVKA II и АФП L3, по сравнению с АФП. А наибольшее NPV отмечалась у PIVKA II по сравнению с АФП и АФП L3.

С целью повышения диагностики мы сравнили комбинацию исследуемых онкомаркеров. ИПР был одинаковый в комбинациях АФП+PIVKA II и АФП+АФП L3+PIVKA II и был незначительно выше ИПР комбинации АФП L3+PIVKA II. ЛПР был с ниже у комбинации АФП L3+PIVKA II, по сравнению с АФП+PIVKA II и АФП+АФП L3+PIVKA II. При этом следует отметить, что все ЛПР были связаны с АФП.

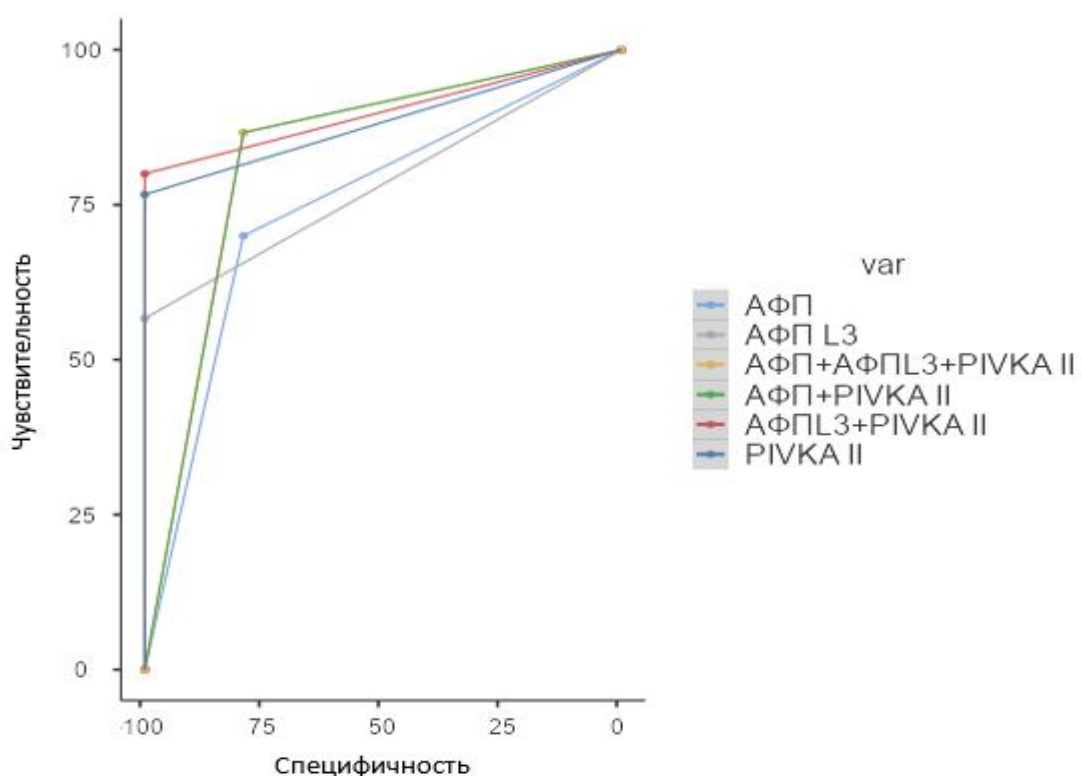
Таблица 6

Показатели ИПР, ЛПР, ИОР, ЛОР, чувствительности, специфичности, PPV, NPV и AUC

Показатели	АФП	АФП L3	PIVKA II	АФП+ PIVKA II	PIVKA II+ АФП L3	АФП+ АФП L3+ PIVKA II
ИПР(абс)	21	17	23	26	24	26
ЛПР(абс)	12	0	0	12	0	12
ИОР(абс)	46	58	58	46	58	46
ЛОР(абс)	9	13	7	4	6	4

Se(%)	70	56,67	76,67	86,67	80	86,67
Sp(%)	79,31	100	100	79,31	100	79,31
AUC	0,747	0,783	0,883	0,83	0,9	0,83
PPV(%)	63,34	100	100	68,42	100	68,42
NPV(%)	83,64	81,69	100	92	90,62	92

Наибольшую Se имели АФП +PIVKA II и АФП+АФП L3+PIVKA II, а наименьшую PIVKA II+АФП L3. Sp, AUC и PPV были выше в комбинации PIVKA II+АФП L3 по сравнению с комбинациями АФП+PIVKA II и АФП+АФП L3+PIVKA II. А NPV была незначительно выше при комбинациях АФП+PIVKA II и АФП+АФП L3+PIVKA II. Se и Sp исследуемых маркеров и их комбинаций представлены на рис. 17.



РРис. 17. Se и Sp исследуемых маркеров и их комбинаций

Таким образом, несмотря на тот факт, что определение АФП, в качестве онкомаркера широко распространено в мире, до 1/3 ГЦК [1] не вырабатывают АФП, в связи с чем необходимо применение дополнительных онкомаркеров. PIVKA II, в качестве онкомаркера имеет наибольшую Se и Sp по сравнению с

АФП (рис. 17). Однако, учитывая тот факт, что Sp PIVKA II не является 100%, оптимальным является применение комбинации онкомаркеров. Как видно из рис. 17, Se и Sp комбинаций АФП+PIVKA II и АФП+АФП L3+PIVKA II одинакова, в связи с чем наиболее оптимальным является применение АФП+PIVKA II. АФП L3 также показал большую Sp, по сравнению с АФП, однако его уровень напрямую зависит от уровня общего АФП, и в случае низкого уровня последнего определения АФП L3 является невозможным. Исходя из этого, его определение может быть рекомендовано лишь в случае сомнительного диагноза, при уровне 30-200 нг/мл и при отрицательном результате PIVKA II. Исследования показали, что имеется корреляционная связь между размером опухолевого узла и уровнем PIVKA II и АФП L3. Следует отметить, что подобная корреляционная связь наблюдалась и в отношении АФП, однако она не была достоверной.

Раннее выявление ГЦК у пациентов с ЦП в исходе вирусных гепатитов

В рамках данного исследования осуществлялся скрининг пациентов с циррозом печени (ЦП), вызванным вирусами HBV, HCV и HBV+HDV, для раннего выявления ГЦК. Скрининг был проведен 300 пациентов с хроническими вирусными гепатитами с применением онкомаркеров PIVKA II и АФП. Распределение по полу, возрасту и этиологическим признакам представлены в таблице 7.

Таблица 7

Характеристика обследуемых пациентов

Данные	ЦП HCV этиологии (n=100)	ЦП HBV+HDV этиологии (n=100)	ЦП HBV этиологии (n=100)
Возраст (лет)	55,83 ± 3,56	53,38 ± 3,88	55,43 ± 4,22
Пол: мужчины	50 (50%)	45 (45%)	61 (61%)
женщины	50 (50%)	55 (55%)	39 (39%)

Среди пациентов в 50 % случаев отмечался хронический вирусный гепатит, 15,5 % -ЦП класса А по Чайлд-Пью, в 32,5 % случаев

диагностировался ЦП класса В, и 2 % случаев составили ЦП класса С. Распределение классов ЦП по Чайлд-Пью представлено на рис. 18.

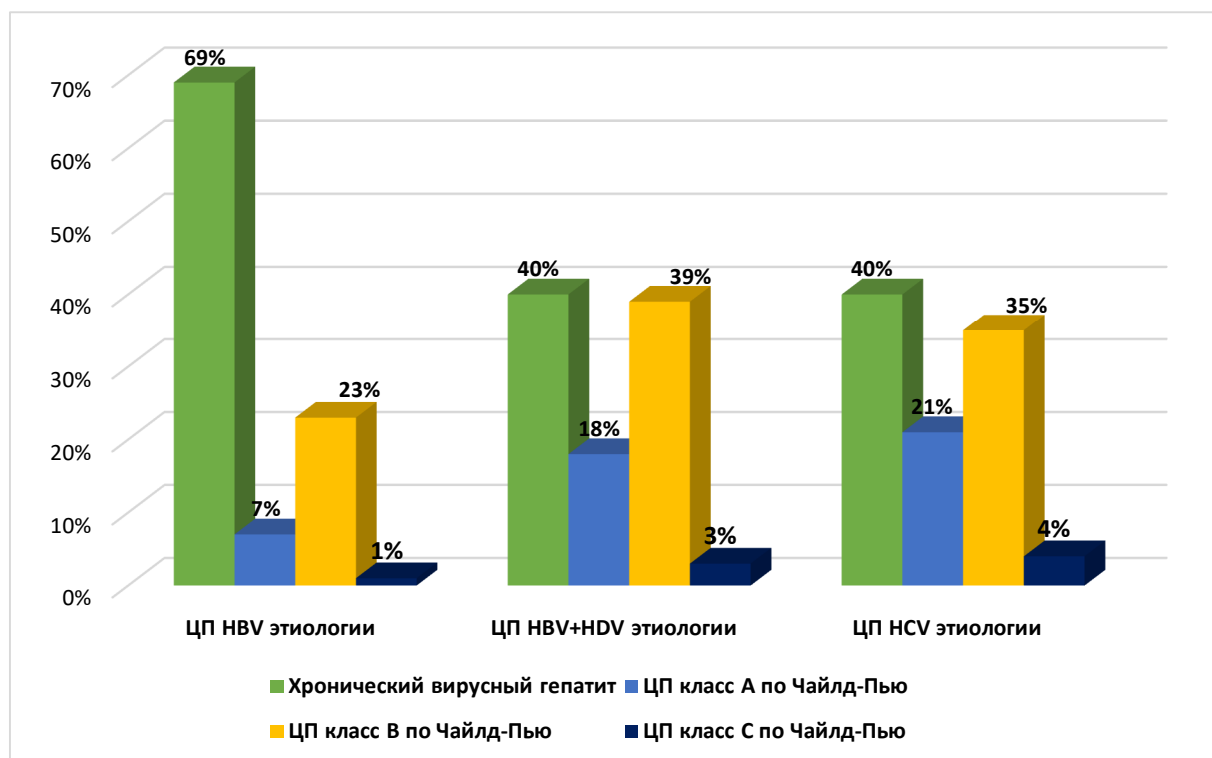


Рис. 18. Распределение пациентов в исследуемых группах по классификации Чайлд-Пью

Результаты скрининга 300 пациентов на ГЦК представлены на рис. 19.

