

*Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)
(Санкт-Петербург, Россия)*

ЭТИОЛОГИЯ, СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: УСПЕХИ И НОВЫЕ ВЫЗОВЫ, СВЯЗАННЫЕ С ЭПИДЕМИЕЙ ОЖИРЕНИЯ

П.В. Балахнин, А.С. Шмелев, Е.Г. Шачинов, В.И. Малькевич

ETIOLOGY, SCREENING AND EARLY DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: SUCCESSES AND NEW CHALLENGES RELATED TO THE EPIDEMIC OF OBESITY

П.В. Балахнин

*Кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник научного отдела, врач-хирург,
заведующий ОРХМДцЛ,
Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический),
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.
E-mail: balabnin_p@mail.ru.*

А.С. Шмелев

Врач-хирург ОРХМДцЛ.

Е.Г. Шачинов

Научный сотрудник научного отдела, врач-хирург ОРХМДцЛ.

В.И. Малькевич

Врач-онколог ОРХМДцЛ.

P.V. Balabnin

*Candidate of Medicine, Surgeon, Senior Researcher of Scientific Department,
Head of Department of Interventional Radiology,
St. Petersburg Clinical and Practical Center of Specialized Types
of Medical Care (Oncological),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochnyi, Leningradskaya ul., 68A.
E-mail: balabnin_p@mail.ru.*

A.S. Shmelev

Surgeon, Department of Interventional Radiology.

E.G. Shachinov

*Researcher of Scientific Department,
Surgeon of Department of Interventional Radiology.*

V.I. Malkevich

*Clinical Oncologist,
Department of Interventional Radiology.*

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет глобальную проблему для здравоохранения всех стран, при этом заболеваемость и смертность во всем мире продолжают неуклонно расти. Очень высокая смертность (смертность/заболеваемость – 0,95) объясняется бессимптомным течением ГЦР на курательных стадиях и полной резистентностью опухоли к химиолучевой терапии. Организация эффективного эпиднадзора и скрининга – это единственный возможный путь для улучшения результатов лечения ГЦР в обозримом будущем. Как известно, ГЦР практически всегда развивается на фоне длительно существующих хронических

заболеваний печени, при этом этиологические факторы этих заболеваний хорошо известны – это вирусные гепатиты, употребление алкоголя и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Проведение регулярного скрининга в группах высокого риска (все пациенты с циррозом и часть пациентов, страдающих гепатитом В без цирроза), дает возможность выявлять ГЦР диаметром 1–2 см, то есть на очень ранней стадии заболевания. Своевременно проведенное лечение у этой группы больных позволяет добиться пятилетней выживаемости на уровне 80–90%. В последние годы достигнуты значительные успехи в первичной и вторичной профилактике вирус-ассоциированного ГЦР. Ожидаемое в связи с этим снижение заболеваемости вирус-ассоциированным раком и рост заболеваемости ГЦР, вызванным НАЖБП, может потребовать пересмотра существующих программ скрининга и ранней диагностики, а также значительно повысит их стоимость.

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярный рак, цирроз печени, вирусный гепатит, скрининг, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, ожирение.*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a global public health problem, with morbidity and mortality continuing to increase. The extremely high mortality rate (mortality/ morbidity – 0,95) is explained by the asymptomatic course of HCC at the curable stages and the complete resistance of the tumor to chemoradiotherapy. Organization of effective surveillance and screening – is the only possible way for improving the results of treatment of HCC in the foreseeable future. It is known that HCC is almost always develops in the long-existing chronic liver disease, the etiologic factors of these diseases are well known – it is viral hepatitis, alcohol and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In this regard, regular screening in high-risk groups (all patients with cirrhosis and some patients with hepatitis B without cirrhosis) makes it possible to detect HCC with a diameter of 1–2 cm, that is, at a very early stage of the disease. Timely treatment in this group of patients allows achieving five-year survival at the level of 80–90%. In recent years, significant successes have been achieved in the primary and secondary prevention of virus-associated HCC. The expected decrease in the incidence of this type of tumor and an increase in the incidence of liver cancer caused by NAFLD may require a review of existing screening programs and early diagnosis of HCC, as well as significantly increase their cost.

Keywords: *hepatocellular carcinoma, cirrhosis, viral hepatitis, screening, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, obesity.*

I. Эпидемиология ГЦР

Рак печени занимает *шестое место* в структуре онкологической заболеваемости и *четвертое* в структуре онкологической смертности в мире, представляя собой глобальную проблему для здравоохранения всех стран [1]. Заболеваемость у мужчин в *2,8 раза выше*, чем у женщин, поэтому среди мужского населения он является *пятой* по распространенности злокачественной опухолью (после рака лёгкого, простаты, колоректального рака и рака желудка), но занимает *второе место в структуре онкологической летальности*, уступая только раку легкого. По данным GLOBOCAN в 2018 году раком печени в мире заболело 841080 человек и погиб от этого заболевания 781631 пациент [1].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет *более 90% первичного рака печени* (около 10% приходится на холангиоцеллюлярный рак, гепато-холангиоцеллюлярный рак и другие опухоли) и частота его увеличивается по мере старения населения во всех популяциях, достигая пика в возрасте старше 70 лет.

Для заболеваемости ГЦР характерен выраженный географический дисбаланс, тесно связанный с уровнем инфицирования населения вирусными гепатитами (вирус-индуцированный ГЦР), интенсивностью потребления алкоголя (алкоголь-индуцированный ГЦР), а также распространенностью неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), метаболического синдрома, сахарного диабета и ожирения. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются в

Восточной Азии (более 50% случаев приходится на Китай) и в странах Африки, расположенных южнее Сахары, что суммарно составляет около 85% ГЦР в мире в абсолютном выражении [1]. В Европе заболеваемость существенно ниже за исключением Южной Европы (Италия, Испания, Португалия, Греция, Сербия, Словения и Хорватия), где число заболевших мужчин составляет 10,9 на 100000 населения [1].

В течение последних 30 лет заболеваемость ГЦР как в Европе, так и по всему миру *неуклонно растет*. В период с 1990 по 2015 год число вновь выявляемых случаев ГЦР увеличилось на 75% [2]. Рост заболеваемости в развивающихся странах объясняется высоким числом пожилых людей хронически инфицированных вирусом гепатита В (HBV). В то же время рост заболеваемости в США и странах Европы связан с другими причинами. Основной из них является латентное инфицирование населения вирусом гепатита С (HCV) и обусловленный этим рост числа больных HCV-индуцированным циррозом. *Второй причиной, приобретающей все большее значение в этиологии ГЦР, является экспоненциальный рост заболеваемости НАЖБП, которая напрямую связана с пандемией ожирения, поразившей страны с высокими индексами человеческого и индустриального развития [3].*

Смертность от ГЦР также продолжает неуклонно расти во всех странах. Так в США число смертей с 1990 по 2004 год выросло на 40%, в отличие от общего показателя смертности от рака, который за тот же период снизился примерно на 18% [3]. Согласно прогнозам ASCO, в США к 2030 году ГЦР станет тре-

тым по смертности онкологическим заболеванием, обойдя рак молочной железы, колоректальный рак и рак предстательной железы [3].

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении ГЦР в последние годы, общий *прогноз заболевания остается неблагоприятным* – соотношение смертность/заболеваемость составляет 0,95 [1, 3]. Высокая смертность обусловлена сложностями ранней диагностики ГЦР, особенностями хирургического лечения и резистентностью опухоли к химиолучевой терапии в связи с наличием сопутствующего цирроза печени.

В то же время *этиологические факторы и факторы риска*, приводящие к развитию ГЦР, в настоящее время хорошо изучены и в своем подавляющем большинстве – предотвратимы. Известно, что ГЦР возникает только в печени *уже длительно страдающей тем или иным хроническим заболеванием*, при этом в 80–90% случаев опухоль возникает только *на стадии цирроза*. Главным признаком цирроза, отличающим его от более ранних стадий фиброза, является присутствие *субклинической или клинически значимой портальной гипертензии*. Знание этиологических факторов и естественной истории развития ГЦР дает возможность определять *группы высокого риска* и осуществлять достаточно эффективный скрининг. Реализация скрининговых программ позволяет диагностировать ГЦР *на очень ранней стадии (BCLC 0)*, когда диаметр ГЦР составляет 10–20 мм. В данной ситуации возможно радикальное лечение, при проведении которого пятилетняя выживаемость достигает 80–90% [4]. В то же время, выявление ГЦР на стадии BCLC A (одиночная опухоль диаметром от 20 до 50 мм или три опухоли диаметром до 30 мм) приводит к значительному снижению пятилетней выживаемости до 50–70%. Диагностика ГЦР на более поздних стадиях, когда размер одиночного образования превышает 50 мм или имеется многоузловое поражение, даже несмотря на самую современную терапию, не позволяет добиться пятилетней выживаемости больных. *Таким образом, организация эпиднадзора и эффективного скрининга за пациентами группы высокого риска является единственным путем достижения удовлетворительных результатов лечения ГЦР и должна входить в перечень основных задач системы здравоохранения развитых стран* [4, 5].

В России, как и в других европейских странах, заболеваемость ГЦР неуклонно растет. Так, число выявляемых опухолей за 10 лет, в период с 2007 по 2017 год, увеличилось на 40% с 6298 до 8796 случаев в год [6]. По данным GLOBOCAN, в 2018 году заболеваемость ГЦР достигла 3,9 на 100 000 населения, что соответствует 19 месту в структуре заболеваемости, а смертность – 4,1 на 100 000 населения (9 место в структуре онкологической смертности) [1, 7]. Особенно неутешительной выглядит картина в разрезе заболеваемости и смертности среди мужской половины населения России. Так, у мужчин заболеваемость на-

ходится на 12 (5946 случаев в год), а смертность – уже на 6 месте (6432 случая), располагаясь после рака легкого, колоректального рака, рака желудка, предстательной и поджелудочной железы [1, 7]. Крайне удручающим является тот факт, что в России от 800 до 1000 случаев ГЦР ежегодно *диагностируется только после смерти пациентов*, то есть диагноз этим больным не устанавливается прижизненно [3, 6]. *Низкая выявляемость заболевания и очень высокая смертность (превышающая заболеваемость!!!) связаны с отсутствием в России системы эпиднадзора и программ скрининга пациентов групп высокого риска, отсутствием онкологической настороженности у врачей общей практики, а также с отсутствием элементарных знаний о принципах лучевой визуализации ГЦР среди специалистов лучевой диагностики.*

В данной работе будут рассмотрены основные *этиологические факторы и факторы риска* развития ГЦР, а также их влияние на заболеваемость в странах с высокими и низкими индексами человеческого и индустриального развития. Будут освещены особенности канцерогенеза ГЦР и связанные с этим сложности его ранней диагностики. Будут рассмотрены современные рекомендации по организации и проведению эффективного скрининга ГЦР в группах высокого риска. Кроме того будет уделено внимание новым вызовам, с которыми может столкнуться система здравоохранения в связи с экспоненциальным ростом заболеваемости НАЖБП и НАЖБП-индуцированным ГЦР.

Первые рекомендации по скринингу, диагностике и лечению ГЦР были выпущены Европейской Ассоциацией по Изучению Печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) совместно с Европейской Организацией по Исследованию и Лечению Рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC) в 2001 году. С тех пор данные рекомендации неоднократно пересматривались и обновлялись. Кроме того, аналогичные рекомендации были изданы еще 18 региональными и национальными медицинскими ассоциациями, в том числе Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [8, 9]. В своей работе мы будем придерживаться как рекомендаций RUSSCO, так и рекомендаций EASL, обновленных в 2018 году [10], рекомендаций Американской Ассоциации по Изучению Заболеваний Печени (American Association for the Study of Liver Disease, AASLD) от 2018 года [11] и рекомендаций Азиатско-Тихоокеанской Ассоциации по Изучению Печени (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL), переизданных в 2017 году [12].

II. Этиология ГЦР и факторы риска

1. Основные этиологические факторы ГЦР и изменение их роли во времени

В 2017 году было опубликовано первое крупное исследование, посвященное изучению *этиологических*

факторов влияющих на возникновение ГЦР которое было проведено на основе анализа заболеваемости в 195 странах мира за период с 1990 по 2015 год [13]. Работа осуществлялась в рамках программы глобального исследования бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD). Согласно полученным данным, в 2015 году среди всех этиологических факторов, участвующих в развитии ГЦР, на долю HBV пришлось 265000 смертей (33%), на долю алкоголя – 245000 случаев (30%), HCV – 167000 (21%) и на долю остальных факторов – 133000 летальных исходов, или 16% наблюдений [13]. Распределение этиологических факторов по регионам планеты представлено в таблице 1 [10]. Как видно из таблицы, в развивающихся странах основным этиологическим фактором ГЦР являлся HBV, в то время как в наиболее развитых странах (страны Северной Америки и Западной Европы) лидирующие позиции в канцерогенезе занимали HCV и алкоголь. В исследовании GBD было показано, что число случаев HBV-индуцированного ГЦР в мире могло сократиться на 35%, если бы демографический профиль и численность населения оставались на уровне 1990 года. Однако за счет роста численности населения и изменения состава возрастных групп число случаев HBV-индуцированного ГЦР в итоге увеличилось на 42%. Однако, если нынешняя вакцинация против HBV сохранится на текущем уровне, то заболеваемость гепатитом В в период с 2020 по 2050 год снизится

на 70%, что несомненно приведет к снижению заболеваемости HBV-индуцированным ГЦР [13]. В то же время число случаев HCV-индуцированного ГЦР и алкоголь-индуцированного ГЦР возрастало не только за счет увеличения численности населения, но и за счет увеличения продолжительности жизни людей [13]. Это позволило сделать вывод о том, что с одной стороны первичная профилактика гепатита В начинает приносить существенные плоды, но с другой – системы здравоохранения отдельных стран должны планировать увеличение числа пациентов заболевающих ГЦР, несмотря на существующие *эффективные* программы его профилактики [13].

Следует отметить, что в исследовании GBD при наличии у пациентов двух или трех возможных этиологических факторов (например, HCV-инфекции и употребления алкоголя, или HBV-инфекции, HCV-инфекции и НАЖБП) в группы риска их распределяли *пропорционально этим факторам*, что могло привести к недооценке ведущей роли одного из них на развитие ГЦР [10]. В частности, предполагается, что в данном исследовании может быть занижена этиологическая роль вирусных гепатитов, поэтому при оценке роли вирусов в этиологии ГЦР мы будем руководствоваться данными другого исследования, выполненного на основе базы данных GLOBOCAN [2]. Кроме того, в отчетности GBD может быть переоценена роль алкоголя в общем бремени ГЦР и, в то же

Таблица 1.

Распределение факторов риска развития ГЦР в мире по данным GBD 2017 [13] в интерпретации EASL 2018 [10]

Регион	Алкоголь (%)	HBV (%)	HCV (%)	Остальные факторы (%)
Европа				
• Западная Европа	32	13	44	11
• Центральная Европа	46	15	29	10
• Восточная Европа	53	15	24	8
Северная Америка	37	9	31	23
Латинская Америка	23	45	12	20
Азия				
• Восточная Азия	32	41	9	18
• Азиатско-Тихоокеанский регион	18	22	55	5
• Юго-Восточная Азия	31	26	22	21
Африка				
• Северная Африка	13	27	44	16
• Южная Африка	40	29	20	11
• Западная Африка	29	45	11	15
Всего в мире	30	33	21	16

время, существенно недооценена роль НАЖБП, так как значительная часть пациентов употребляющих алкоголь могла одновременно страдать ожирением и/или метаболическим синдромом [10].

Искоренение HCV является одной из основных задач ВОЗ и реализация этой программы в развитых странах должна привести к значительному снижению заболеваемости HCV-индуцированным ГЦР [3]. Это, наряду с ростом заболеваемости НАЖБП, приведет к росту заболеваемости НАЖБ-индуцированным ГЦР. Таким образом, очевидные успехи первичной и вторичной профилактики ГЦР будут способствовать существенному изменению основных этиологических факторов данного заболевания в ближайшие десятилетия, а именно – преобладанию в этиологии ГЦР неинфекционных агентов над инфекционными. Эти изменения необходимо будет учитывать при разработке и планировании эпиднадзора и скрининга рака печени в будущем [14].

2. Роль вирусов в развитии ГЦР

В настоящее время вирусы играют ведущую роль в заболеваемости ГЦР. По данным GLOBOCAN 2012, по всему миру около 76% случаев ГЦР вызваны вирусами HBV и HCV, в то время как на остальные этиологические факторы (алкоголь, НАЖБ, афлатоксины, наследственные заболевания, синдром Бада-Киари и другие причины) приходится только 24% случаев [2]. Существенная разница между отдельными регионами заключается в преобладании того или иного семейства вирусов (HBV, HBV-HDV, HCV или их сочетания) и общего числа инфицированных. Так, подавляющее число случаев ГЦР в развивающихся странах связано с хронической HBV-инфекцией (67%), а вклад HCV составляет только 12%. В то же время в развитых странах наблюдается зеркальная картина, при которой ведущая роль в канцерогенезе ГЦР принадлежит HCV (43%), а фракция HBV-ассоциированных опухолей не превышает 23% [2].

2.1. HBV-индуцированный канцерогенез

HBV представляет собой частично двухцепочный ДНК-содержащий вирус, реплицирующийся путем обратной транскрипции [15]. В отличие от ретровирусов, таких как HIV, интеграция вирусной ДНК в геном хозяина не является необходимым этапом в жизненном цикле HBV. Хотя геномная интеграция, носящая случайный характер, иногда может приводить к прямой онкогенной активации и развитию ГЦР, чаще всего она способствует возникновению общей генетической нестабильности, являющейся причиной появления большого числа атипичных клонов со временем. Существуют серьезные доказательства того, что *HBV-ассоциированный гепатоканцерогенез возникает задолго до начала формирования фиброза и цирроза печени*. Это объясняет ограниченную эффективность противовирусной терапии для снижения

риска развития ГЦР у пациентов с длительным анамнезом заболевания [3].

Вирусный гепатит В является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний во всем мире с числом хронически инфицированных превышающим 400 миллионов человек и ежегодно уносящим более 1 миллиона жизней [15]. Самые высокие показатели заболеваемости отмечаются в странах, расположенных к Югу от Сахары и в Восточной Азии, где инфицировано 5–10% взрослого населения. Для заражения HBV достаточно от 1 до 10 вирионов, при этом вирус передается различными путями, в том числе парентеральным, половым, а также при оказании медицинских и косметологических услуг (пирсинг, татуировки и т.д.) низкого качества [15]. В последние десятилетия риск инфицирования HBV значительно сократился за счет повышения стандартов гигиены, скрининга продуктов крови и введения профилактической вакцинации. Согласно опубликованным данным, вакцинация новорожденных против HBV в Азии, начатая в середине 1980-х годов, способствовала снижению заболеваемости ГЦР на 70–85% [15]. Однако, главным путем инфицирования во всем мире остается вертикальная (внутриутробная или перинатальная, в том числе и с грудным молоком) передача HBV от матери к ребенку. Даже несмотря на перинатальную иммунизацию и лечение аналогами нуклеозидов, около 5–10% младенцев, рожденных от сильно вирусных матерей инфицируются HBV в раннем послеродовом периоде [15]. Последнее объясняет большое число хронически инфицированных людей, так как при заражении в возрасте до 2 лет в более чем 90% случаев инфекция приобретает хронический характер. Напротив, инфицирование подростков или взрослых в значительной степени приводит к острым инфекциям, заканчивающимся выздоровлением, а хронизация болезни отмечается только в 1–5% случаев.

Страны, где распространенность HBV-инфекции превышает 2%, имеют повышенные показатели заболеваемости и смертности от ГЦР. У носителей HBV риск развития ГЦР в течение жизни составляет 10–25%, что в 15–20 раз выше, чем в здоровой популяции [3, 10–12]. У пациентов с циррозом вероятность развития ГЦР составляет 3–8% в год, достигая 30% в течение жизни [11, 15]. Среди инфицированных дополнительными факторами, увеличивающими риск развития ГЦР, являются *мужской пол, монголоидная или экваториальная раса, пожилой возраст, генотип вируса С, длительность инфицирования, высокие уровни репликации вирусов, наличие цирроза, коинфекции (HCV, HDV или HIV), а также употребление алкоголя, курение, контакт с афлатоксинами и наличие сопутствующей НАЖБП* [10–12]. Совокупный риск развития ГЦР в возрасте от 30 до 70 лет оценивается в 87% для тех, кто постоянно позитивен относительно HBsAg и HBeAg, в 12% для тех, кто постоянно позитивен только

к HBsAg и 1% для тех, кто отрицателен к HBsAg [15]. Важной особенностью HBV в отличие от других причин гепатоканцерогенеза является то, что он в 20% случаев приводит к развитию ГЦР до возникновения цирроза, что значительно затрудняет скрининг в этой группе больных.

На сегодняшний день хроническая HBV-инфекция не может быть полностью излечена. Несмотря на это, риск развития HBV-ассоциированного ГЦР можно существенно снизить с помощью противовирусной терапии аналогами нуклеозидов (Ламивудин, Телбивудин, Тенофир и др.) [15]. Подавление репликации вирусов способствует снижению 5-летней заболеваемости ГЦР в 4 раза по сравнению с контрольной группой (с 13,7% до 3,7%, соответственно) [3]. Однако необходимо помнить о том, что эффективная противовирусная терапия уменьшает, но не исключает риск развития ГЦР как у пациентов с циррозом, так и без него.