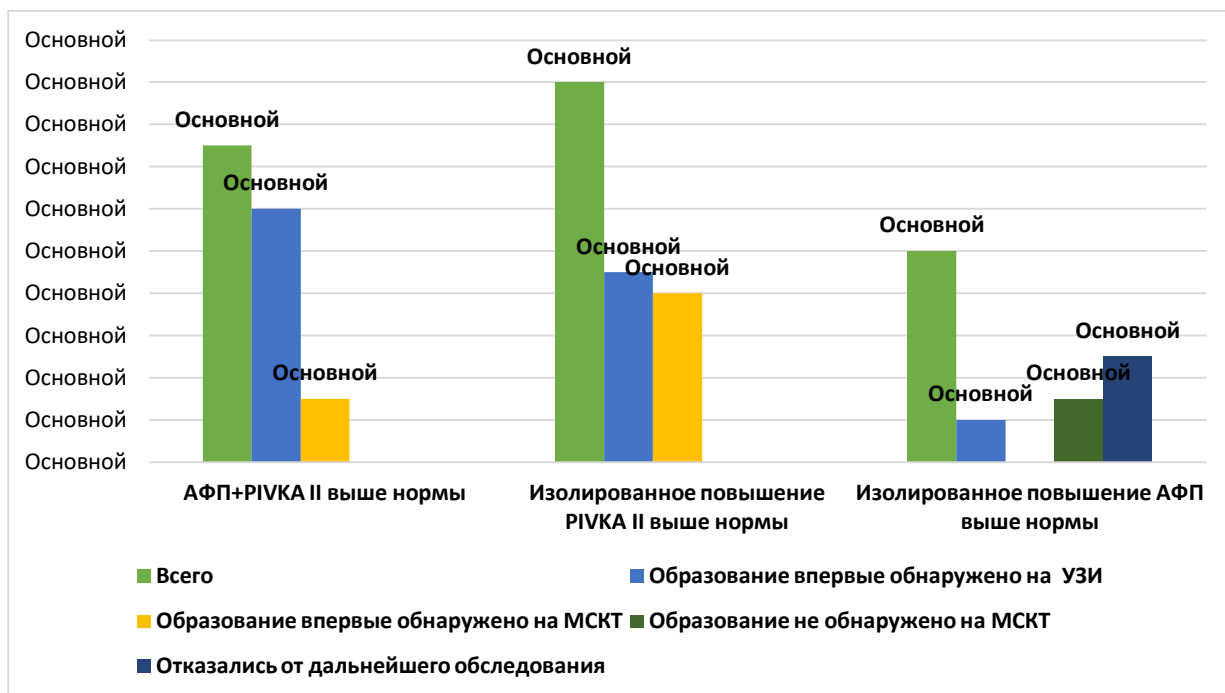


Рис. 19. Результаты применения различных методов обследования ГЦК среди пациентов с ЦП вирусной этиологии

Из 100 пациентов с HBV инфекцией у 4 (4%) PIVKA II+АФП были выше нормы. Наличие объемного образования у 3 пациентов было подтверждено на УЗИ, у 1 пациента образование не визуализировалась на УЗИ, но было подтверждено на МСКТ. Из 4 (4%) пациентов с изолированным повышением PIVKA II - у 2 на УЗИ было обнаружено объемное образование, у 2 пациентов объемное образование было обнаружено при МСКТ. Изолированного повышения АФП в данной группе выявлено не было.

Из 100 пациентов с HCV инфекцией у 6 (6%) PIVKA II +АФП были выше нормы. У 5 из них объемное образование визуализировалось на УЗИ и у 1 на МСКТ. Изолированное повышение PIVKA II встречалось у 8 (8%) пациентов, у 4 из них объемное образование обнаруживалось на УЗИ, а у 4 с помощью МСКТ. Из 5 (5%) пациентов, у которых наблюдалось изолированное повышение АФП только у одного на УЗИ было обнаружено объемное образования. Еще 2 пациента прошли МСКТ, на котором объемного образования выявлено не было и 2 пациента отказались от дальнейшего обследования.

Из 100 пациентов с инфекциями HBV+HDV у 5 (5%) было зафиксировано повышение уровня PIVKA II и АФП выше нормы. У четырех из них на УЗИ было обнаружено объемное образование, а у одного пациента объемное образование выявлено при компьютерной томографии (МСКТ). Из тех же 5 пациентов с повышенным уровнем PIVKA II у 3 на УЗИ было выявлено объемное образование, а у 2 объемное образование было обнаружено при МСКТ. В группе из 5 пациентов с изолированным повышением АФП у 1 пациента объемное образование обнаружилось на УЗИ, у 1 пациента объемные образования не были выявлены при МСКТ, и 3 пациента отказались от дальнейшего обследования.

При сравнительном анализе средний размер опухолевого узла выявленного при УЗИ/МСКТ в группе пациентов, прошедших скрининг в НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ, был достоверно меньше, чем средний размер ГЦК у пациентов, находящихся на стационарном лечении в РСНПМЦОиР и принявших участие в исследовании, и составил $31,59 \pm 11,68$ мм против $115,13 \pm 36,17$ мм ($p < 0,05$) (Рис. 20). Это указывает на эффективность скрининговых мероприятий в выявлении ГЦК на более ранних стадиях.

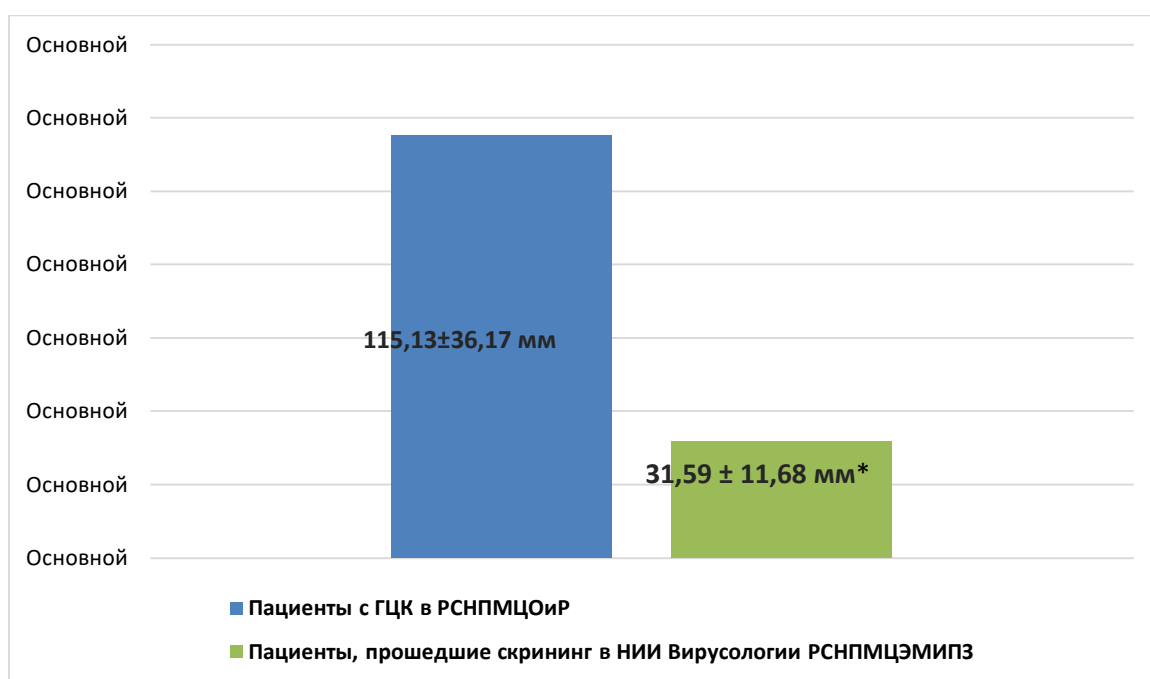


Рис. 20. Анализ размера опухолевого узла в сравниваемых группах

Подводя результат следует отметить, что использование комбинации АФП и PIVKA II в качестве диагностических онкомаркеров ГЦК у пациентов с хроническими вирусными гепатитами продемонстрировало повышенную чувствительность по сравнению с применением одного маркера. Эта комбинация может быть рекомендована для скрининга ГЦК у пациентов с инфекциями HBV, HCV и HDV. Более того, внедрение определения комбинации онкомаркеров в рутинную практику позволит выявлять ГЦК на ранних стадиях у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии, что, в свою очередь, улучшит выживаемость и качество жизни пациентов.

Всем пациентам с хроническими вирусными гепатитами и ЦП вирусной этиологии следует проводить УЗИ и анализы на онкомаркеры. При узловом образовании больше 1 см на УЗИ следует проводить 4-фазное МСКТ или МРТ [4]. При повышении PIVKA II выше нормы рекомендовано проведение 4-фазного КТ/МРТ исследования независимо от данных УЗИ. Пороговым значением для АФП с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности является уровень выше 200 нг/мл [160] исходя из чего, пациентам с уровнем АФП выше этого уровня рекомендовано пройти обследование на наличие ГЦК методом КТ/МРТ, При уровне АФП в диапазоне 30-200 нг/мл и отрицательных результатах по PIVKA II, а также при отсутствии объемного образования на УЗИ и низких значениях АФП L3, пациентам с нормальными онкомаркерами и отсутствием объемного образования или наличием узла диаметром менее 1 см на УЗИ рекомендуется проходить скрининг на онкомаркеры и УЗИ каждые 6 месяцев.

Широко известно, что «золотым стандартом» диагностики ГЦК является биопсия с последующей морфологией полученного образца [60]. Но следует отметить тот факт, что метод достаточно трудоёмок в исполнении и несет определенный процент осложнений. Кроме того, мало вероятно, что в ближайшем будущем все ЛПУ будут иметь в своем штате специалиста в данной области. В мировой медицинской практике широко применяется УЗИ

для диагностики различных заболеваний, в том числе и ГЦК. Однако мета-анализ, проведенный Tzartzeva и соавторами в 2018 году, показал, что чувствительностью УЗИ для определения ранней стадии ГЦК - только 47% [245]. Кроме того, ультразвуковое обследование во многом зависит от опыта оператора и качества оборудования, поэтому результаты могут быть не такими точными и надежными как серологические индикаторы [259]. Исходя из вышеизложенного, основной задачей нашего исследования было определить роль онкомаркеров в диагностике ГЦК у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Для этого исследование было разделено на 2 этапа. На первом этапе проводилась сравнительная характеристика онкомаркеров АФП, АФП L3 и PIVKA II, в качестве диагностических маркеров ГЦК. В исследовании участвовали три группы: пациенты с гистологически подтвержденной ГЦК, вызванной вирусными гепатитами, пациенты с циррозом печени вирусной этиологии без наличия объемных образований и здоровые добровольцы. Хотя АФП широко используется в качестве онкомаркера, до одной трети случаев ГЦК [155] не сопровождаются выработкой АФП, что подчеркивает необходимость внедрения дополнительных онкомаркеров. В проведенном нами исследовании наиболее сбалансированное соотношение чувствительности и специфичности была у PIVKA II. Однако, учитывая тот факт, что чувствительность PIVKA II не 100%, оптимальным является применение комбинации АФП+PIVKA II, в качестве онкомаркеров для определения ГЦК. АФП L3 также показал большую специфичность, по сравнению с АФП. Однако его чувствительность гораздо ниже, чем у PIVKA II+АФП, так как напрямую зависит от уровня последнего. В связи с чем применение АФП L3 может быть ограничено, так как в случае низкого уровня общего АФП, определение АФП L3 является неприемлимым. В ходе исследования были смоделированы прогностические модели, которые показали значительное ожидаемое увеличение уровней АФП L3 и PIVKA II с ростом опухоли. Это свидетельствует о прямой зависимости уровней онкомаркеров от размеров опухоли, что согласуется с выводами международных специалистов. [102, 113, 214, 265].

В рамках следующего этапа исследования был проведён скрининг на онкомаркеры среди 300 пациентов с вирусными гепатитами. Из них у 15 пациентов, у которых в процессе исследования методом визуализации была подтверждена ГЦК, было зарегистрировано одновременное повышение уровней PIVKA II и АФП выше нормы. У 17 пациентов наблюдалось изолированное повышение уровня PIVKA II, в то время как у 2 пациентов фиксировалось изолированное повышение уровня АФП. Таким образом наиболее оптимальным является использование при скрининге ГЦК комбинации АФП+PIVKA II, что совпадает с данными ряда исследователей. Кроме того, при проведении в рамках исследования скрининга ГЦК была выявлена на I стадии, когда 5-летняя выживаемость после резекции достигает 78% [49, 55, 99, 150, 190, 267].