2.2. HCV-индуцированный канцерогенез

HCV представляет собой одноцепочный РНК-содержащий вирус, реплицирующийся в цитоплазме гепатоцитов, не кодируя при этом онкопротеинов и не интегрируясь в геном клетки-хозяина [15]. Поэтому HCV-индуцированный канцерогенез является опосредованным и связан с влиянием вируса на дерегуляцию различных клеточных механизмов, включая усиление пролиферации гепатоцитов и стеатоз, индукцию вирусного воспаления и окислительного стресса, вызывающих геномные мутации и геномную нестабильность, а также путем повреждения митохондрий и индукции иммунного ответа хозяина [15].

На сегодняшний момент в мире заражено около 170 миллионов человек, 350000–500000 из которых ежегодно погибает от прогрессирующего цирроза или ГЦР, развивающихся в течение нескольких десятилетий хронической инфекции [3]. Распространенность инфекции сильно варьирует от 0,5–2,5% в Северной Европе и 1,8% в США до 3% в сельских районах Румынии. Наиболее пострадавшей страной является Египет (Северная Африка), где число инфицированных достигает 18%, что связано с заражением населения во время проведения вакцинации от шистосомоза с использованием многоразовых стеклянных шприцев в 1960-е годы [3, 15].

На сегодняшний момент HCV передается преимущественно парентерально при употреблении внутривенных наркотиков, половым путем, а также при оказании медицинских и косметологических услуг низкого качества. Однако в развитых странах подавляющее большинство инфицированных HCV людей (более 75%) относится к поколению «бэби-бумеров», рожденных с 1940 года по 1960 год в Европе и с 1945 года по 1965 год в США [3]. Эти люди были инфицированы еще до открытия вируса HCV и разработки современных методов его диагностики и

скрининга продуктов крови [3]. В частности в США люди, родившиеся между 1945–1965 годами, составляют 80% всех инфицированных с общей распространенностью инфекции в этой когорте 2,6%, что в 6 раз выше, чем в общей популяции [3]. Передача от матери к ребенку наблюдается крайне редко. В отличие от HBV риск длительной персистенции или развития хронической HCV-инфекции у детей ниже, чем у взрослых. При заражении взрослых заболевание протекает бессимптомно и в 80% случаев переходит в хроническую форму вирусного гепатита, который у 20% пациентов заканчивается развитием цирроза.

В отличие от HBV, развитие HCV-индуцированного ГЦР происходит только в печени уже пораженной циррозом [15]. Риск возникновения ГЦР у пациентов с HCV-индуцированным циррозом в 17 раз выше, чем в здоровой популяции и составляет 1–4% в год (в японской когорте – до 8% в год) [3, 15]. Дополнительными факторами, увеличивающими риск ГЦР, являются мужской пол, коинфекции (HBV или HIV), генетическая предрасположенность, пожилой возраст, генотип вирусов Iб и III, длительность инфицирования, наличие ожирения, сахарного диабета и/или НАЖБП, а также употребление алкоголя [3].

Вакцинации против HCV-инфекции не существует, однако в лечении этого заболевания в последние годы были достигнуты колоссальные успехи. Появление в 2013 году новых противовирусных препаратов прямого действия (direct acting antivirals, DAA), стало крупным прорывом из-за их высокой эффективности и безопасности. Внедрение DAA (Софосбувир, Даклатасвир, Ледипасвир и др.) привело к тому, что на сегодняшний момент почти каждый пациент с хронической HCV-инфекцией может быть вылечен, так как устойчивый вирусологический ответ наблюдается в 95% случаев [3]. Однако, даже успешная DAA-терапия, приведшая к излечению пациента с циррозом, не может полностью устранить риск развития ГЦР в дальнейшем. Этот риск существенно снижается, но все равно остается на уровне 0,33% в год, поэтому у пациентов с циррозом даже вылечившимся от HCV-инфекции необходимо длительное динамическое наблюдение [3, 10–12]. Тем не менее, ожидается, что искоренение HCV-инфекции в странах которым доступна DAA-терапия будет иметь колоссальное значение для снижения заболеваемости циррозом и ГЦР в следующих десятилетиях.

2.3. HDV-индуцированный канцерогенез

Вirus гепатита дельта является спутниковым одноцепочным РНК-вирусом, который зависит от HBV, необходимого ему для воспроизводства и распространения [15]. Таким образом, HDV может присутствовать в организме человека только в качестве коинфекции. HDV-инфекция не является цитопатической и не оказывает прямого онкогенного воздействия. Однако активация опосредованных воспалительных

реакций и окислительного стресса способствует усилению канцерогенного эффекта HBV [15]. Сочетание HBV-HDV-инфекции, которой заражено около 20 миллионов человек, приводит к более выраженному воспалению и тяжелому заболеванию печени, чем при моноинфекции HBV [13]. Наличие HDV значительно ускоряет развитие фиброза и цирроза, а также существенно повышает риск развития ГЦР. На долю HBV-HDV приходится почти половина всех случаев ГЦР в высокоэндемичных районах, таких как Турция, Италия и Монголия [15]. На сегодняшний момент, как вакцинации, так и эффективной противовирусной терапии HDV-инфекции не существует.

2.4. Участие в канцерогенезе нескольких семейств вирусов

Если риск развития ГЦР у пациентов с HBV- и HCV-инфекцией повышен примерно в 20 и 17 раз, соответственно, то сочетание HBV-HCV-инфекции увеличивает риск возникновения ГЦР уже в 165 раз [15]! Оба вируса могут играть активную роль на различных этапах канцерогенеза, вызывая при этом синергетический эффект. Частота ГЦР также выше среди пациентов с HIV-инфекцией, чем в контрольной группе населения в целом. Кроме того, HIV является дополнительным кофактором, увеличивающим риск развития ГЦР у пациентов с HBV-инфекцией, HCV-инфекцией, HBV-HDV-инфекцией, HBV-HCV-инфекцией и HBV-HDV-HCV-инфекцией [3, 10–12].

3. Употребление алкоголя и ГЦР

Чрезмерное употребление алкоголя (более 30 г/день для мужчин и более 20 г/день для женщин) оказывает выраженное повреждающее действие на гепатоциты, следствием чего является развитие прогрессирующей *алкогольной болезни печени* – алкогольного жирового гепатоза, алкогольного гепатита, алкогольного цирроза и алкоголь-индуцированного ГЦР. Точные механизмы гепатоканцерогенеза связанного с употреблением алкоголя пока до конца не изучены, однако уже сейчас установлено, что этот процесс является сложным и многофакторным [16]. Ведущую роль в нем играют токсичные метаболиты алкоголя (в первую очередь ацетальдегид), вызывающие окислительный стресс, метилирование ДНК и белков, а также прямое мутагенное воздействие [16].

На долю алкоголь-индуцированного ГЦР в мире, по разным оценкам, приходится от 15% до 30% всех случаев этого заболевания [10, 11, 16]. Согласно отчету ВОЗ, примерно 4% населения (более 300 миллионов человек) в возрасте старше 15 лет страдают алкогольной зависимостью, что значительно превышает инфицированность населения HCV и немного меньше инфицированности HBV. Число пациентов страдающих алкогольной болезнью печени в значительной степени зависит от региона планеты, расы и пола. Максимальная заболеваемость регистрируется в стра-

нах Европы и США, минимальная – в странах Африки, расположенных южнее Сахары. Вероятность развития рака пропорционально увеличивается при прогрессировании алкогольной болезни печени до стадии цирроза, которая возникает у 10–20% злоупотребляющих алкоголем лиц [11]. В когорте цирротических больных риск развития ГЦР составляет *от 1,3% до 3% в год*. В связи с этим наличие цирроза как исхода алкогольной болезни печени является фактором высокого риска для развития ГЦР у пациентов злоупотребляющих алкоголем [10–12].

Количество ежедневно употребляемого алкоголя является *важным фактором*, влияющим на развитие цирроза печени и, в конечном итоге, ГЦР. Хотя абсолютно безопасных доз алкоголя не существует, воздействие алкоголя на печень имеет прямой дозозависимый эффект. В недавно проведенном метаанализе было показано, что употребление более трех порций алкоголя в день (эквивалент 30 г чистого спирта) повышает риск развития ГЦР на 16% в год, в то время как употребление более 6 порций в день – на 22% [12]. Регулярное употребление алкоголя в количестве более 80 г/день (8 порций) в течение 10 лет увеличивает риск развития ГЦР *в 5 раз* [12]. При прекращении употребления алкоголя риск развития ГЦР снижается на 6–7% в год и полностью нивелируется в течении 23 лет, приходя к уровню заболеваемости людей никогда не употреблявших алкоголь.

Вторым фактором, повышающим риск развития ГЦР, является женский пол. Ранее сообщалось, что вероятность возникновения цирроза печени у мужчин значительно возрастает при употреблении алкоголя в дозе 60–80 г/день в течении 10 лет. В то же время для возникновения аналогичного риска у женщин на протяжении того же времени достаточно употреблять более двух порций алкоголя ежедневно (20 г/день) [16]. При злоупотреблении алкоголем у мужчин цирроз печени развивается в среднем через 35 лет, в то время как цирроз у женщин возникает уже по прошествии 20 лет [16]. Более того, одинаковое количество употребляемого спирта (в дозе 80 г/день) сопровождается *пятикратным увеличением риска развития ГЦР у женщин* по сравнению с мужчинами [16]. *Таким образом, хотя распространенность алкогольной зависимости у женщин значительно меньше, чем у мужчин, женщины могут требовать более интенсивного и пристального наблюдения* [16].

Наличие сопутствующего *вирусного гепатита* является дополнительным фактором риска, осложняющим течение алкогольной болезни печени. Ранее было показано, что распространенность HCV-инфекции у больных алкоголизмом составляет 16,3%, что намного выше, чем в общей популяции (1,5–2,0%) [16]. При этом скорость развития цирроза печени и частота выявления ГЦР в этой когорте больных значительно выше, особенно при употреблении алкоголя

в дозе более 60 г/день [16]. Аналогичные данные были получены и для пациентов, страдающих HBV.

Необходимо иметь в виду, что алкоголь оказывает также выраженное синергетическое влияние, усиливая роль других патогенетических факторов, таких как сахарный диабет, ожирение, НАЖБП, курение и контакт с афлатоксинами. В частности, хорошо известно, что диабет является фактором риска для ГЦР. При этом было показано, что сахарный диабет 2 типа повышает риск развития ГЦР у пациентов злоупотребляющих алкоголем в 13 раз по сравнению с пациентами, регулярно употребляющими алкоголь, но не имеющими метаболических нарушений [11].

Таким образом, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, дополнительными факторами риска, ускоряющими развитие цирроза и ГЦР, являются доза потребляемого спирта, наличие HCV- и/или HBV-инфекции, женский пол, курение, а также сопутствующие метаболические заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение или НАЖБП.

4. Метаболический синдром, НАЖБП и ожирение в этиологии ГЦР

4.1. Метаболический синдром

Метаболический синдром, известный также как «синдром инсулинорезистентности», «синдром гипертриглицеридемической талии», «синдром X» или «квартет смерти» представляет собой совокупность метаболических нарушений, которые включают в себя гипертонию, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность и атерогенную дислипидемию [17]. В последние годы метаболический синдром приобретает все большее значение в связи с экспоненциально нарастающей эпидемией ожирения, поразившей как развитые, так и развивающиеся страны. Согласно отчету GBD, опубликованному в 2018 году, «повышенный индекс массы тела» (ИМТ) является самым быстрорастущим с 1990 года фактором риска среди остальных 83 ежегодно анализируемых метаболических, экологических, профессиональных и поведенческих факторов [18]. В 2017 году повышенный ИМТ занимал 4 место среди причин смертности населения и унес жизни 4,7 миллионов человек. Располагающийся на первом месте фактор риска «высокое систолическое артериальное давление» и занимающий третье место «высокий уровень глюкозы в плазме натощак» были ответственны за 10,4 миллиона и 6,5 миллиона смертей, произошедших в 2017 году, соответственно. Интересно, что в 2017 году «курение», занявшее второе место в перечне вредных факторов, стало причиной смерти 7,1 миллиона человек, в то время как на три вышеперечисленных фактора риска (высокое систолическое артериальное давление, высокий уровень глюкозы в плазме натощак и повышенный индекс массы тела), непосредственно связанных с метаболическим синдромом, пришлось 21,6 миллионов смертей из общего числа в 55,9 миллионов, что

составило 38,6% от общей смертности и 63,3% среди причин смерти установленными факторами риска (34,1 миллион случаев) [18].

Распространенность метаболического синдрома неуклонно растет и фактически полностью соответствует распространенности ожирения в различных странах. Согласно данным ASCO, не менее 25% населения США страдает метаболическим синдромом [3]. *Непосредственная причина развития метаболического синдрома – повышенное потребление калорий непропорционально метаболической потребности* [17]. Основным триггером, запускающим патофизиологические изменения при метаболическом синдроме, является *висцеральное (внутрибрюшное) ожирение* под которым понимают *внутрибрюшное* отложение жира в *сальнике* и *брыжейке*, а также *внебрюшное* накопление жира в *жировой ткани предбрюшинной и забрюшинной клетчатки* [19]. Как правило, висцеральное ожирение возникает на фоне общего ожирения и сопровождается увеличением ИМТ. Однако, интенсивность накопления висцерального жира (и его соотношение с *подкожным жиром*) сильно зависит от возраста (с возрастом увеличивается), пола (у мужчин накапливается быстрее), этноса (более предрасположены коренные народы Европы и Азии), употребляемых продуктов (способствуют продукты, содержащие насыщенные жиры и свободные сахара, в особенности *фруктозу* и *сахарозу*), образа жизни (физическая активность снижает уровень висцерального жира), наследственной предрасположенности и ряда других факторов [19]. В связи с этим часть людей, страдающих ожирением, может иметь низкий уровень висцерального жира и низкие риски развития метаболического синдрома. С другой стороны, клинически важным вариантом висцерального ожирения является так называемое *метаболическое ожирение с нормальным весом* (metabolically obese, normal-weight, MONW) известное также по определению «*худой снаружи, жирный внутри*» (thin outside, fat inside, TOFI) [17]. Для данного вида ожирения, проявляющегося только внутрибрюшным отложением жира, характерно наличие метаболического синдрома и всех сопутствующих метаболических рисков, однако ИМТ пациентов при этом находится в пределах нормы. Важным диагностическим критерием в этом случае выступает диаметр талии, который у мужчин не должен превышать 94 см, у женщин – 80 см [19].

Инсулинорезистентность, возникающая вследствие переизбытка калорий, приводит к опосредованному увеличению циркуляции *свободных жирных кислот* (СЖК), которые, в свою очередь, играют ключевую роль в дальнейшем патогенезе метаболических нарушений. В норме инсулин увеличивает поглощение глюкозы в мышцах и печени и ингибирует липолиз и печеночный глюконеогенез. Инсулинорезистентность ухудшает инсулин-опосредованное ингибирование липолиза в жировой ткани,

что ведет к увеличению количества циркулирующих СЖК, которые дополнительно ингибируют антилипидное действие инсулина [17]. СЖК также замедляют активацию протеинкиназ в мышцах, приводя к снижению поглощения глюкозы. В то же время они активируют протеинкиназы печени, усиливая глюконеогенез и липогенез. В результате для поддержания *эугликемии* развивается *гиперинсулинемическое состояние* и патологический круг замыкается. СЖК обладают липотоксическим эффектом на бета-клетки поджелудочной железы, что приводит к их постепенному повреждению и гибели. В конечном итоге компенсаторные механизмы, обеспечивающие гиперинсулинемию, нарушаются, что ведет к снижению секреции инсулина и развитию сахарного диабета 2 типа [17]. Резистентность к инсулину приводит также к возникновению *симптоматической артериальной гипертензии* в связи с потерей сосудорасширяющего эффекта инсулина и вазоконстрикции, связанной с действием СЖК [17].

Известно, что висцеральное ожирение (*главным образом отложение жира в брыжейке и сальнике*) способствует *инсулинорезистентности* в значительно большей степени, чем жир, расположенный в подкожной жировой клетчатке [19]. Крайне важным для патогенеза является и то, что только висцеральный липолиз приводит к повышенному поступлению СЖК по системе воротной вены *непосредственно в печень* (сальник и брыжейка – единственные структуры накапливающие жир и дренирующиеся в портальную систему через брыжеечные вены). Прямое поступление СЖК в печень в высокой концентрации (в 20–30 раз превышающей норму) ведет к увеличению синтеза печенью триглицеридов и аполипопротеина В, содержащего богатые триглицеридами липопротеины очень низкой плотности. Это, в дальнейшем способствует развитию гипертриглицеридемии и атерогенной дислипидемии [17]. Избыток в крови триглицеридов является основной причиной *эктопического накопления жира в печени, поджелудочной железе и сердце*, вследствие чего развивается жировое повреждение паренхимы этих органов и возникает хроническое воспаление. Помимо этого висцеральная жировая ткань активно синтезирует различные гормоны – *адипокины*. Наиболее изученными из этих гормонов являются *лептин* и *адипонектин*, которые принимают самое непосредственное участие в дальнейшем развитии метаболических нарушений [19]. В конечном итоге системный окислительный стресс, вызванный ожирением и инсулинорезистентностью, приводит к активации нисходящих сигнальных каскадов, способствующих прогрессирующему воспалению и фиброзу тканей. Ведущую роль в развитии воспалительных реакций играют фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), интерлейкин-6 и С-реактивный белок [17]. Метаболический синдром и висцеральное ожирение непосредственно связаны с возникновением таких

заболеваний как сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия, атеросклеротические и неатеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, апное во сне и НАЖБП. Кроме того, в настоящее время накоплены убедительные данные, свидетельствующие о влиянии метаболического синдрома и ожирения на возникновение таких злокачественных опухолей как рак толстой кишки, постменопаузальный рак молочной железы, рак эндометрия, рак почки, рак пищевода, рака желчного пузыря, рак поджелудочной железы и рак печени [19]. В частности, по данным ASCO риск развития ГЦР у пациентов с метаболическим синдромом увеличен в 1,5–2,0 раза [3].

На сегодняшний момент становится очевидным, что печень играет одну из центральных ролей в патогенезе метаболического синдрома и в то же время сама постоянно подвергается его воздействию, в первую очередь – в виде эктопического накопления жира в паренхиме, приводящего к развитию НАЖБП. В настоящее время все больше исследователей говорит о том, что НАЖБП и связанные с ней осложнения необходимо расценивать именно как *печеночные проявления метаболического синдрома*, что добавляет еще один голос к печально известному «квартету смерти» [20, 21].

4.2. НАЖБП и ГЦР

НАЖБП, впервые описанная в литературе в 1980 году, как «*безымянная болезнь*», сегодня является самым распространенным хроническим заболеванием печени во всем мире, получившим неофициальное название «*тихий убийца*». НАЖБП охватывает широкий спектр гистологических вариаций и представляет собой термин, объединяющий несколько прогрессирующих от одного к другому заболеваний, а именно: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), НАЖГ/НАСГ-индуцированный фиброз печени, НАЖГ/НАСГ-индуцированный цирроз и НАЖГ/НАСГ-индуцированный ГЦР [21].

В настоящее время эпидемия НАЖБП (как и эпидемия ожирения) продолжает неуклонно разрастаться [20, 21]. Обобщенные оценки распространенности НАЖБП в течение 2000–2005, 2006–2010 и 2011–2015 годов во всем мире составляли 20,1%, 23,7% и 26,8%, соответственно [20]. Недавнее исследование показало, что распространенность НАЖБП в США увеличилась вдвое между периодами с 1988 по 1994 год и с 2005 по 2008 год [20]. Глобальная распространенность НАЖБП в настоящее время составляет около 24% и имеет высокую корреляцию с распространенностью ожирения. Самые высокие показатели регистрируются в Южной Америке (31%) и на Ближнем Востоке (32%); далее следуют Азия (27%), США (24%) и Европа (23%). Самый низкий уровень заболеваемости НАЖБП (14%) регистрируется в странах Африки [20]. В США НАЖБП страдают около 100 миллионов человек, при этом у каждого четвертого из них болезнь протекает

в агрессивной форме – в виде НАСГ. НАСГ уже сегодня является одной из основных причин цирроза в Соединенных Штатах, при этом НАСГ-индуцированный цирроз занимает второе место по показаниям к трансплантации печени. Как ожидается, в ближайшие годы НАСГ (в виде НАСГ-индуцированного цирроза и НАСГ-индуцированного ГЦР) станет уже лидирующим показателем для трансплантации печени, обогнав по числу операций HCV-индуцированный цирроз и HCV-индуцированный ГЦР [20].

Ведущим фактором в патогенезе НАЖБП (НАЖГ/НАСГ) является возникающая на фоне метаболического синдрома инсулинорезистентность, под воздействием которой происходит эктопическое отложение жира в паренхиме печени. В последние годы появляется все больше свидетельств того, что непосредственное участие в возникновении и прогрессировании НАЖГ/НАСГ принимают свободные сахара (в первую очередь – фруктоза), поступающие в организм с пищей, газированными напитками и соками [22, 23]. Напомним, что в 2015 году ВОЗ уже рекомендовала сократить общее потребление свободных сахаров (т.е. всех моносахаридов и дисахаридов, добавляемых в пищевые продукты и напитки изготовителем, поваром или потребителем, а также сахаров, которые от природы присутствуют в меде, сиропах, фруктовых соках и концентратах фруктовых соков), как минимум до уровня 10% от суточного числа необходимых калорий (т.е. не более 35–50 г сахара в сутки для взрослого человека) [24]. В идеале суточное потребление свободных сахаров по рекомендациям ВОЗ должно быть ниже 5% от общего числа калорий, что соответствует 18–25 г сахара в сутки (т.е. не более 3 чайных ложек для взрослого человека) [24]. Недавно проведенные исследования предполагают, что сокращение потребления сахаросодержащих напитков и общего потребления фруктозы, в том числе содержащейся в сахаре, может оказать существенное влияние на уменьшение накопления жира в печени и снизить заболеваемость НАЖБП [23].