В мировой литературе представлены различные алгоритмы диагностики ГЦК, однако большинство из них основываются либо на исключительно визуализационных методах, либо на сочетании визуализации с определением уровня АФП [44; 48, 88, 134]. Однако, как было описано ранее наибольшую эффективность в качестве раннего выявления ГЦК представляет комбинация двух онкомаркеров АФП и PIVKA II с УЗИ и/или МСКТ/МРТ.

ЛЕЧЕНИЕ ГЦК

На сегодняшний день существуют различные методы лечения ГЦК. К радикальным методам относится резекция, либо трансплантацию печени. Возможность выполнить резекцию опухоли при оперативном лечении ГЦК колеблется в пределах от 3% до 30%. Основными факторами, способствующими успешному исходу операции, являются молодой возраст пациента и удовлетворительное общее состояние. ЦП сам по себе не является противопоказанием для выполнения резекции, за исключением случаев, когда пациент относится к категории С по шкале Чайлд-Пью. Операция имеет наибольший успех при размерах опухоли менее 5 см, отсутствии инвазии в

сосуды, наличии капсулы, поражении лишь одной доли печени и отсутствии метастазов.

Реализованные успехи в области резекции печени связаны с использованием методики Ozauva K., которая предполагает максимально щадящий подход к удалению опухолевых узлов и включает в себя новую систему пересечения кровеносных и лимфатических сосудов. В то же время трансплантация печени не может считаться универсальным методом лечения ГЦК, и результаты ее применения часто оказываются неудовлетворительными. Послеоперационные периоды нередко сопровождаются рецидивами опухоли и метастазами, что обусловлено проводимой послеоперационной иммуносупрессивной терапией.

При опухолях печени, имеющих диаметр до 5 см, средняя продолжительность жизни составляет $55 \pm 0,8$ месяца. Тем не менее, в последние 15 лет в Западной Европе наблюдается увеличение доли трансплантаций печени с 10% до 13%. Это повышение эффективности трансплантации, вероятно, связано с более строгим отбором пациентов и более ранним выявлением заболевания. Улучшение диагностических методов может способствовать расширению числа пациентов, подходящих для резекции или трансплантации печени.

Поскольку большинство случаев ГЦК выявляется на поздних стадиях, когда резекция часто оказывается невозможной из-за распространенности опухоли, инвазии в сосуды, тромбоза воротной вены, метастазов, возраста пациента и недостаточности функционального резерва оставшейся печени, используются менее радикальные методы лечения. В таких случаях применяются два основных метода: трансартериальная эмболизация и перкутанные инъекции в опухоль.

Первая из этих методик — перкутанная инъекция этанола (ЧИЭ) — представляет собой сравнительно простой метод местной абляции. Этот метод демонстрирует значительный эффект у пациентов с максимум тремя очагами, диаметром не более 3 см. Согласно текущим данным о трехлетней

выживаемости при ГЦК на фоне цирроза печени, выживаемость пациентов с циррозом класса А по шкале Чайлд-Пью составляет 71%, тогда как у пациентов с циррозом класса В она снижается до 41%.

При применении радиочастотной абляции (РЧА) для лечения небольших опухолей наблюдается низкая частота рецидивов в первые 20 месяцев после вмешательства, составляющая 5-6%. Если размер опухоли достигает 3,5 см, частота местных рецидивов на 19-м месяце после процедуры составляет 3,6%, тогда как частота отдаленных метастазов достигает 46%.

Радиочастотная абляция обычно хорошо переносится пациентами, однако возможны осложнения, такие как лихорадка, боли, кровотечения, гематомы, плевральный выпот и радиационный гепатит. Сравнительный анализ показывает, что для достижения полного некроза опухоли при использовании этанола требуется в среднем 4,8 процедуры, в то время как при радиочастотной абляции достаточно 1,2 процедуры. Наилучших результатов можно добиться при комбинированном применении радиочастотной абляции и трансартериальной химиоэмболизации.

Альтернативные методы лечения включают перкутанные термотерапии, такие как радиочастотная термоабляция (РЧТА) и лазерная термоабляция (ЛТТА). Эти методы эффективны даже при однократном применении. Перспективным направлением является абляция с использованием высокоинтенсивных фокусированных ультразвуковых волн (HIFU), которая продемонстрировала обнадеживающие результаты в клинических испытаниях.

Трансартериальные методы лечения включают трансартериальную химиотерапевтическую эмболизацию (ТАХЭ) и трансартериальную химиоперфузию, которая применяется в случаях частичного тромбоза воротной вены. Метаанализы показывают умеренную эффективность ТАХЭ, хотя при тщательном отборе пациентов с циррозом печени класса А по шкале

Чайлд-Пью и сохранной функцией печени этот метод может быть признан достаточно эффективным.

В контролируемом исследовании Bisselli и коллег была зафиксирована выживаемость пациентов на 12, 24 и 30 месяцах на уровнях 68,9%, 47,4% и 37,3% соответственно, в сравнении с 31,3%, 15,6% и 9,4% у пациентов, которые не проходили лечение. Основными побочными эффектами химиоэмболизации являются токсичность препаратов (чаще всего доксорубицин и цисплатин) и осложнения процедуры, такие как боли, лихорадка и декомпенсация функции печени, при этом частота серьезных осложнений составляет 3-5%.

Использование внутривенной химиотерапии при лечении ГЦК весьма ограничено. Хотя эта терапия применялась в ряде неконтролируемых исследований и одном контролируемом, частота положительных откликов на лечение была низкой, что делает показания к такому виду терапии фактически незначительными. В качестве предпочтительного метода остаётся монотерапия доксорубицином, демонстрирующая уровень ответа на уровне 10-15%.

Важным аспектом лечения является метод трансартериальной химиотерапевтической эмболизации (ТАХЭ). Этот метод включает введение химиотерапевтических агентов, таких как доксорубицин или цисплатин, вместе с липиодолом в печеночную артерию. Эти вещества накапливаются в опухолевой ткани, обеспечивая длительное действие благодаря замедленному выведению. В завершение процедуры сосуды закрываются с помощью пеногелеобразных частиц, что способствует уничтожению мелких опухолевых образований в области кровоснабжения.

На данный момент отсутствуют убедительные рандомизированные исследования, которые бы обосновали химиоэмболизацию как стандартный метод лечения. В четырех рандомизированных исследованиях использование ТАХЭ с доксорубицином или цисплатином при нерезектабельной гипертензивной кардиопатии (ГЦК) не показало значительного увеличения

выживаемости. Тем не менее, в некоторых публикациях упоминается о повышении выживаемости при ГЦК на стадиях I и II, что требует дальнейшего изучения.

Важно также учитывать возможность постэмболического синдрома, который может проявляться лихорадкой, болями в животе, тошнотой и рвотой, а также увеличением уровня трансаминаз. В связи с этим предпочтение отдается супереактивной эмболизации, которая снижает риск таких осложнений.

Для сравнения можно упомянуть методы перкутанной деструкции опухолей, такие как инъекции этанола или уксусной кислоты, а также радиочастотную абляцию. Эти процедуры применяются при опухолях диаметром менее 3 см и в случаях, когда резекция печени невозможна. После терапии с использованием этанола 2- и 3-летняя выживаемость пациентов с одиночными опухолями составляет 90% и 80% соответственно, в то время как контрольные группы имеют выживаемость 63%. При циррозе печени класса А по шкале Чайлд-Пью, выживаемость через 2 и 3 года составила 97% и 92% соответственно, по сравнению с 76% в контрольной группе. При циррозе класса В выживаемость составила 88% и 68% соответственно через 2 и 3 года, а при циррозе класса С — 40% на 2 году и 0% на 3 году. Результаты трех других контролируемых исследований показывают аналогичные данные: 5-летняя выживаемость у 133 пациентов с ГЦК и опухолями диаметром менее 3 см составила 46%, с частотой рецидивов 96%.

Эффективность радиотерапии при ГЦК в настоящее время ограничена, однако методы, такие как протонная терапия и перкутанная микроволновая коагуляционная терапия, показывают положительное влияние на выживаемость. Одним из последних достижений в этой области является система CyberKnife, которая позволяет воздействовать на опухоль с помощью высокоцентрированных и фокусированных радиационных лучей, минимизируя при этом повреждение окружающих здоровых тканей.

Подводя итог обсуждению лечения, можно сказать, что на данный момент подходы к лечению ГЦК находятся на стадии разработки. Тем не менее, наиболее перспективным радикальным методом остается хирургическое вмешательство, которое включает либо резекцию печени, либо трансплантацию печени. Пациенты с единичным небольшим опухолевым очагом (до 5 см) или с не более чем тремя очагами до 3 см должны рассматриваться как кандидаты на такое лечение, особенно если у них нет цирроза печени. Если у пациента присутствует цирроз печени, резекцию можно провести при условии сохранности функции, причем операция должна осуществляться в специализированном центре с достаточным опытом выполнения таких вмешательств из-за высокого риска декомпенсации в послеоперационный период.

Возможности трансплантации печени, которую следует рассматривать для пациентов с циррозом и небольшими опухолями ГЦК, остаются неоднозначными — пятилетняя выживаемость составляет лишь 11%, что свидетельствует о преимуществе резекции как основного метода лечения. Тем не менее, пациенты с вирусной инфекцией на стадии репликации, которые ранее не рассматривались для трансплантации, сегодня могут быть кандидатами на трансплантацию благодаря наличию эффективных противовирусных средств.

Когда оперативное вмешательство не представляется возможным, выбор нехирургических методов лечения зависит от стадии заболевания ГЦК. На начальных стадиях заболевания целесообразно применять локальные методы деструкции опухолей. На средних стадиях, помимо локальной деструкции, часто используют химиоэмболизацию. На поздних стадиях, наряду с химиоэмболизацией, эффективны таргетные препараты, которые помогают замедлить прогрессирование опухолей.

Для опухолей, расположенных в периферических участках и имеющих размер менее 3 см, предпочтительным методом может быть перкутанная

инъекция этанола. Радиочастотная абляция также представляет собой эффективную альтернативу в подобных случаях.

Окончательные выводы о подходах к лечению ГЦК можно сделать только после проведения дополнительных рандомизированных исследований. Исследования показывают, что химиоэмболизация может увеличить выживаемость у пациентов с хорошими резервами печени, но важно учитывать возможные побочные эффекты, которые встречаются не чаще 3-5% случаев.

Системная химиотерапия, при использовании только цитостатических препаратов на поздних стадиях ГЦК, достигает эффекта лишь в 10-20% случаев, а средняя продолжительность выживаемости не превышает 4 месяцев.

Попытки применения интерферона-альфа, антигормональных препаратов и антител против АФП, вырабатываемого опухолью, не принесли значительных результатов. В то же время, наблюдаются позитивные эффекты от применения мегестрола и талидамида. Также проводились эксперименты с октреотидом. В настоящее время клинические испытания сосредоточены на оценке эффективности тимостимулина и альфа-1-тимозина. Новые перспективные направления включают иммунотерапию, генную терапию, использование онколитических вирусов, а также ингибиторы ангиогенеза и циклоксигеназы. Эти методы могут увеличить продолжительность жизни и время без рецидивов у определенной группы пациентов.

Помимо разработки новых терапевтических методов, важно акцентировать внимание на профилактических мерах, таких как отказ от алкоголя, вакцинация против гепатита В, предотвращение инфицирования вирусом гепатита С, ранняя диагностика наследственных заболеваний печени и своевременное лечение хронических заболеваний печени.