Начальная стадия НАЖБП, соответствующая состоянию при котором количество жира в печени начинает превышать 5% от общей массы органа, характеризуется как стеатогепатоз (НАЖГ). При этом НАЖБП (НАЖГ) является диагнозом исключения, так как для его установления необходимо убедиться в отсутствии других конкурирующих заболеваний печени, прежде всего вирусного, алкогольного, лекарственного и аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза, голодания, липодистрофии, гемохроматоза, болезни Вильсона и болезни Кушинга. В качестве критерия для исключения алкогольного стеатогепатоза рекомендуется использовать количество употребляемого в сутки алкоголя (менее 30 г/день для мужчин и менее 20 г/день для женщин). Однако, необходимо помнить о том, что НАЖБП (НАЖГ) может сопутствовать другим хроническим

заболеваниям печени, в том числе и алкогольной болезни, поэтому оценить истинную распространенность данной патологии представляется крайне сложным. При дальнейшем прогрессировании НАЖГ (если этиологические факторы не устранены) развивается стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся присоединением *хронического воспаления, жировой дистрофии, цитолиза и апоптоза гепатоцитов*. Цитолиз приводит к постепенному замещению паренхимы печени соединительной тканью, что ведет к формированию НАЖГ/НАСГ-индуцированного фиброза. Возникновение портальной гипертензии при прогрессирующем воспалении/фиброзе сигнализирует о формировании НАЖГ/НАСГ-индуцированного цирроза. Согласно проведенным клиническим исследованиям, НАЖГ в 25% случаев постепенно прогрессирует до НАСГ, который, в свою очередь, у 20% больных заканчивается развитием цирроза [3]. Риск прогрессирования НАСГ до цирроза составляет от 21% до 26% в течение 8 лет. По своему клиническому течению НАСГ-индуцированный цирроз аналогичен течению HCV-индуцированного цирроза. В настоящее время принято считать, что заболевание, описываемое ранее как «криптогенный цирроз» у тучных пациентов является ничем иным как финальной стадией «полного выгорания паренхимы печени» в результате своевременно не диагностированного НАЖГ/НАСГ [21].

Параллельно с прогрессированием НАЖГ/НАСГ растет и заболеваемость ГЦР. Ранее было показано, что НАСГ-индуцированный цирроз увеличивает риск развития ГЦР на 2,4–12,8% в год [3]. К сожалению, механизмы гепатоканцерогенеза при НАЖБП (НАЖГ/НАСГ) в настоящее время неизвестны, поэтому естественная история развития НАЖГ/НАСГ-индуцированного ГЦР остается спорной. Предполагается, что существенную роль в данном процессе играет гиперинсулинемия и метаболический синдром. Вероятность развития ГЦР значительно возрастает при переходе заболевания от НАЖГ к НАСГ. Как было показано ранее, ежегодная заболеваемость ГЦР связанным с НАЖГ составляет 0,44 на 1000 человеко-лет, что значительно (в 15–35 раз) ниже, чем при хронической HBV-инфекции [3]. В то же время у пациентов, прогрессирующих до НАСГ, риск развития ГЦР *увеличивается в 12 раз*, а заболеваемость составляет уже 5,29 случаев на 1000 человеко-лет [3]. Прогрессирующий фиброз также является дополнительным фактором риска для ГЦР с 8% 5-летним кумулятивным показателем заболеваемости.

Очень большая распространенность НАЖГ/НАСГ может привести к экспоненциальному росту заболеваемости НАЖГ/НАСГ-индуцированным ГЦР в ближайшие десятилетия, при этом существующие программы эпиднадзора и скрининга для этой когорты больных могут оказаться неэффективными. *Главная проблема НАЖГ/НАСГ-индуцированного ГЦР с точки зрения*

эффективного скрининга и ранней диагностики заключается в том, что 35–50% опухолей развивается в печени без признаков цирроза. В крупном исследовании, проанализировавшем 1419 случаев ГЦР, связанных с НАСГ (120 случаев), НСВ (1013 наблюдений) и алкоголем (286 случаев) цирроз присутствовал только в 58,3% наблюдений, связанных с НАСГ [12]. Согласно одной из гипотез, НАСГ-индуцированный ГЦР в печени, не пораженной циррозом, может возникать вследствие малигнизации предрасполагающей гепатоцеллюлярной аденомы, которая подвергается злокачественной трансформации под воздействием метаболического синдрома [12]. Имеющиеся данные показывают, что факторами риска развития НАСГ-индуцированного ГЦР без признаков цирроза являются пожилой возраст, мужской пол, наличие метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета 2 типа [12]. Однако, учитывая колоссальную распространенность НАЖБП, в настоящее время не представляется возможным выделить группу высокого риска для пациентов, страдающих НАЖБП, но не имеющих цирроза, в которой организация скрининга могла бы быть не только эффективной, но и экономически целесообразной.

Вторая проблема для скрининга заключается в том, что подавляющее число пациентов страдающих НАЖБП, имеет выраженное ожирение, затрудняющее УЗИ-визуализацию. Это значительно снижает диагностическую эффективность УЗИ при проведении скрининга, приводя к необходимости использования значительно более дорогих методов визуализации, таких как МСКТ и МРТ, что может сделать проведение скрининга экономически не оправданным, даже в группах очень высокого риска.

4.3. Ожирение и ГЦР

Повышенный ИМТ увеличивает риск развития ГЦР в 1,5–4 раза, при этом этот риск напрямую зависит от степени ожирения. В большом метаанализе, было показано, что у пациентов с избыточным весом (ИМТ 25–30 кг/м²) риск развития рака печени увеличивается на 17%, а у людей с ожирением (ИМТ ≥30 кг/м²) уже на 89% по сравнению с людьми, имеющими нормальный вес [12]. Сахарный диабет, тесно связанный с ожирением, является независимым фактором риска развития ГЦР. Люди, страдающие сахарным диабетом, имеют 2,3-кратный риск заболеть ГЦР и 2,4-кратный риск смерти от данного заболевания [12]. Как было показано в проспективном исследовании, у пациентов с диабетом частота развития НАЖБП (НАЖГ/НАСГ) и ГЦР составляет 18,1 и 2,4 случая на 1000 человеко-лет, в то время как у людей без диабета эти показатели не превышают 9,5 и 0,9 на 1000 человеко-лет, соответственно [12].

Резкий рост числа людей, страдающих избыточным весом и ожирением, происходящий в последние десятилетия, уже сегодня расценивается специ-

алистами как глобальная пандемия [25, 26]. Согласно опубликованным GBD данным, за период с 1980 по 2013 год распространенность избыточного веса и ожирения во всем мире выросла на 27,5% для взрослых и на 47,1% для детей. [26]. Согласно этому же исследованию, с 1980 по 2013 год число мужчин страдающих избыточной массой тела/ожирением (ИМТ ≥25) в мире увеличилось с 28,8% до 36,9%, число женщин – с 29,8% до 38,0% [26]. Во многих развитых странах на протяжении указанного периода отмечался значительный рост числа детей, с избыточной массой тела и ожирением, в результате чего в 2013 году этот диагноз имели 23,8% мальчиков и 22,6% девочек этих стран. Рост избыточного веса и ожирения наблюдается также и в развивающихся странах, увеличившись за период с 1980 года по 2013 год с 8,1% до 12,9% для мальчиков и с 8,4% до 13,4% для девочек [26]. В настоящее время максимальный ИМТ у мужчин в развитых странах регистрируется в возрасте 55 лет, когда 2/3 мужчин имеют избыточный вес/ожирение, а каждый четвертый страдает ожирением [26]. Для женщин в развитых странах пик ИМТ наблюдается в 60 лет, при этом у 64,5% женщин выявляется избыточный вес/ожирение, а у 31,3% женщин диагностируется ожирение. Исследования, проведенные в США, показали, что безудержный рост ожирения может привести к значительному снижению ожидаемой продолжительности жизни населения в недалеком будущем [26].

На сегодняшний момент более 50% людей страдающих ожирением живет всего в 10 странах (в порядке убывания числа больных): США, Китае, Индии, России, Бразилии, Мексике, Египте, Пакистане, Индонезии и Германии [26]. При этом Россия занимает 4 место в этом списке, несмотря на относительно небольшую численность населения. Согласно отчету «ЭССЕ-РФ», проведенному в России в 2012–2013 годы, распространенность ожирения (ИМТ ≥30 кг/м²) среди всего взрослого населения крайне высока и составляет 29,7%. При этом среди мужчин заболеваемость несколько ниже (26,6%), чем среди женщин (30,8%) [27]. Рост заболеваемости ожирением у мужчин и женщин в период с 1994 по 2013 год составил 17,9% и 7,7%, соответственно. Максимальное число тучных людей наблюдается в возрастной группе «55–64 лет», в которой почти каждый второй (46,9%) житель России страдает ожирением. При этом число тучных женщин в этой возрастной группе значительно преобладает над мужчинами (52,1% и 35,7%, соответственно). Меньше всего людей, страдающих ожирением (12,4%) зафиксировано в возрастной группе «25–34 лет», где число тучных мужчин (14,3%) оказалось выше числа тучных женщин (10,5%) [27].

Предполагается, что рост заболеваемости в нашей стране продолжится, так как Россия находится только на второй стадии развития глобальной эпидемии [28]. Согласно предложенной недавно концепции эпидемиологического перехода, первая стадия эпидемии

началась в России в 1970-е годы и характеризовалась ростом ожирения преимущественно среди лиц с высоким социально-экономическим статусом. Рост ожирения затронул главным образом женщин, в связи с чем распространённость ожирения среди них была в несколько раз выше чем у мужчин. При этом уровень ожирения среди детей был низким – менее 5%. *Вторая стадия* эпидемии, начавшаяся в 1990-е годы и наблюдающаяся в России по настоящее время, сопровождается бурным ростом заболеваемости среди взрослого населения, наряду с ростом заболеваемости среди детей (до 10% и более). При этом резко сокращается разница в числе тучных людей между мужчинами и женщинами, а также между людьми с высоким и низким социально-экономическим статусом [28]. *Третья стадия*, наблюдающаяся в настоящее время в большинстве стран Европы, проявляется значительным преобладанием ожирения среди людей с более низким социально-экономическим статусом над лицами с более высоким социально-экономическим статусом. При этом не наблюдается дальнейшего роста заболеваемости у женщин с высоким социально-экономическим статусом и несколько стабилизируется рост заболеваемости среди детей [28]. *Четвертая заключительная (гипотетическая) стадия* предполагает снижение заболеваемости ожирением в различных группах населения, в первую очередь среди детей, однако, в настоящее время достичь этой стадии не удалось ни одной стране [28].

Исходя из вышеизложенного, можно говорить о том, что бремя ожирения, а также непосредственно связанных с ним заболеваний, в том числе метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа, НАЖБП и НАЖБП-индуцированного ГЦР в ближайшее время для России может стать огромным.

5. Другие заболевания печени и ГЦР

Другие, значительно более редкие, хронические заболевания печени на стадии цирроза также увеличивают риск развития ГЦР. У пациентов с наследственным гемохроматозом и циррозом печени риск развития ГЦР повышен в 20 раз по сравнению со здоровой популяцией, при этом у мужчин заболеваемость значительно выше, чем у женщин [11, 12]. Цирроз, развивающийся в результате прогрессирования *первичного билиарного холангита*, увеличивает риск ГЦР в 17 раз (4% в год), что сопоставимо с риском ГЦР у пациентов с HCV-индуцированным циррозом. Повышенным риском развития ГЦР сопровождается цирроз печени, возникающий в результате прогрессирования *аутоиммунного гепатита*, а также цирроз, связанный с *синдромом Бада-Киари* или *обструкцией нижней полой вены*. Распространенность ГЦР при синдроме Бада-Киари варьирует от 2,0% до 52,6%, так как диагностические критерии, методы диагностики и сроки наблюдения значительно различаются в отдельных публикациях [12]. ГЦР на фоне синдрома

Бада-Киари или обструкции нижней полой вены сложно диагностировать даже с помощью многофазной МСКТ и МРТ, что объясняется выраженными изменениями внутривенной гемодинамики, связанными с нарушением венозного оттока от печени. В проспективном исследовании пациентов с циррозом печени вызванным *дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина* годовой уровень заболеваемости ГЦР составил 0,9% после медианы наблюдения 5,2 года [11].

6. Цирроз печени, как основной фактор риска возникновения ГЦР

Цирроз – это исход многих хронических инфекционных и неинфекционных заболеваний печени. При этом цирроз не является предраковым состоянием, а представляет собой параллельный гепатоканцерогенезу процесс, возникающий в ответ на те же внешние стимулы. Хроническое воспаление печени, индуцирующее повторяющиеся циклы клеточного повреждения смерти и регенерации гепатоцитов, играет решающую роль в развитии обоих заболеваний. *Так как 80–90% случаев ГЦР возникает в печени на фоне цирроза, все пациенты с циррозом находятся в зоне высокого риска и должны подлежать эпиднадзору с прохождением регулярного скринингового обследования* [10].

В целом у 1/3 пациентов больных циррозом, независимо от его этиологии, в течение жизни развивается ГЦР. При этом риск появления опухоли в среднем составляет 1–8% в год, и в значительной степени зависит от этиологии заболевания [10]. Основная проблема ранней диагностики ГЦР заключается в том, что цирроз длительное время способен протекать субклинически, при этом появление симптомов ГЦР может оказаться первым проявлением цирроза. В связи с этим у пациентов имеющих факторы риска развития ГЦР (HBV-, HCV-инфекция, злоупотребление алкоголем, метаболический синдром, сахарный диабет, висцеральное ожирение, НАЖБП (НАЖГ/НАСГ) и др.) необходим тщательный мониторинг печени на предмет цирротических изменений, при появлении которых пациент должен переводиться в группу высокого риска и подлежать скринингу. Как было установлено недавно, цирроз печени является многостадийным процессом, а риск развития ГЦР зависит от стадии заболевания, определяемой по выраженности портальной гипертензии (градиент венозного давления печени увеличивается с 6 мм рт. ст. в доклинической стадии до 20 мм рт. ст. и более в терминальной стадии цирроза) [7, 10]. В целом наибольший риск имеют пациенты мужского пола и пожилого возраста, имеющие варикозно-расширенные вены пищевода и уровень тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Необходимо учитывать и тот факт, что у пациентов с декомпенсированным циррозом (при градиенте венозного давления более 16 мм рт. ст.) проведение всех видов противоопухолевой терапии за исключением трансплантации печени противопоказано.

Поэтому эти пациенты, если они не находятся на листе ожидания трансплантации, должны исключаться из программ скрининга.

7. Другие факторы риска развития ГЦР

Афлатоксин В1 обладает сильным канцерогенным эффектом, вызывающим мутации в 249 кодоне гена-супрессора TP53. Афлатоксин В1 синтезируется плесневыми грибами и часто попадает в продукты питания, используемые в тропических и субтропических регионах. Поэтому он чаще всего встречается в Юго-Восточной Азии, Китае и странах Африки, расположенных южнее Сахары, то есть в областях эндемичных для HBV и оказывает выраженный синергетический эффект при взаимодействии с вирусами гепатита. Известно, что воздействие афлатоксина В1 на людей, не инфицированных HBV, повышает риск развития ГЦР в 4 раза, в то время как сочетание его с хронической HBV-инфекцией повышает риск ГЦР в 60 раз по сравнению с лицами, не имеющими факторов риска [12]. Предполагается, что аналогичный синергетический эффект существует также между воздействием афлатоксина В1 и HCV-инфекцией. Так как афлатоксин В1 метаболизируется ферментом CYP2E1, участвующем в метаболизме алкоголя, алкоголь способен значительно усилить канцерогенный эффект афлатоксина.

В 2004 году Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) пришло к выводу о наличии достаточных доказательств того, что курение табака увеличивает риск развития рака печени (проведенный метаанализ показал увеличение риска ГЦР среди курильщиков в 1,5 раза) [12]. Кроме того, было показано, что табак может усиливать канцерогенное действие HBV и HCV, алкоголя и других вредных факторов. Предполагается также, что определенную роль в развитии ГЦР играет и наследственная предрасположенность, в частности варианты строения генов, отвечающих за синтез TNF- α [12].

III. ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗ И СЛОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ГЦР

1. Гепатоканцерогенез, связанный с циррозом, и гепатоканцерогенез de novo

Гепатоканцерогенез в подавляющем большинстве случаев представляет собой многостадийный процесс, характеризующийся постепенной клеточной и молекулярной дедифференцировкой гепатоцитов которая, в конечном итоге, заканчивается появлением ГЦР [29–31]. Молекулярные изменения, приводящие к генетическим и эпигенетическим мутационным событиям, начинаются в гепатоцитах задолго до того, как разовьется цирроз. Регенерация гепатоцитов, происходящая в ответ на травму, приводит к клональному распространению отдельных мутаций,

что способствует возникновению общей геномной нестабильности. Недавно было установлено, что зрелые гепатоциты способны дедифференцироваться до уровня стволовых клеток, из которых в дальнейшем могут развиваться как клоны обладающие свойствами гепатоцитов, так и клоны холангиоцеллюлярной природы [29]. Это в значительной степени объясняет, почему в ответ на одни и те же негативные факторы в печени может развиваться как ГЦР (около 90%), так и холангиоцеллюлярный рак, а также смешанные формы опухолей. Поскольку прогноз и лечение этих заболеваний принципиально различаются, является очень важно четко дифференцировать эти опухоли на стадии установки диагноза.

Как уже было отмечено ранее, хотя ГЦР чаще всего диагностируется в цирротической печени, цирроз не является предраковым состоянием, а представляет собой параллельный процесс, возникающий в ответ на те же факторы, что и гепатоканцерогенез. Несмотря на множество этиологических причин, принимающих участие в развитии ГЦР на фоне цирроза, патофизиологические механизмы его развития, по всей видимости, схожи и ведущую роль в них играет воспаление и микроокружение. Исключение составляет непосредственное участие в гепатоканцерогенезе HBV. Как было установлено, интеграция генома HBV в ДНК хозяина непосредственно приводит к активации генов, ответственных за синтез белка HBx, что является причиной развития ГЦР [29]. В данном случае возникновение опухоли без каких-либо промежуточных этапов и гистологических предшественников характеризуется как *гепатоканцерогенез de novo*. В связи с этим у пациентов с HBV ГЦР может возникать без этапа длительного воспаления, то есть в молодом возрасте и в печени, не пораженной циррозом. Другим исключением является мутагенный эффект афлатоксина В1, который вызывает точечную мутацию в гене супрессоре TP53, приводя к его инактивации. Третьим исключением, возможно, является возникновение ГЦР у пациентов с НАЖБП без признаков цирроза. Механизмы развития данного вида рака в настоящее время практически неизвестны, однако, как было сказано ранее, предполагается, что в данном случае опухоль возникает путем озлокачествления аденомы. Ниже мы рассмотрим этапы развития ГЦР, в печени пораженной циррозом.

2. Этапы развития ГЦР в печени, пораженной циррозом

Морфологической основой гепатоканцерогенеза в цирротической печени являются гепатоцеллюлярные узелки, прогрессирующие от полностью доброкачественных к злокачественным посредством эволюционной замены более дифференцированных клонов клеток менее дифференцированными [29, 31]. Повторная смена более дифференцированных клеточных популяций гепатоцитов менее дифференци-

рованными в рамках узловых конкреций происходит до тех пор пока клетки не приобретают злокачественный фенотип и способность к инвазивному росту. В процессе гепатоканцерогенеза узловы конкреции проходят пять этапов гистологической трансформации: 1. регенераторный (цирротический) узел; 2. диспластический узел низкой степени злокачественности (low-grade dysplastic nodule, LGDN); 3. диспластический узел высокой степени злокачественности (high-grade dysplastic nodule (HGDN)); 4. ранний ГЦР; 5. прогрессирующий ГЦР (*малый и большой*) [29, 31]. Важно отметить, что процесс гепатоканцерогенеза может происходить одновременно с разной скоростью в разных частях печени, что характеризуется как *мультифокальный канцерогенез*.

Регенераторный узел (цирротический регенераторный узел) представляет собой четко выраженное узловое образование, находящееся в окружении рубцовой фиброзной ткани. По внешнему виду и гистологической структуре регенераторные узлы неотличимы от паренхимы печени и на морфологическом уровне не имеют клональных признаков. Однако в то же время на молекулярном уровне эти узлы уже могут содержать в себе отдельные клоны геномно-аберрантных клеток [29]. В печени поврежденной циррозом содержится бесчисленное множество цирротических узлов, размеры которых начинаются от 1 мм и чаще всего не превышают 10 мм. В редких случаях размеры узлов могут доходить до 15 мм. Цирротические узлы диаметром более 10 мм обычно называют большими регенераторными узлами.

Диспластические узлы низкой степени злокачественности можно отличить от узлов-регенератов только при тщательном морфологическом исследовании. Данный вид узлов имеет доброкачественное течение и очень небольшой риск прогрессии до ГЦР. На данном этапе кровоснабжение узлов практически ничем не отличается от кровоснабжения нормальной паренхимы печени – 80–90% притока крови обеспечивается воротной веной, 10–20% кровотока приходится на артерии, кровоснабжающие преимущественно строму (*vasa vasorum*, желчные протоки и т. д.). Смешиваясь в синусоидах, портальная и артериальная кровь далее дренируется в систему печеночных вен.