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

1. Базин И. С., Омеляновский, В. В., Авксентьева, М. В., Крысанов, И. С., & Ивахненко, О. И. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России //Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2010. - №. 2. - С. 22-27.
2. Бакиров А. Б., Калимуллина Д. Х., Аллабердина Д. У. и др. Циррозы печени - 2016. - С. 82.
3. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н. Особенности интерферонотерапии при вирусном гепатите С у детей -Тахрир хайъати - 2011.- № 1. - С. 70-73.
4. Кириенко, В. Т., Зайцев, И. А., Грушкевич, В. В., Потий, В. В. Скрининг и ранняя диагностика гепатоцеллюлярной карциномы. //Актуальная инфектология - 2018. - Т. 6. - №. 2. - С. 70-76.
5. Лихота О. С., Цикуниб А. Д. Особенности метаболизма и маркеры биохимических нарушений в печени при гепатитах. //Наука: комплексные проблемы - 2017. - №. 1. - С. 4-11.
6. Макарова М. А., Баранова И. А. Основные гепатологические синдромы в практике врача-интерниста. //Consilium Medicum. - 2017. - Т. 19. - №. 8. - С. 69-74.
7. Назаров Э.У., Ходжаева А.Ш., Туйчиев Л.Н., Рузибакиева М.Р., Хегай Т.Р. Особенности распределения и клинико-диагностическая значимость гена IL 28В у детей с хроническим вирусным гепатитом с в узбекской популяции. // Журнал теоретической и клинической медицины - 2015. - №. 1. - С. 117-119.
8. Таджиев Б. М. Некоторые особенности циркуляции генотипов HBV в Узбекистане //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). - 2008. - Т. 82. - №. 7. - С. 98-99.
9. Туманова У. Н., Щеголев А. И. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака //Архив патологии. - 2015. - Т. 77. - №. 2. - С. 50-55.

- 10.Щеголев А. И., Туманова У. Н., Мишнёв О. Д. Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2018. - №. 9. - С. 164-169.
- 11.Abbas Z., Abbas M., Abbas S., Shazi L. Hepatitis D and hepatocellular carcinoma. //World journal of hepatology. - 2015. - Т. 7. - №. 5. - P. 777.
- 12.Abbas Z., Qureshi M., Hamid S., Jafri W. Hepatocellular carcinoma in hepatitis D: Does it differ from hepatitis B monoinfection? //Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. - 2012. - Т. 18. - №. 1. - P. 18.
- 13.Aboyans, Victor, and Causes of Death Collaborators. "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." The Lancet (British edition) 385.9963 (2015): 117-71.
- 14.Abubakar I. I., Tillmann T., Banerjee A. 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 //Lancet. - 2015. - Т. 385. - №. 9963. - P. 117-171.
- 15.Ahn J., Gish R. G. Hepatitis D virus: a call to screening //Gastroenterology & hepatology. - 2014. - Т. 10. - №. 10. - P. 647.
- 16.AJCC cancer staging manual, eight edition. Springer International Publishing, 2017.
- 17.Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M. A., Allen C., 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. - 2017. - Т. 3. - №. 12. - P. 1683-1691.
- 18.Albhaisi S, Chowdhury A, Sanyal AJ. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals. JHEP Rep (2019) 1:329–41. 10.1016/j.jhepr.2019.08.002.
- 19.Aly A., Ronnebaum S., Patel D., Doleh Y., & Benavente F. Epidemiologic, humanistic and economic burden of hepatocellular carcinoma in the USA: a

- systematic literature review //Hepatic oncology. - 2020. - T. 7. - №. 3. - P. 1-18.
- 20.An, C., Choi Y., Choi D., Paik, Y., et al. Growth rate of early-stage hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease //Clinical and molecular hepatology. - 2015. - T. 21. - №. 3. - P. 279-286.
 - 21.Arif-Tiwari H., Kalb, B., Chundru, S., Sharma, P., et al. MRI of hepatocellular carcinoma: an update of current practices //Diagnostic and Interventional Radiology. - 2014. - T. 20. - №. 3. - P. 209-221.
 - 22.Atkins D., Ross D., Kelley M. Acting in the face of uncertainty //Annals of internal medicine. - 2014. - T. 161. - №. 4. - P. 300-301.
 - 23.Awada H., Voso M., Guglielmelli P., Gurnari, C. Essential thrombocythemia and acquired von willebrand syndrome: the shadowlands between thrombosis and bleeding //Cancers. - 2020. - T. 12. - №. 7. - P. 1-18.
 - 24.Axley P., Ahmed Z., Ravi S., Singal, A. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: a narrative review //Journal of clinical and translational hepatology. - 2018. - T. 6. - №. 1. - P. 79-84.
 - 25.Baden R., Rockstroh J. K., Buti M. Natural history and management of hepatitis C: does sex play a role? //The Journal of infectious diseases. - 2014. - T. 209. - №. 3. - P. 81-85.
 - 26.Baecker A, Liu X, La Vecchia C, Zhang ZF. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. Eur J Cancer Prev (2018) 27:205–12. 10.1097/CEJ.0000000000000428.
 - 27.Bai D., Zhang C., Chen P., Jin, S., Jiang G. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma //Scientific reports. - 2017. - T. 7. - №. 1. - P. 1-9.
 - 28.Bandiera S., Bian, C., Hoshida Y., Baumert, T., et al. Chronic hepatitis C virus infection and pathogenesis of hepatocellular carcinoma //Current opinion in virology. - 2016. - T. 20. - P. 99-105.

29. Barghini V., Donnini D., Uzzau A., Soardo G. Signs and symptoms //Hepatocellular carcinoma-Future outlook. Mesto izdanja: InTech. - 2013. - P. 197-215.
30. Bayard Q., Meunier L., Peneau C., Renault V., Shinde J., Nault J.C., et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. Nat Commun. 2018;9(1):5235. DOI: 10.1038/s41467-018-07552-9.
31. Bertino G., Ardiri A., Malaguarnera M., Malaguarnera G., et al. Hepatocellular carcinoma serum markers //Seminars in oncology. - WB Saunders, 2012. - T. 39. - №. 4. - P. 410-433.
32. Bertino G., Ardiri A., Calvagno G., Bertino N., et al. Prognostic and diagnostic value of des- γ -carboxy prothrombin in liver cancer //Drug news & perspectives. - 2010. - T. 23. - №. 8. - P. 498-508.
33. Bertuccio P., Turati F., Carioli G., Rodriguez T., et al. Global trends and predictions in hepatocellular carcinoma mortality //Journal of hepatology. - 2017. - T. 67. - №. 2. - P. 302-309.
34. Best J., Bilgi H., Heider D., Schotten C., et al. The GALAD scoring algorithm based on AFP, AFP-L3, and DCP significantly improves detection of BCLC early stage hepatocellular carcinoma //Zeitschrift für Gastroenterologie. - 2016. - T. 54. - №. 12. - P. 1296-1305.
35. Bialecki E. S., Di Bisceglie A. M. Diagnosis of hepatocellular carcinoma //Hpb. - 2005. - T. 7. - №. 1. - P. 26-34.
36. Biselli M., Gramezi A., Cursaro C., et al. Transcatheter arterial chemoembolization therapy {TACE} for patients with hepatocellular carcinoma {HCC}: a comparative study using a matched untreatment cohort. Abstracts 37th Annual Meeting EASL. 2002. April 18-21. Madrid. Abstr. 761.
37. Boccalini S., Taddei C., Ceccherini V., Bechini A., et al. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy: a posteriori evaluation and forecast of future benefits //Human vaccines & immunotherapeutics. - 2013. - T. 9. - №. 5. - P. 1119-1128.

38. Bockmann J. , Grube M., Hamed V., von Felden J., et al. High rates of cirrhosis and severe clinical events in patients with HBV/HDV co-infection: longitudinal analysis of a German cohort //BMC gastroenterology. - 2020. - T. 20. - №. 1. - P. 1-6.
39. Brierley J. D., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. (ed.). TNM classification of malignant tumours. - John Wiley & Sons, 2017. - P. 80-83.
40. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update //Hepatology (Baltimore, Md.). - 2011. - T. 53. - №. 3. - P. 1020-1022.
41. Bruix J., Sherman M., Llovet J. M., Beaugrand M., et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference //Journal of hepatology. - 2001. - T. 35. - №. 3. - P. 421-430.
42. Bucsics T., Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome //Gastroenterology report. - 2017. - T. 5. - №. 2. - P. 127-137.
43. Budhu A., Forgues M., Ye Q.H., Jia H.L., He P., Zanetti K.A., et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment. Cancer Cell. 2006;10(2):99–111. DOI:10.1016/j.ccr.2006.06.016
44. Burak K. W., Sherman M. Hepatocellular carcinoma: consensus, controversies and future directions: a report from the Canadian Association for the Study of the Liver Hepatocellular Carcinoma Meeting //Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. - 2015. - T. 29. - №. 4. - P. 178-184.
45. Burton A., Balachandrakumar, V. K., Driver, R. J., Tataru, D., et al. Regional variations in hepatocellular carcinoma incidence, routes to diagnosis, treatment and survival in England //British journal of cancer. - 2021. - P. 1-11.
46. Cabibbo G., Maida M., Genco C., Antonucci M., et al. Causes of and prevention strategies for hepatocellular carcinoma //Seminars in oncology. - WB Saunders, 2012. - T. 39. - №. 4. - P. 374-383.

47. Cancer IARC. Globocan. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.// World Health Organization- 2012- 9.
48. Cassinotto C., Aube C., Dohan A. Diagnosis of hepatocellular carcinoma: an update on international guidelines //Diagnostic and interventional imaging. - 2017. - T. 98. - №. 5. - P. 379-391.
49. Caviglia G. P., Ribaldone D. G., Abate M. L., Ciano A., et al. Performance of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II assessed by chemiluminescence enzyme immunoassay for hepatocellular carcinoma detection: a meta-analysis //Scandinavian Journal of Gastroenterology. - 2018. - T. 53. - №. 6. - P. 734-740.
50. Chang J., Gudima S. O., Tarn C., Nie X., et al. Development of a novel system to study hepatitis delta virus genome replication //Journal of virology. - 2005. - T. 79. - №. 13. - P. 8182-8188.
51. Chang M. H., You S. L., Chen C. J., Liu C. J et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer //Gastroenterology. - 2016. - T. 151. - №. 3. - P. 472-480.
52. Charach L., Zusmanovitch L., Charach G. Hepatocellular carcinoma. part 2: clinical presentation and diagnosis //Eur Med J. - 2017. - T. 5. - №. 1. - P. 81-88.
53. Chen C. C., Chang J. Y., Liu K. J., Chan C., et al. Hepatocellular carcinoma associated with acquired von Willebrand disease and extreme thrombocytosis //Annals of oncology. - 2005. - T. 16. - №. 6. - P. 988-989.
54. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. REVEAL-HBV study group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. Journal of the American Medical Association. 2006 Jan 4;295(1):65-73.
55. Chen H., Zhang Y., Li S., Li N., et al. Direct comparison of five serum biomarkers in early diagnosis of hepatocellular carcinoma //Cancer management and research. - 2018. - T. 10. - P. 1947-1958.