Диспластические узлы высокой степени злокачественности представляют собой предраковые конкреции диаметром до 10 мм, напоминающие высокодифференцированную злокачественную опухоль. Они уже на *макроскопическом уровне отличаются* от регенераторных узлов и LGDN цветом и консистенцией, однако, представленной в них клеточной и стромальной атипии недостаточно для морфологической диагностики ГЦР. Данный вид образований уже может содержать внутри себя субпопуляцию клеток представляющих собой высоко- или умеренно дифференцированный ГЦР («узел в узле»). Так как в HGDN гепатоциты перестают выполнять свои функции и все

больше ориентируются на непрерывное деление, в этих диспластических узлах наблюдается активная перестройка сосудистой архитектоники, характеризующаяся появлением *синусоидальной капилляризации* и ростом *непарных (опухолевых) артерий*. В данном виде узлов иногда может наблюдаться снижение как артериального, так и портального притока, что более характерно для раннего ГЦР. Тем не менее, портальный кровоток и венозный отток в этих узлах сохранен. *Таким образом, характерных рентгенологических признаков, позволяющих отличить HGDN от LGDN и узлов-регенератов, в настоящее время практически не существует. В связи с этим все виды медицинской визуализации обладают очень низкой способностью выявлять и дифференцировать данный вид образований.*

Ранний ГЦР представляет собой начальную стадию ГЦР аналогичную *карциноме in situ* или *микроинвазивной карциноме* других органов. На данном этапе размеры опухоли обычно *не превышают 15 мм*. Отличительной особенностью раннего ГЦР является то, что он растет только в пределах диспластического узла, замещая (а не оттесняя) предшествующие клоны клеток. Опухоль распространяется вдоль портальных трактов и печеночных вен, не вызывая при этом их компрессии или прорастания.

Злокачественные клетки, представляющие ранний рак, по мере роста все больше и больше переключают свое кровоснабжение с портального кровотока, характерного для гепатоцитов, на артериальный. При этом происходит увеличение числа непарных (опухолевых) артерий и *одновременно исчезают парные артерии* ранее кровоснабжавшие желчные протоки и другие элементы стромы. В итоге, несмотря на то, что в узле появляется много опухолевых сосудов, а кровоснабжение раковых клеток становится полностью артериальным, *общий артериальный приток на данном этапе значительно снижается*. В связи с этим ранний ГЦР чаще всего выглядит как *гиподенсное очаговое образование в артериальную фазу контрастирования* при проведении МСКТ или МРТ. Так как опухолевые клетки переключаются на артериальное кровоснабжение, то одновременно значительно снижается портальный приток. *Поэтому ранний ГЦР выглядит гиподенсным также и в портальную фазу контрастирования*. Данный тип кровоснабжения (и контрастирования) не является высокоспецифичным для злокачественных опухолей, а может наблюдаться также в диспластических узлах. *В связи с этим практически все виды медицинской визуализации обладают очень низкой способностью диагностировать ранний ГЦР*. В настоящее время большие надежды возлагаются на МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов при сканировании в гепатобилиарную фазу. Однако, убедительных данных, свидетельствующих о высокой чувствительности и специфичности данного метода

для визуализации раннего ГЦР в настоящее время не достаточно.

Прогрессирующий ГЦР отличается от раннего рака в первую очередь приобретением способности к инвазивному росту и метастазированию. Кроме того в опухоли происходит принципиальное изменение типа ее кровоснабжения, благодаря чему становится возможной топическая и дифференциальная диагностика ГЦР. Связано это с тем, что быстрый рост опухоли приводит к компрессии окружающей паренхимы, повышению внутриопухолевого давления и сдавлению сосудистых структур, прежде всего дренирующих печёночных венул. Так как артериальное давление значительно выше давления в воротной вене, сброс крови начинает осуществляться ретроградно через портальные внутриопухолевые сосуды в синусоиды перитуморального пространства. Таким образом, прогрессирующий ГЦР полностью переключается на артериальное кровоснабжение, при этом портальный кровоток в опухоли исчезает. Благодаря этому у ГЦР, который является гиперваскулярной опухолью, появляется три патогномичных рентгенологических признака, на которых построена вся ранняя диагностика этого патологического образования [32–36]. *Первым признаком* является интенсивное контрастирование опухоли в позднюю артериальную фазу при проведении многофазной МСКТ и МРТ. Вторым признаком является эффект «быстрого вымывания контрастного препарата» в портальную фазу сканирования с применением тех же методов лучевой визуализации. Хотя в действительности относительно слабое контрастирование ГЦР в портальную фазу связано не с эффектом раннего вымывания, а с повышением рентгеновской плотности здоровой паренхимы печени за счет портального притока (который в ГЦР отсутствует) этот термин до сих пор широко используется среди специалистов лучевой диагностики. *Третьим патогномичным симптомом*, который может быть выявлен только при проведении МСКТ, МРТ или ПДКТ с использованием внутриартериального контрастирования (КТ-артериогапатографии), считается появление так называемого тонкого перитуморального кольцевого контрастирования (известного также как *согопа enhancement*), связанного с дренированием крови в перитуморальные синусоиды здоровой паренхимы печени [30]. Данный признак может быть использован в будущем для дифференциальной диагностики образований, диаметр которых не превышает 10 мм.

Прогрессирующий ГЦР по его прогностической значимости крайне важно разделять на *малый* и *большой*. *Малый прогрессирующий ГЦР* имеет диаметр не более 20 мм, как правило, окружен капсулой и содержит внутренние фиброзные перегородки. Гистологически около 80% *малых прогрессирующих ГЦР* являются умеренно-дифференцированными опухолями, 20% – высокодифференцированными

с умеренно-дифференцированным компонентом. *Малый ГЦР* имеет значительно меньшую склонность к инвазивному росту и внутрипеченочному метастазированию и, соответственно, более благоприятный прогноз.

Большой ГЦР соответствует опухоли, диаметр которой превышает 20 мм. Данная опухоль чаще всего имеет более низкую степень дифференцировки, агрессивный рост, а также высокую способность к инвазии и метастазированию. Таким образом, все усилия по организации скрининга и ранней диагностики ГЦР должны быть сосредоточены на выявлении опухоли, диаметр которой не превышает 20 мм. В то же время подавляющее большинство образований диаметром менее 10 мм в цирротической печени являются доброкачественными. При этом в настоящее время не существует простых и доступных технологий, позволяющих выполнять надежную дифференциальную диагностику этих мелких образований. В связи с этим, на сегодняшний день целью скрининга у пациентов с циррозом является выявление патологических образований в печени диаметром от 10 до 20 мм, имеющих характерные для ГЦР признаки кровоснабжения [32–36].

Эти же рентгенологические критерии необходимо использовать и у пациентов групп высокого риска не имеющих цирроза. Разница заключается лишь в том, что у пациентов с циррозом наличие вышеописанных признаков является достаточным для постановки диагноза, в то время как у пациентов без цирроза всегда требуется обязательное морфологическое подтверждение заболевания путем выполнения биопсии [32–36].

IV. КРИТЕРИИ LI-RADS И РОЛЬ БИОПСИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ГЦР

ГЦР является единственной злокачественной опухолью, для которой (при наличии цирроза) выполнение биопсии и получение гистологического заключения в настоящее время не является обязательным. Для подтверждения диагноза ГЦР в печени на фоне цирроза достаточно использовать неинвазивные критерии диагностики ГЦР. Эти критерии были разработаны AASLD и дополнены LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System) [32–36]. Суть неинвазивных критериев основана на особенностях кровоснабжения ГЦР рассмотренных выше. Как уже было отмечено, при проведении МСКТ или МРТ с внутривенным контрастированием, «классический» ГЦР в цирротической печени характеризуются выраженным контрастным усилением в артериальную фазу и «быстрым вымыванием» контрастного препарата в портальную фазу. Таким образом, присутствие этих двух признаков считается достаточным для верификации диагноза. Данные критерии стали применяться EASL и AASLD еще до появления таргетной терапии и были направлены на снижение риска массивных кровотечений (0,5% после

тонкоигольной и 1,1% после гильотинной биопсии), развития имплантационных метастазов (1,4–2,7%) и исключения ложно-отрицательных результатов (чувствительность и специфичность гильотинной биопсии составляют 86–96% и 95–100%, соответственно), затягивающих начало лечения [37]. Однако на сегодняшний момент известно, что чем меньшего размера ГЦР мы хотим обнаружить, тем меньше характер его контрастирования будет укладываться в критерии LI-RADS. Такие узлы, гистологически классифицируемые как ранний рак или рак *in situ*, имеют смешанное кровоснабжение до достижения размеров 15–20 мм [24]. Поэтому, как показывает практика, только 30% узлов ГЦР диаметром 10–20 мм полностью соответствуют диагностическим критериям LI-RADS, а узлы диаметром менее 10 мм имеют вообще иной тип контрастирования [37]. В связи с этим, более чем в 70% случаев при выявлении узлов диаметром 10–20 мм для их верификации требуется выполнение биопсии даже с учетом действующих рекомендаций. Так как главным условием успешного лечения ГЦР является его раннее выявление, роль биопсии в диагностике данного заболевания будет неуклонно расти.

С другой стороны, около 20% образований имеющих «типичный» для ГЦР вариант контрастирования и расположенных в цирротической печени могут на самом деле являться холангиоцеллюлярным или гепатохолангиоцеллюлярным раком [37]. В частности, в настоящее время высказаны предположения о том, что низкая эффективность Сорафениба в ряде клинических исследований может быть объяснена именно наличием у пациентов не ГЦР, а холангиокарциномы или смешанной опухоли [37]. В связи с этим все клинические исследования, которые будут проводиться в будущем должны использовать биопсию для дифференциальной диагностики этих первичных опухолей печени. Недавно было показано, что дифференцировка опухоли и степень микрососудистой инвазии сильно коррелируют с выживаемостью пациентов как после резекции, так и после трансплантации печени. Поэтому считается, что перед резекцией и трансплантацией печени биопсия может оказаться полезной, если она в состоянии каким-то образом повлиять на тактику лечения.

Согласно существующим рекомендациям биопсия необходима также во всех случаях, когда ГЦР выявлен в печени без признаков цирроза [25]. Известно, что в печени пораженной циррозом доброкачественные патологические образования (за исключением диспластических узлов) отсутствуют, а метастазирование других опухолей является казуистическим. В то же время при отсутствии цирроза в ней могут обнаруживаться как доброкачественные опухоли (например, гемангиомы, аденомы, фокальная нодулярная гиперплазия и т.д.), так и гиперваскулярные метастазы по характеру кровоснабжения идентичные ГЦР (например, метастазы нейроэндокринных опухолей, мела-

номы или рака почки). Все они требуют проведения морфологической верификации.