- 56.Chen X., Wu F., Liu Y., Lou J., et al. The contribution of serum hepatitis B virus load in the carcinogenesis and prognosis of hepatocellular carcinoma: evidence from two meta-analyses //Oncotarget. - 2016. - T. 7. - №. 31. - P. 49299-49309.
- 57.Chen, C. J., Yang, H. I., Iloeje, U. H., & Reveal-HBV Study Group. (2009). Hepatitis B virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis B. *Hepatology*, 49(S5), S72-S84.
- 58.Cheng H. T., Chang Y. H., Chen Y. Y., Lee T. H., et al. AFP-L3 in chronic liver diseases with persistent elevation of alpha-fetoprotein //Journal of the Chinese Medical Association. - 2007. - T. 70. - №. 8. - P. 310-317.
- 59.Chiang C. J., Yang Y. W., You S. L., Lai M. S., et al. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan //Jama. - 2013. - T. 310. - №. 9. - P. 974-976.
- 60.Childs A., Zakeri N., Ma Y. T., O'Rourke J., et al. Biopsy for advanced hepatocellular carcinoma: results of a multicentre UK audit //British journal of cancer. - 2021. - T. 125. - №. 10. - P. 1350-1355.
- 61.Chu C. M., Liaw Y. F. Natural history of hepatitis B virus infection //Hepatitis B virus in human diseases. - Humana Press, Cham, 2016. - P. 217-247.
- 62.Chu H, Williams B, Schnabl B. Gut microbiota, fatty liver disease, and hepatocellular carcinoma. *Liver Res* (2018) 2:43–51. 10.1016/j.livres.2017.11.005.
- 63.Chung TW, Lee YC, Kim CH. Hepatitis B viral HBx induces matrix metalloproteinase-9 gene expression through activation of ERK and PI-3K/AKT pathways: Involvement of invasive potential. *The FASEB Journal*. 2004 Jul;18(10):1123-1125.
- 64.Colecchia A., Scaioli E., Montrone L., Vestito A., et al. Pre-operative liver biopsy in cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma represents a safe and accurate diagnostic tool for tumour grading assessment //Journal of hepatology. - 2011. - T. 54. - №. 2. - P. 300-305.

- 65.Colombo M, Lleo A. The impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma epidemiology. *Hepat Oncol* (2018) 5:HEP03. 10.2217/hep-2017-0024. Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Rep* (2020) 23:100101. 10.1016/j.jhepr.2020.100101.
- 66.Conti F., Buonfiglioli F., Scuteri A., Crespi C., et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals //Journal of hepatology. - 2016. - T. 65. - №. 4. - P. 727-733.
- 67.Cross T., Rizzi P., Horner M., Jolly, A., et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London //Journal of medical virology. - 2008. - T. 80. - №. 2. - P. 277-282.
- 68.Davenport M. S., Khalatbari S., Liu P. S., Maturen K. E., et al. Repeatability of diagnostic features and scoring systems for hepatocellular carcinoma by using MR imaging //Radiology. - 2014. - T. 272. - №. 1. - P. 132-142.
- 69.de Guadalupe Chávez-López M., Zúñiga-García V., Perez-Carreón J. I., Avalos-Fuentes A., et al. Eag1 channels as potential early-stage biomarkers of hepatocellular carcinoma //Biologics: targets & therapy. - 2016. - T. 10. - P. 139-148.
- 70.de Martel C., Maucort-Boulch D., Plummer M., & Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma //Hepatology. - 2015. - T. 62. - №. 4. - P. 1190-1200.
- 71.Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World J Hepatol* (2019) 11:1–18. 10.4254/wjh.v11.i1.1.
- 72.Deterding K., Schlevogt B., Port K., Cornberg M., et al. can persisting liver stiffness indicate increased risk of hepatocellular cell carcinoma after successful anti-HCV therapy?-authors' reply //Alimentary Pharmacology & Therapeutics. - 2016. - T. 43. - №. 4. - P. 546-547.

- 73.Di Marco V., Calvaruso V., Ferraro D., Bavetta M. G., et al. Effects of eradicating hepatitis C virus infection in patients with cirrhosis differ with stage of portal hypertension //Gastroenterology. - 2016. - T. 151. - №. 1. - P. 130-139.
- 74.Dietrich C. F., Nolsøe, C. P., Barr, R. G., Berzigotti, A., et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver-update 2020-WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. - 2020. - T. 41. - №. 05. - P. 562-585.
- 75.Do Seon Song S. H. B. Changes of guidelines diagnosing hepatocellular carcinoma during the last ten-year period //Clinical and molecular hepatology. - 2012. - T. 18. - №. 3. - P. 258-267.
- 76.Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: a promising therapeutic target. J Hepatol (2011) 55:920–32. 10.1016/j.jhep.2011.05.008.
- 77.Durazo F. A., Blatt L. M., Corey W. G., Lin J. H., et al. Des- γ -carboxyprothrombin, α -fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma //Journal of gastroenterology and hepatology. - 2008. - T. 23. - №. 10. - P. 1541-1548.
- 78.EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67:370–398. – PubMed
- 79.Eke A. C., Eleje G. U., Eke U. A., Xia Y., et al. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus //Cochrane Database of Systematic Reviews. - 2017. - №. 2.-P. 82.
- 80.El-Serag H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma //Gastroenterology. - 2012. - T. 142. - №. 6. - P. 1264-1273.
- 81.El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. Clin Gastroenterol Hepatol (2006) 4:369–80. 10.1016/j.cgh.2005.12.007.

- 82.El-Serag HB, Kanwal F. Obesity and hepatocellular carcinoma: hype and reality. *Hepatology* (2014) 60:779–81. 10.1002/hep.27172.
- 83.Erly B., Carey W. D., Kapoor B., McKinney J. M., et al. Hepatorenal syndrome: a review of pathophysiology and current treatment options //Seminars in Interventional Radiology. - Thieme Medical Publishers, 2015. - T. 32. - №. 04. - P. 445-454.
- 84.Ertle J. M., Heider D., Wichert M., Keller B., et al. A combination of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma //Digestion. - 2013. - T. 87. - №. 2. - P. 121-131.
- 85.European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182–236.
- 86.Farci P., Niro G. A. Clinical features of hepatitis D //Seminars in liver disease. - Thieme Medical Publishers, 2012. - T. 32. - №. 03. - P. 228-236.
- 87.Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato, F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors //Gastroenterology. - 2004. - T. 127. - №. 5. - P. 35-50.
- 88.Feld J. J., Jacobson I. M., Hézode C., Asselah T., et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection //New England Journal of Medicine. - 2015. - T. 373. - №. 27. - P. 2599-2607.
- 89.Feng H., Li B., Li Z., Wei Q., et al. PIVKA-II serves as a potential biomarker that complements AFP for the diagnosis of hepatocellular carcinoma //BMC cancer. - 2021. - T. 21. - №. 1. - P. 1-10.
- 90.Ferenci P., Fried M., Labrecque D., Bruix J., et al. Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective //Journal of clinical gastroenterology. - 2010. - T. 44. - №. 4. - P. 239-245.
- 91.Ferenci P., Fried M., Labrecque D., Bruix J., et al. World gastroenterology organisation global guideline. hepatocellular carcinoma (hcc): a global perspective //J gastrointestin liver dis. - 2010. - T. 19. - №. 3. - P. 311-317.

92. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 //International journal of cancer. - 2015. - T. 136. - №. 5. - P. 359-386.
93. Fitzmaurice C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study //JAMA oncology. - 2017. - T. 3. - №. 4. - P. 524-548.
94. Friedman LS, Martin P. Handbook of liver disease. 4th. ed. xxvi. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 547 Nakagawa H, Maeda S. Inflammation- and stress-related signaling pathways in hepatocarcinogenesis. World J Gastroenterol. 2012;18(31):4071–81.
95. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology. 2008 May;134(6):1655-1669.
96. Fujiwara N., Friedman S. L., Goossens N., Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine //Journal of hepatology. - 2018. - T. 68. - №. 3. - P. 526-549.
97. Gao J., Song P. Combination of triple biomarkers AFP, AFP-L3, and PIVKAI for early detection of hepatocellular carcinoma in China: Expectation //Drug discoveries & therapeutics. - 2017. - T. 11. - №. 3. - P. 168-169.
98. Gao P., Li M., Tian Q. B., Liu, D. W. Diagnostic performance of des- γ -carboxy prothrombin (DCP) for hepatocellular carcinoma: a bivariate meta-analysis //Neoplasma. - 2012. - T. 59. - №. 2. - P. 150-159.
99. Gentile I., Buonomo A. R., Scotto R., Zappulo E., et al. Diagnostic accuracy of PIVKA-II, alpha-fetoprotein and a combination of both in diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients affected by chronic HCV infection //in vivo. - 2017. - T. 31. - №. 4. - P. 695-700.
100. Gieseler R. K., Marquitan G., Schlattjan M., Sowa J. P., et al. Hepatocyte apoptotic bodies encasing nonstructural HCV proteins amplify

- hepatic stellate cell activation: implications for chronic hepatitis C //Journal of viral hepatitis. - 2011. - T. 18. - №. 11. - P. 760-767.
101. Gouas D, Shi H, Hainaut P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett* (2009) 286:29–37. 10.1016/j.canlet.2009.02.057.
 102. Grizzi F., Franceschini B., Hamrick C., Frezza E., et al. Usefulness of cancer-testis antigens as biomarkers for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma //Journal of Translational Medicine. - 2007. - T. 5. - №. 1. - P. 1-11.
 103. Gupta H, Youn GS, Shin MJ, Suk KT. Role of Gut Microbiota in Hepatocarcinogenesis. *Microorganisms* (2019) 7:121. 10.3390/microorganisms7050121.
 104. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation //cell. - 2011. - T. 144. - №. 5. - P. 646-674.
 105. Harris R. J., Martin N. K., Rand E., Mandal S., et al. New treatments for hepatitis C virus (HCV): scope for preventing liver disease and HCV transmission in England //Journal of viral hepatitis. - 2016. - T. 23. - №. 8. - P. 631-643.
 106. Hemken P. M., Sokoll L. J., Yang X., Dai J., et al. Validation of a novel model for the early detection of hepatocellular carcinoma //Clinical proteomics. - 2019. - T. 16. - №. 1. - P. 1-9.
 107. Higashi T., Friedman S.L., Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017;121:27–42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
 108. Hoshida Y., Villanueva A., Sangiovanni A., Sole M., Hur C., Andersson K.L., et al. Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis. *Gastroenterology*.2013;144(5):1024–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.01.021.
 109. Hsu L., Bowlus C. L., Stewart S. L., Nguyen T. T., et al. Electronic messages increase hepatitis B screening in at-risk Asian American patients: a

- randomized, controlled trial //Digestive diseases and sciences. - 2013. - T. 58. - №. 3. - P. 807-814.
110. Huang G., Lau W. Y., Wang Z. G., Pan Z. Y., et al. Antiviral therapy improves postoperative survival in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial //Annals of surgery. - 2015. - T. 261. - №. 1. - P. 56-66.
 111. Huang TD, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. Intern Med J (2019) 24:1038–47. 10.1111/imj.14709.
 112. Huh U. Y., Kim J. H., Kim B. H., Nam K. D., et al. The incidence and clinical significance of paraneoplastic syndromes in patients with hepatocellular carcinoma //The Korean journal of hepatology. - 2005. - T. 11. - №. 3. - P. 275-283.
 113. Ibrahim H. M., Elghannam M. Z., Elkhawaga O. A. Y., El-Sokkary A. M. Evaluation of serum alpha fetoprotein-L3 as an accuracy novel biomarker for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in Egyptian patients //Saudi Journal of Biological Sciences. - 2021. - T. 28. - №. 10. - P. 5760-5764.
 114. Inagaki Y., Sugimoto K., Shiraki K., Yoshizawa N., et al. Sarcomatous hepatocellular carcinoma with remittent fever //Internal Medicine. - 2012. - T. 51. - №. 21. - P. 3025-3029.
 115. Irshad M., Gupta P., Irshad K. Molecular targeting of antiviral drugs used against hepatitis C virus infection //Hepatoma Research. - 2018. - T. 4. - P. 1-14.
 116. Izumi N. Diagnostic and treatment algorithm of the Japanese society of hepatology: a consensus-based practice guideline //Oncology. - 2010. - T. 78. - №. 1. - P. 78-86.
 117. Jang E. S., Jeong S. H., Kim J. W., Choi Y. S., et al. Diagnostic performance of alpha-fetoprotein, protein induced by vitamin K absence,

- osteopontin, Dickkopf-1 and its combinations for hepatocellular carcinoma //PloS one. - 2016. - T. 11. - №. 3. - 0151069. - P. 1-14.
118. Jemal A., Bray F., Forman D., O'Brien M., et al. Cancer burden in Africa and opportunities for prevention //Cancer. - 2012. - T. 118. - №. 18. - P. 4372-4384.
 119. Ji J., Wang H., Li Y., Zheng L., et al. Diagnostic evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study //PloS one. - 2016. - T. 11. - №. 4. - 0153227. - P. 1-17.
 120. Jia, J., Zhou, X. & Chu, Q. Mechanisms and therapeutic prospect of the JAK-STAT signaling pathway in liver cancer. *Mol Cell Biochem* (2024). <https://doi.org/10.1007/s11010-024-04983-5>.
 121. Jindal A, Thadi A, Shailubhai K. Hepatocellular carcinoma: Etiology and current and future drugs. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(2):221–32.
 122. Joshita S., Nakazawa K., Koike S., Kamijo A., et al. A case of granulocyte-colony stimulating factor-producing hepatocellular carcinoma confirmed by immunohistochemistry //Journal of Korean medical science. - 2010. - T. 25. - №. 3. - P. 476-480.
 123. Jourdain G., Ngo-Giang-Huong N., Harrison L., Decker L., et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B //New England Journal of Medicine. - 2018.- P. 911-913.
 124. Kang T.W., Yevsa T., Woller N., Hoenicke L., Wuestefeld T., Dauch D., et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature*. 2011;479(7374):547–51. DOI: 10.1038/nature10599
 125. Kansagara D., Papak J., Pasha A. S., O'Neil M., et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review //Annals of internal medicine. - 2014. - T. 161. - №. 4. - P. 261-269.

126. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, et al. Basal core promoter mutations of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B carriers. *Gastroenterology* 2003;124:327-34. 10.1053/gast.2003.50053.
127. Karlas T., Benckert J., Beer S., Keim V., et al. can persisting liver stiffness indicate increased risk of HCC, after successful anti-HCV therapy? // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. - 2016. - T. 43. - №. 4. - P. 543-544.
128. Ke S., Chen S., Dong Z., Hong C. S., et al. Erythrocytosis in hepatocellular carcinoma portends poor prognosis by respiratory dysfunction secondary to mitochondrial DNA mutations // *Hepatology*. - 2017. - T. 65. - №. 1. - P. 134-151.
129. Kew M. C. Paraneoplastic phenomena in patients with hepatocellular carcinoma // *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy*. - 2016. - T. 2. - №. 1. - P. 9-12.
130. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* (2014) 3:31–40. 10.1159/000343856.
131. Khodjaeva M., Ibadullaeva, N., Khikmatullaeva A., Joldasova E., et al. The medical impact of hepatitis D virus infection in Uzbekistan // *Liver International*. - 2019. - T. 39. - №. 11. - P. 2077-2081.
132. Kim H., El-Serag H. B. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in the USA // *Current gastroenterology reports*. - 2019. - T. 21. - №. 4. - P. 1-8.
133. Kim J. H., Joo I., Lee J. M. Atypical appearance of hepatocellular carcinoma and its mimickers: how to solve challenging cases using gadoxetic acid-enhanced liver magnetic resonance imaging // *Korean Journal of Radiology*. - 2019. - T. 20. - №. 7. - P. 1019-1041.
134. Kim T. H., Kim S. Y., Tang A., & Lee J. M. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update // *Clinical and molecular hepatology*. - 2019. - T. 25. - №. 3. - P. 245-263.

135. Kim W. R., Loomba R., Berg T., Aguilar Schall R. E., et al. Impact of long-term tenofovir disoproxil fumarate on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B //Cancer. - 2015. - T. 121. - №. 20. - P. 3631-3638.
136. Koike K. Hepatitis C virus contributes to hepatocarcinogenesis by modulating metabolic and intracellular signaling pathways //Journal of gastroenterology and hepatology. - 2007. - T. 22. - P. 108-111.
137. Kondo Y., Kimura O., Shimosegawa T. Significant biomarkers for the management of hepatocellular carcinoma //Clinical journal of gastroenterology. - 2015. - T. 8. - №. 3. -P. 109-115.
138. Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG), National Cancer Center, Korea (NCC). 2014 Korean liver cancer study group-national cancer center Korea practice guideline for the management of hepatocellular carcinoma //Korean journal of radiology. - 2015. - T. 16. - №. 3. -P. 465-522.
139. Kuang SY, Jackson PE, Wang JB, et al. Specific mutations of hepatitis B virus in plasma predict liver cancer development. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101:3575-80. 10.1073/pnas.0308232100.
140. Kudo M. Japan's successful model of nationwide hepatocellular carcinoma surveillance highlighting the urgent need for global surveillance //Liver cancer. - 2012. - T. 1. - №. 3-4. - P. 141-143.
141. Kudo M., Izumi N., Kokudo N., Matsui O., et al. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version //Digestive diseases. - 2011. - T. 29. - №. 3. - P. 339-364.
142. Kumada T., Toyoda H., Kiriya S., Tanikawa M., et al. Predictive value of tumor markers for hepatocarcinogenesis in patients with hepatitis C virus //Journal of gastroenterology. - 2011. - T. 46. - №. 4. - P. 536-544.
143. Kushner T., Serper M., Kaplan D. E. Delta hepatitis within the Veterans Affairs medical system in the United States: Prevalence, risk factors, and outcomes //Journal of hepatology. - 2015. - T. 63. - №. 3. - P. 586-592.

144. Kutlu O, Kaleli HN, Ozer E. Molecular Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis- (NASH-) Related Hepatocellular Carcinoma. *Can J Gastroenterol Hepatol* (2018) 2018:8543763. 10.1155/2018/8543763.
145. Lam C. M., Chan A. O. O., Ho P., Ng I. L., et al. Different presentation of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in a cohort of 1863 young and old patients—implications for screening // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. - 2004. - T. 19. - №. 7. - P. 771-777.
146. Lang B. H., Poon R. T., Fan S. T., Wong, J. Outcomes of patients with hepatocellular carcinoma presenting with variceal bleeding // *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. - 2004. - T. 99. - №. 11. - P. 2158-2165.
147. Lebeaupin C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B. Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* (2018) 69:927–47. 10.1016/j.jhep.2018.06.008.
148. Lee DH, Lee JM. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol* (2017) 95:349–61. 10.1016/j.ejrad.2017.08.030.
149. Lee JM, Wong CM, Ng IO. Hepatitis B virus-associated multistep hepatocarcinogenesis: A stepwise increase in allelic alterations. *Cancer Research*. 2008 Jul 15;68(14):5988-5996.
150. Lee Q., Yu X., Yu W. The value of PIVKA-II versus AFP for the diagnosis and detection of postoperative changes in hepatocellular carcinoma // *Journal of Interventional Medicine*. - 2021. - T. 4. - №. 2. - P. 77-81.
151. Levrero M., Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma // *Journal of hepatology*. - 2016. - T. 64. - №. 1. - P. 84-101.
152. Li C., Zhang Z., Zhang P., & Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatocellular carcinoma: A systematic review // *Hepatology Research*. - 2014. - T. 44. - №. 10. - P. 11-25.

153. Liang K. H., Hsu C. W., Chang M. L., Chen Y. C., et al. Peginterferon is superior to nucleos (t) ide analogues for prevention of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B //The Journal of Infectious Diseases. - 2016. - T. 213. - №. 6. - P. 966-974.
154. Lim N., Singh D., Jackson S., Lake, J. R. Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus (HCV) Liver Transplant Recipients Treated with Pretransplant Direct-Acting Antiviral (DAA) Therapy //Gastrointestinal tumors. - 2020. - T. 7. - №. 4. - P. 134-143.
155. Lindberg G., Hamid S. S., Malfertheiner P., Thomsen O. O., et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: constipation—a global perspective //Journal of clinical gastroenterology. - 2011. - T. 45. - №. 6. - P. 483-487.
156. Liu K, McCaughan GW. Epidemiology and Etiologic Associations of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Associated HCC. Adv Exp Med Biol (2018) 1061:3–18. 10.1007/978-981-10-8684-7.
157. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nat Commun (2014) 5:4309. 10.1038/ncomms5309.
158. Livraghi T., Bolondi L., Lazzaroni S., et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. Cancer, 1992; 69 : 925-9.
159. Lok A. S., Sterling, R. K., Everhart, J. E., Wright, E. C., et al. Des- γ -carboxy prothrombin and α -fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma //Gastroenterology. - 2010. - T. 138. - №. 2. - P. 493-502.
160. Lou J., Zhang L., Lv S., Zhang,C., et al. Biomarkers for hepatocellular carcinoma //Biomarkers in cancer. - 2017. - T. 9. - 1179299X16684640 - P. 1-9.

161. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S. 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. - 2012. - T. 380. - №. 9859. - P. 2095-2128.
162. Lukmonov S., Kurbankulov U., Allazarov U., Madatov K., et al. Hepatocellular carcinoma. screening and surgical tactics //Annals of Oncology. - 2017. - T. 28. - P. 55.
163. Lok A. S. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease.//Gastroenterology.- 2009- T. 136.- №. 1. - P. 138-148.
164. Malaguarnera G., Giordano M., Paladina I., Berretta M., et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma //Digestive diseases and sciences. - 2010. - T. 55. - №. 10. - P. 2744-2755.
165. Marrero J. A., Feng Z., Wang Y., Nguyen M. H., et al. α -fetoprotein, des- γ carboxyprothrombin, and lectin-bound α -fetoprotein in early hepatocellular carcinoma //Gastroenterology. - 2009. - T. 137. - №. 1. - P. 110-118.
166. Marrero J. A., Kulik L. M., Sirlin C. B., Zhu A. X., et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases //Hepatology. - 2018. - T. 68. - №. 2. - P. 723-750.
167. Matsuzaki K., Murata M., Yoshida K., Sekimoto G., et al. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor β signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma //Hepatology. - 2007. - T. 46. - №. 1. - P. 48-57.
168. Meissner E. G., Kohli, A., Virtaneva, K., Sturdevant, D., et al. Achieving sustained virologic response after interferon-free hepatitis C virus treatment correlates with hepatic interferon gene expression changes independent of cirrhosis //Journal of viral hepatitis. - 2016. - T. 23. - №. 7. - P. 496-505.

169. Meyer J. P., Moghimi Y., Marcus R., Lim J. K., et al. Evidence-based interventions to enhance assessment, treatment, and adherence in the chronic Hepatitis C care continuum //International Journal of Drug Policy. - 2015. - T. 26. - №. 10. - P. 922-935.
170. Ming L., Thorgeirsson S. S., Gail M. H., Lu P., et al. Dominant role of hepatitis B virus and cofactor role of aflatoxin in hepatocarcinogenesis in Qidong, China //Hepatology. - 2002. - T. 36. - №. 5. - P. 1214-1220.
171. Moeini A., Torrecilla S., Tovar V., Montironi C., Andreu-Oller C., Peix J., et al. An immune gene expression signature associated with development of human hepatocellular carcinoma identifies mice that respond to chemopreventive agents. Gastroenterology. 2019;157(5):1383–97.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.028.
172. Moghadami M., Dadashpour N., Mokhtari A. M., Ebrahimi M., 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. - 2020. - T. 23. - P. 419-426.
173. Nakagawa H, Hayata Y, Kawamura S, Yamada T, Fujiwara N, Koike K. Lipid Metabolic Reprogramming in Hepatocellular Carcinoma. Cancers (Basel) (2018) 10:447. 10.3390/cancers10110447 Sunny NE, Bril F, Cusi K. Mitochondrial Adaptation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Novel Mechanisms and Treatment Strategies. Trends Endocrinol Metab (2017) 28:250–60. 10.1016/j.tem.2016.11.006.
174. Nam C. Y., Chaudhari V., Raman S. S., Lassman C. et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis //Clinical Gastroenterology and Hepatology. - 2011. - T. 9. - №. 2. - P. 161-167.
175. Nault J.C., Ningarhari M., Rebouissou S., Zucman-Rossi J. The role of telomeres and telomerase in cirrhosis and liver cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(9):544–58. DOI: 10.1038/s41575-019-0165-3.

176. Nevola R., Rinaldi L., Giordano M., Marrone A., et al. Mechanisms and clinical behavior of hepatocellular carcinoma in HBV and HCV infection and alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease //Hepatoma Research. - 2018. - T. 4. - P. 1-22.
177. Njei B., Rotman Y., Ditah I., & Lim J. K. et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality //Hepatology. - 2015. - T. 61. - №. 1. - P. 191-199.
178. Oda K., Ido A., Tamai T., Matsushita M., et al. Highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive α -fetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease //Oncology reports. - 2011. - T. 26. - №. 5. - P. 1227-1233.
179. Omata M., Lesmana, L. A., Tateishi, R., Chen, P. J., et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma //Hepatology international. - 2010. - T. 4. - №. 2. - P. 439-474.
180. Orlando R., Foggia M., Maraolo A. E., Mascolo S., et al. Prevention of hepatitis B virus infection: from the past to the future //European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. - 2015. - T. 34. - №. 6. - P. 1059-1070 .
181. Örmeci N. Surveillance of the Patients with High Risk of Hepatocellular Cancer. J Gastrointest Canc (2017) 48:246–9. 10.1007/s12029-017-9972-3.
182. Papatheodoridis G. V., Chan H. L. Y., Hansen B. E., Janssen H. L. et al. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy //Journal of hepatology. - 2015. - T. 62. - №. 4. - P. 956-967.
183. Papatheodoridis G., Thomas H. C., Golna C., Bernardi M., 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. - 2016. - T. 23. - P. 1-12.

184. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* (2010) 140:197–208.
185. Park J. W., Chen M., Colombo M., Roberts L. R., et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study //Liver International. - 2015. - T. 35. - №. 9. - P. 2155-2166.
186. Pérez C. M., Albizu-García C. E., Torres E. A. Tackling the health challenge posed by hepatitis C in Puerto Rico: a call for immediate public health actions //Puerto Rico Health Sciences Journal. - 2015. - T. 34. - №. 2. - P. 53-59.
187. Péron J., Cropet C., Tredan O., Bachelot T., et al. CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients //European Journal of Cancer. - 2013. - T. 49. - №. 5. - P. 1080-1089.
188. Petruzzello A. Suppl-1, M3: epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma //The open virology journal. - 2018. - T. 12. - P. 26-32.
189. Piñero F., Dirchwolf M., Pessôa M. G. Biomarkers in hepatocellular carcinoma: diagnosis, prognosis and treatment response assessment //Cells. - 2020. - T. 9. - №. 6. - P. 1-26.
190. Pocha C, Xie C. Hepatocellular carcinoma in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease-one of a kind or two different enemies? *Transl Gastroenterol Hepatol* (2019) 4:72. 10.21037/tgh.2019.09.01.
191. Poté N., Cauchy F., Albuquerque M., Voitot H. et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion //Journal of hepatology. - 2015. - T. 62. - №. 4. - P. 848-854.
192. Pugh R. N. H., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L., Pietroni M. C., et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices //British journal of surgery. - 1973. - T. 60. - №. 8. - P. 646-649.

193. Razavi-Shearer D., Gamkrelidze, I., Nguyen, M. H., Chen, D. S., et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study //The lancet Gastroenterology & hepatology. - 2018. - T. 3. - №. 6. - P. 383-403.
194. Rehmann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells //Nature medicine. - 2013. - T. 19. - №. 7. - P. 859-868.
195. Reig M., Mariño, Z., Perelló, C., Iñarrairaegui, M., et al. Unexpected early tumor recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma undergoing interferon-free therapy: a note of caution //J Hepatol. - 2016. - T. 65. - №. 4. - P. 719-726.
196. Research E. O. F., Cancer T. O., European Association For The Study Of The Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma //Journal of hepatology. - 2012. - T. 56. - №. 4. - P. 908-943.
197. Rimola J., Forner, A., Reig, M., Vilana, R., et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma //Hepatology. - 2009. - T. 50. - №. 3. - P. 791-798.
198. Rinaldi L., Nascimbeni F., Giordano M., Masetti C., et al. Clinical features and natural history of cryptogenic cirrhosis compared to hepatitis C virus-related cirrhosis //World journal of gastroenterology. - 2017. - T. 23. - №. 8. - P. 1458-1468.
199. Ringelhan M., Pfister D., O'Connor T., Pikarsky E., Heikenwalder M. The immunology of hepatocellular carcinoma. Nat Immunol. 2018;19(3):222–32. DOI: 10.1038/s41590-018-0044-z.
200. Rojas Á., Sánchez-Torrijos Y., Gil-Gómez A., Liu C. H., et al. Performance of different biomarkers for the management of hepatocellular carcinoma //Hepatoma Research. - 2018. - T. 4. - P. 1-18.

201. Romeo R., Del Ninno E., Rumi M., Russo A., et al. A 28-year study of the course of hepatitis Δ infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma //Gastroenterology. - 2009. - T. 136. - №. 5. - P. 1629-1638.
202. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. J Hepatol (2017) 67:829–46. 10.1016/j.jhep.2017.05.016.
203. Saffroy R. et al. New perspectives and strategy research biomarkers for hepatocellular carcinoma. - 2007. - P. 1169-1179.
204. Saitta C., Raffa G., Alibrandi A., Brancatelli S., et al. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients //Medicine. - 2017. - T. 96. - №. 26. - P. 1-5.
205. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. Oncologist (2010) 4:14–22. 10.1634/theoncologist.2010-S4-14.
206. Sato T., Tateishi R., Yoshida H., Ohki T., et al. Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C //Hepatology international. - 2009. - T. 3. - №. 4. - P. 544-550.
207. Sauzay C., Petit A., Bourgeois A. M., Barbare J. C., et al. Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma //Clinica chimica acta. - 2016. - T. 463. - P. 39-44.
208. Schütte K., Schulz C., Link A., Malfertheiner P. et al. Current biomarkers for hepatocellular carcinoma: Surveillance, diagnosis and prediction of prognosis //World journal of hepatology. - 2015. - T. 7. - №. 2. - P. 544-550.
209. Seehawer M., Heinzmann F., D'Artista L., Harbig J., Roux P.-F., Hoenicke L., et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. Nature. 2018;562:69–75.
210. Seetlani N. K., Abbas Z., Raza S., Yakoob J., et al. Prevalence of hepatitis D in HBsAg positive patients visiting liver clinics //Journal of Pakistan Medical Association. - 2009. - T. 59. - №. 7. - P. 434-437.

211. Seo S. I., Kim H. S., Kim W. J., Shin W. G., et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma //World journal of gastroenterology: WJG. - 2015. - T. 21. - №. 13. - P. 3928-3935.
212. Serag H. B., "Hepatocellular carcinoma," //N Engl J Med. - 2011. - T. 365. - №. 12. - P. 1118-1127.
213. Serti E., Park H., Keane M., O'Keefe A. C., et al. Rapid decrease in hepatitis C viremia by direct acting antivirals improves the natural killer cell response to IFN α //Gut. - 2017. - T. 66. - №. 4. - P. 724-735.
214. Sharma M., Chouhan N. K., Vaidya S. Hepatocellular Carcinoma: A Pharmacological Aspect //Liver Pathology. - IntechOpen, 2020. - P. 87-102.
215. Si Y. Q., Wang X. Q., Fan G., Wang C. Y., et al. Value of AFP and PIVKA-II in diagnosis of HBV-related hepatocellular carcinoma and prediction of vascular invasion and tumor differentiation //Infectious Agents and Cancer. - 2020. - T. 15. - №. 1. - P. 1-7.
216. Siegel R., Kimberly D., Ahmedin J. Cancer statistics, 2020 //CA: a cancer journal for clinicians. - 2020. - T. 70. - №. 1. - P. 7-30.
217. Singal A. G., Conjeevaram H. S., Volk M. L., Fu S., et al. Effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis //Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. - 2012. - T. 21. - №. 5. - P. 793-799.
218. Singal A. G., El-Serag H. B. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice //Clinical gastroenterology and hepatology. - 2015. - T. 13. - №. 12. - P. 2140-2151.
219. Singal A., Volk, M. L., Waljee, A., Salgia, R., et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis //Alimentary pharmacology & therapeutics. - 2009. - T. 30. - №. 1. - P. 37-47.
220. Singh MK, Das BK, Choudhary S, Gupta D, Patil UK. Diabetes and hepatocellular carcinoma: A pathophysiological link and pharmacological

- management. BioMed Pharmacother (2018) 106:991–1002.
10.1016/j.biopha.2018.06.095.
221. Sparchez Z., Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma //World Journal of Hepatology. - 2018. - T. 10. - №. 7. - P. 452-461.
222. Sporea I., Badea, R., Popescu, A., Sparchez, Z., et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the evaluation of focal liver lesions-a prospective multicenter study of its usefulness in clinical practice //Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound. - 2014. - T. 35. - №. 03. - P. 259-266.
223. Sporea I., Martie A., Bota S., Sirli R., et al. Characterization of focal liver lesions using contrast enhanced ultrasound as a first line method: a large monocentric experience //J Gastrointestin Liver Dis. - 2014. - T. 23. - №. 1. - P. 57-63.
224. Sterling R. K., Jeffers L., Gordon F., Venook A. P., et al. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of α -fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma //Clinical gastroenterology and hepatology. - 2009. - T. 7. - №. 1. - P. 104-113.
225. Streba C. T. et al. Introductory Chapter: Etiology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma //Hepatocell. Carcinoma-Adv. Diagn. Treat. – 2018.
226. Su T. H., Hu T. H., Chen C. Y., Huang Y. H., et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients //Liver International. - 2016. - T. 36. - №. 12. - P. 1755-1764.
227. Sung W. K., Zheng H., Li S., Chen R., et al. Genome-wide survey of recurrent HBV integration in hepatocellular carcinoma //Nature genetics. - 2012. - T. 44. - №. 7. - P. 765-769.

228. Sureau C., Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis //Journal of hepatology. - 2016. - T. 64. - №. 1. - P. 102-116.
229. Tang A., Bashir M. R., Corwin M. T., Cruite I., et al. Evidence supporting LI-RADS major features for CT-and MR imaging-based diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review //Radiology. - 2018. - T. 286. - №. 1. - P. 29-48.
230. Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis //Abdominal Radiology. - 2018. - T. 43. - №. 1. - P. 13-25.
231. Tao L. Y., Cai L., He X. D., Liu W., et al. Comparison of serum tumor markers for intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma //The American Surgeon. - 2010. - T. 76. - №. 11. - P. 1210-1213.
232. Tateishi R., Yoshida H., Matsuyama Y., Mine N., et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review //Hepatology international. - 2008. - T. 2. - №. 1. - P. 17-30.
233. Tateyama M., Yatsuhashi H., Taura N., Motoyoshi Y., et al. Alpha-fetoprotein above normal levels as a risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients infected with hepatitis C virus //Journal of gastroenterology. - 2011. - T. 46. - №. 1. - P. 92-100.
234. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016;63:261–283. - PMC - PubMed
235. The A. N. R. S.. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts //Journal of Hepatology. - 2016. - T. 65. - №. 4. - P. 734-740.
236. The CDA Foundation. Hepatitis B and C — [Uzbekistan]. Lafayette, CO: CDA Foundation, 2020. Available from <https://cdafound.org/dashboard/polaris/dashboard.html>.
237. Thiele M., Gluud L. L., Fialla A. D., Dahl E. K., et al. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naïve hepatitis

- B patients: systematic review with meta-analyses //PloS one. - 2014. - T. 9. - №. 9. - 107177. - P. 1-10.
238. Thylur RP, Roy SK, Shrivastava A, LaVeist TA, Shankar S, Srivastava RK. Assessment of risk factors, and racial and ethnic differences in hepatocellular carcinoma. JGH Open (2020) 4:351–59. 10.1002/jgh3.12336.
 239. Toh ST, Jin Y, Liu L, Wang J, Babrzadeh F, Gharizadeh B, Ronaghi M, Toh HC, Chow PK, Chung AY, Ooi LL, Lee CG. Deep sequencing of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma patients reveals enriched integration events, structural alterations and sequence variations. Carcinogenesis. 2013 Apr;34(4):787-798.
 240. Trevisani F., Santi V., Gramenzi A., Di Nolfo M. A., et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? //Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. - 2007. - T. 102. - №. 11. - P. 2448-2457.
 241. Trinchet J. C., Chaffaut C., Bourcier V., Degos F., et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3-and 6-month periodicities //Hepatology. - 2011. - T. 54. - №. 6. - P. 1987-1997.
 242. Tsuchida T., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017;14(7):397–411. DOI:10.1038/nrgastro.2017.38.
 243. Tsuchiya N., Sawada Y., Endo I., Saito K., et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma //World journal of gastroenterology: WJG. - 2015. - T. 21. - №. 37. - 10573. - P. 1-12.
 244. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Franceschi S, Crispo A, et al. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. Br J Cancer (2013) 108:222–8. 10.1038/bjc.2012.492.
 245. Tuychiyev L. N., Dolimov T. K. A Modern View of The Pathogenesis and Treatment of HDV Infection //Central Asian Journal of Medicine. - 2019. - T. 2019. - №. 3. - P. 17-29.

246. Tzartzeva K., Obi J., Rich N. E., Parikh N. D. et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis //Gastroenterology. - 2018. - T. 154. - №. 6. - P. 1706-1718.
247. Unić A., Derek L., Duvnjak M., Patrlj L., et al. Diagnostic specificity and sensitivity of PIVKAI, GP3, CSTB, SCCA1 and HGF for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic liver cirrhosis //Annals of Clinical Biochemistry. - 2018. - T. 55. - №. 3. - P. 355-362.
248. US Preventive Services Task Force et al. Final recommendation statement. Hepatitis B, non pregnant adolescents and adults: screening, May 2014. - 2015.
249. Venook A. P., Papandreou C., Furuse J., Ladrón de Guevara L. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective //The oncologist. - 2010. - T. 15. - №. 4. - P. 5-13.
250. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther (2011) 34:274–85. 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.
251. Villanueva A. et al. Hepatocellular carcinoma: novel molecular approaches for diagnosis, prognosis, and therapy //Annual review of medicine. - 2010. - T. 61. - P. 317-328.
252. Volk M. L., Hernandez J. C., Su G. L., Lok A. S., et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma may impair the performance of biomarkers: a comparison of AFP, DCP, and AFP-L3 //Cancer Biomarkers. - 2007. - T. 3. - №. 2. - P. 79-87.
253. Waidely E. et al. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection //Analyst. - 2016. - T. 141. - №. 1. - P. 36-44.
254. Wald C., Russo M. W., Heimbach J. K., Hussain H. K., et al. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver

- imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular carcinoma //Radiology. - 2013. - T. 266. - №. 2. - P. 376-382.
255. Walker D. R., Pedrosa M. C., Manthena S. R., Patel N., et al. Early view of the effectiveness of new direct-acting antiviral (DAA) regimens in patients with hepatitis C virus (HCV) //Advances in therapy. - 2015. - T. 32. - №. 11. - P. 1117-1127.
 256. Wang B. L., Tan Q. W., Gao X. H., Wu J., et al. Elevated PIVKA-II is associated with early recurrence and poor prognosis in BCLC 0-A hepatocellular carcinomas //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. - 2014. - T. 15. - №. 16. - P. 6673-6678.
 257. Wang K., Guo W. X., Li N., Gao C. F., et al. Serum LncRNAs profiles serve as novel potential biomarkers for the diagnosis of HBV-positive hepatocellular carcinoma //PloS one. - 2015. - T. 10. - №. 12. - 0144934. -P. 1-15.
 258. Wang S. H., Yeh S. H., Lin W. H., Yeh K. H., et al. Estrogen receptor α represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4 α //Gastroenterology. - 2012. - T. 142. - №. 4. - P. 989-998.
 259. Wang WH, Hullinger RL, Andrisani OM. Hepatitis B virus X protein via the p38MAPK pathway induces E2F1 release and ATR kinase activation mediating p53 apoptosis. The Journal of Biological Chemistry. 2008 Sep 12;283(37):25455-25467. DOI: 10.1074/jbc.M801934200.
 260. Wang X., Zhang Y., Yang N., He H., et al. Evaluation of the Combined Application of AFP, AFP-L3%, and DCP for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: a Meta-analysis //BioMed research international. - 2020. - T. 2020. - P. 1-10.
 261. Wedemeyer H., Manns M. P. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. - 2010. - T. 7. - №. 1. - P. 31-40.

262. Weinbaum C. M. et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. - 2008. - P. 35-44.
263. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. 2015. Accessed December 2024.
264. Wilmanns C., Steinhauer S., Grossmann J., Ruf G. Site-dependent differences in clinical, pathohistological, and molecular parameters in metastatic colon cancer //International Journal of Biological Sciences. - 2009. - T. 5. - №. 5. - P. 458.
265. World Health Organization. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077>
266. Wu J., Xiang Z., Bai L., He L., et al. Diagnostic value of serum PIVKA-II levels for BCLC early hepatocellular carcinoma and correlation with HBV DNA //Cancer Biomarkers. - 2018. - T. 23. - №. 2. - P. 235-242.
267. Xie Y. Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma //Infectious Agents Associated Cancers: Epidemiology and Molecular Biology. - 2017. - P. 11 - 21.
268. Xu F., Zhang L., He W., Song D., et al. The Diagnostic Value of Serum PIVKA-II Alone or in Combination with AFP in Chinese Hepatocellular Carcinoma Patients //Disease markers. - 2021. - T. 2021. - P. 1-9.
269. Yamashiki N., Sugawara, Y., Tamura, S., Kaneko, J., et al. Diagnostic accuracy of α -fetoprotein and des- γ -carboxy prothrombin in screening for hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates //Hepatology Research. - 2011. - T. 41. - №. 12. - P. 1199-1207.
270. Yang J. D., Dai J., Singal A. G., Gopal P., et al. Improved performance of serum alpha-fetoprotein for hepatocellular carcinoma diagnosis in HCV cirrhosis with normal alanine transaminase //Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. - 2017. - T. 26. - №. 7. - P. 1085-1092.

271. Yang J. D., Gyedu A., Afihene M. Y., Duduyemi B. M., 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. - 2015. - T. 110. - №. 11. - P. 1629-1631.
272. Yang J. D., Mohamed E. A., Aziz A. O. A., Shousha H. I., 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. - 2017. - T. 2. - №. 2. - P. 103 - 111.
273. Yang S, Liu G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. Oncol Lett (2017) 13:1041–7. 10.3892/ol.2017.5557.
274. Yang Y. F., Zhao W., Zhong Y. D., Xia H. M., et al. Interferon therapy in chronic hepatitis B reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis //Journal of viral hepatitis. - 2009. - T. 16. - №. 4. - P. 265-271.
275. Ye, S. L., Chen R. X. Comments on management of hepatocellular carcinoma: an update//Zhonghua gan zang bing za zhi= Zhonghua ganzangbing zazhi= Chinese journal of hepatology - 2011 - T. 19. -№. 4. - P. 251-253.
276. Yoon Y. J., Han K. H., Kim D. Y. Role of serum prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II in the early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection //Scandinavian journal of gastroenterology. - 2009. - T. 44. - №. 7. - P. 861-866.
277. Younossi Z, Henry L. Contribution of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease to the Burden of Liver-Related Morbidity and Mortality. Gastroenterology (2016) 150:1778–85. 10.1053/j.gastro.2016.03.005.
278. Yu R., Ding S., Tan W., Tan S., et al. Performance of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) for hepatocellular

- carcinoma screening in Chinese population //Hepatitis monthly. - 2015. - T. 15. - №. 7. - P. 1-8.
279. Yu R., Tan Z., Xiang X., Dan Y., et al. Effectiveness of PIVKA-II in the detection of hepatocellular carcinoma based on real-world clinical data //BMC cancer. - 2017. - T. 17. - №. 1. - P. 1-10.
 280. Yuan D., Huang S., Berger E., Liu L., Gross N., Heinzmann F., et al. Kupffer cell-derived Tnf triggers cholangiocellular tumorigenesis through JNK due to chronic mitochondrial dysfunction and ROS. Cancer Cell. 2017;31(6):771–89.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.006.
 281. Zakhary N. I., Khodeer S. M., Shafik H. E., Malak C. A. A. et al. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma //Journal of advanced research. - 2013. - T. 4. - №. 6. - P. 539-546.
 282. Zamor P. J., Delemos A. S., Russo M. W. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management //Journal of gastrointestinal oncology. - 2017. - T. 8. - №. 2. - P. 229 - 242.
 283. Zeuzem S., Ghalib R., Reddy K. R., Pockros P. J., et al. Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial //Annals of internal medicine. - 2015. - T. 163. - №. 1. - P. 1-13.
 284. Zhang YJ. Interactions of chemical carcinogens and genetic variation in hepatocellular carcinoma. World J Hepatol (2010) 2:94–102. 10.4254/wjh.v2.i3.94.
 285. Zhou J., Sun, H., Wang, Z., Cong, W., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 Edition) //Liver Cancer. - 2020. - T. 9. - №. 6. - C. 682-720.
 286. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology 2009;137:1593-608.e1-2.