Ну и наконец, необходимо сказать о том, что уже сегодня ГЦР рассматривается как гетерогенная опухоль, имеющая множество гистологических подтипов с различными морфологическими характеристиками. В частности, ранее были описаны такие варианты ГЦР как фиброламеллярный, стеатопатический, цирротический, лимфоэпителиальный, воспалительный и макротрабекулярный [37]. Проводится большое число исследований призванных определить влияние различных гистологических и молекулярно-генетических подтипов ГЦР на эффективность его лечения. Поэтому, как только все сигнальные пути для каждого подтипа ГЦР будут установлены, биопсия станет необходимой частью обследования, требующегося для выбора оптимальной тактики лечения пациентов [37].

V. СКРИНИНГ ГЦР В ГРУППАХ РИСКА

1. Цель скрининга

Целью скрининговых программ является сокращение смертности от ГЦР. Оптимальные *скрининговые тесты* предназначены для выявления бессимптомного заболевания на ранней стадии и должны соответствовать нескольким критериям, включая высокую чувствительность, экономическую эффективность и доступность [33]. *Скрининг должен быть направлен на группы населения, для которых существуют проверенные стратегии лечения заболевания, достоверно улучшающие выживаемость больных при раннем обнаружении опухоли* (таблица 2). Когда скрининговые тесты используются через регулярные промежутки времени в группах высокого риска, то это принято называть *эпиднадзором* [33].

Существование эпиднадзора считается экономически эффективным в том случае, если он обеспечивает увеличение продолжительности жизни пациентов *более чем на три месяца* и при этом затраты на его проведение являются разумными [10]. Обычно порог затрат в большинстве рекомендаций ограничивается размером в 50000 долларов США на один год спасенной жизни, хотя в некоторых странах признан рентабельным порог в 150000 долларов [11, 12].

2. Группы риска и целесообразность эпиднадзора

Принципиально принято разделять группы риска на пациентов с циррозом и без него.

2.1. Пациенты с циррозом

Проведенные ранее исследования показывают, что у пациентов с циррозом *Child-Pugh A* и *Child-Pugh B*, независимо от его этиологии, заболеваемость равная 1,5% в год и более является достаточной для обеспечения эффективного эпиднадзора [10]. *Таким образом, все пациенты с циррозом Child-Pugh A и Child-Pugh B должны регулярно проходить скрининговые тесты.*

Таблица 2.

Группы высокого риска развития ГЦР и целесообразность наблюдения, согласно рекомендациям AASLD 2018 [11]

Группы пациентов		Пороговая частота эффективности наблюдения (>0,25 ДЛЖ; % в год)	Случаев ГЦР, в год (%)
Очевидная выгода от наблюдения			
1	Мужчины-азиаты носители HBV старше 40 лет	0,2	0,4–0,6%
2	Женщины-азиаты носители HBV старше 50 лет	0,2	0,3–0,6%
3	Носители HBV с семейной историей ГЦР	0,2	Больше, чем без семейной истории
4	Африканцы носители HBV	0,2	ГЦР в молодом возрасте
5	Носители HBV с циррозом	0,2–1,5	3–8%
6	Носители HCV с циррозом	1,5	3–5%
7	4 стадия первичного билиарного холангита	1,5	3–5%
8	Наследственный гемохроматоз и цирроз	1,5	Возможно >1,5%
9	Дефицит α 1-антитрипсина и цирроз	1,5	Возможно >1,5%
10	Другие виды цирроза	1,5	Неизвестно
Неочевидная выгода от наблюдения			
1	Мужчины-азиаты носители HBV моложе 40 лет	0,2	<0,2%
2	Женщины-азиаты носители HBV моложе 50 лет	0,2	<0,2%
3	Гепатит С с фиброзом METAVIR F3	1,5	<1,5%
4	НАЖБП без цирроза	1,5	<1,5%

ДЛЖ – добавленных лет жизни

В то же время у пациентов с декомпенсированным циррозом (Child-Pugh B >7 и Child-Pugh C) проведение эффективной противоопухолевой терапии, за исключением трансплантации печени, практически невозможно. Поэтому эти пациенты должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на трансплантацию печени. *Если пациенты попадают в лист ожидания трансплантации, то наблюдение за ними должно быть продолжено.* Если выполнение трансплантации по тем или иным причинам невозможно, пациенты должны быть исключены из наблюдения.

2.2. Пациенты без цирроза с очень высоким риском

У части пациентов с HBV существует значительно повышенный риск развития ГЦР (*de novo*) даже без признаков цирроза. Факторами риска у этих больных являются главным образом уровень репликации вирусов, возраст (с возрастом увеличивается) и пол (у мужчин возникает чаще). Хотя заболеваемость ГЦР у пациентов без цирроза значительно ниже, чем у пациентов с циррозом, прогноз заболевания у них значительно более благоприятный. Связано это с тем,

что ГЦР в этой когорте развивается в более молодом возрасте, при этом функция печени еще сохранена и пациенты могут переносить более обширные хирургические вмешательства. Проведенные исследования по моделированию затрат и выгод показали, что в данной когорте эпиднадзор будет оправдан в том случае, если заболеваемость ГЦР составляет 0,2% и более в год. Во всех рекомендациях скрининг считается целесообразным у следующих категорий пациентов с HBV без цирроза: 1. инфицированные HBV мужчины-азиаты в возрасте старше 40 лет; 2. инфицированные HBV женщины-азиаты старше 50 лет; все носители HBV с семейной историей ГЦР; все африканцы носители HBV (таблица 2) [11].

У части пациентов с HCV, даже при отсутствии цирроза, риск развития ГЦР значительно повышен, хотя и составляет <1,5% случаев в год. К этой категории больных, которой, согласно обновленным рекомендациям EASL, необходим эпиднадзор, относятся все пациенты с продвинутым фиброзом печени METAVIR F3. Целесообразность наблюдения за этой категорией пациентов, по мнению экспертов EASL, заключается еще и в том, что факт перехода от

фиброза F3 к циррозу крайне сложно установить без использования инвазивных методов диагностики. В этом отношении *переходная эластография* представляет собой многообещающую методику, которая может оказаться эффективной для стратификации рисков у этой категории больных [10]. В то же время в рекомендациях AASLD 2018 выгода от наблюдения за этой категорией пациентов считается недостаточной и скрининг не рекомендуется (таблица 2) [11].

2.3. Остальные пациенты без цирроза с высоким риском

У всех остальных пациентов без цирроза, в том числе, страдающих НАЖБП, проведение эпиднадзора и скрининга в настоящее время считается нецелесообразным. Известно, что более половины случаев НАСГ-индуцированного ГЦР развивается в печени, не пораженной циррозом. При этом риск заболевания составляет <1,5% в год. Однако, учитывая огромную популяцию пациентов с НАЖБП, и то, что большинство из них имеют сопутствующую патологию, часто не позволяющую выполнить радикальное вмешательство, скрининг в этой категории больных в настоящее время признан нецелесообразным [10]. *Исключение, по мнению EASL, могут составлять пациенты с метаболическим синдромом или НАСГ, имеющие продвинутую стадию фиброза METAVIR F3, подтвержденную либо гистологическим исследованием, либо переходной эластографией* [10]. Рекомендации AASLD также считают нецелесообразным проведение эпиднадзора в этой когорте больных НАЖБП [11].

По всей видимости, по мере накопления научных данных, среди пациентов, страдающих НАЖБП, будет выделена группа высокого риска, для которой проведение эпиднадзора окажется экономически оправданным и клинически целесообразным. Сложность скрининга в данной когорте больных, помимо большой распространённости заболевания, заключается также в низкой диагностической ценности УЗИ. Связано это с плохой визуализацией образований печени при УЗИ из-за подкожного отложения жира, часто сопровождающего НАЖБП, а также из-за жировой инфильтрации самой печени. В связи с этим, для проведения скрининга у этих пациентов потребуются использование тяжелого диагностического оборудования в виде МСКТ или МРТ, что значительно повысит стоимость всей программы эпиднадзора.

3. Скрининговые тесты

3.1. Лучевая визуализация

Из всех доступных методов лучевой визуализации оптимальным для проведения скрининга ГЦР является УЗИ. Данный метод имеет приемлемую диагностическую точность с чувствительностью от 58% до 89% и специфичностью более 90% [10]. Метаанализ 19 проведённых исследований показал, что общая чувствительность УЗИ для диагностики ГЦР состав-

ляет 94%. Однако, к сожалению, при обнаружении ГЦР на ранней стадии чувствительность методики значительно снижается и не превышает 63%. УЗИ рекомендуется для скрининга всеми ассоциациями, так как имеет много преимуществ. Технология УЗИ очень доступна и применяется во всех медицинских учреждениях, является недорогой и в то же время безопасной для пациентов и персонала, неинвазивна и поэтому хорошо принимается больными. Кроме того, УЗИ является эффективным методом диагностики и других осложнений цирроза печени, таких как субклинический асцит или тромбоз воротной вены, которые также могут потребовать лечения.

При всем при этом ультразвуковая диагностика ГЦР на фоне цирроза достаточно сложна, в особенности у пациентов с очень грубой эхо-структурой печени. Это существенно затрудняет идентификацию маленьких узлов ГЦР. *В связи с этим эффективность УЗИ для диагностики ГЦР очень сильно зависит от опыта оператора и качества оборудования.* Поэтому специалистам лучевой диагностики перед проведением скрининга рекомендуется проходить специальное обучение [10].

Использование контрастной сонографии (CEUS) не выявило дополнительных преимуществ при проведении скрининга и в настоящее время не рекомендуется к использованию [10]. Рутинное применение монофазной МСКТ или МРТ для скрининга считается экономически нецелесообразным в связи с большим числом ложно-положительных результатов, а также в связи с необходимостью использования контрастных препаратов. Однако эти методы визуализации могут потребоваться в тех случаях, когда выполнение качественного УЗИ невозможно. Такая клиническая ситуация может наблюдаться у пациентов с ожирением, повышенным газообразованием, деформацией грудной стенки или перенесенными ранее вмешательствами, ухудшающими УЗИ-визуализацию. Однако даже в этих условиях долгосрочное использование этих технологий для скрининга остается спорным.

Согласно рекомендациям AASLD, основанным на принципах LI-RADS, после проведения скринингового УЗИ врач лучевой диагностики должен интерпретировать полученные данные в виде одного из трех вариантов:

1. *Отрицательный результат.* Выставляется в том случае, когда в печени отсутствуют очаговые патологические образования, или если эти образования являются однозначно доброкачественными (например, кисты). В данной ситуации пациент отправляется на дальнейшее наблюдение с повторным осмотром через 6 мес.

2. *Неуточненный результат.* Такое заключение выставляется при выявлении образования диаметром <10 мм, при этом образование не является однозначно доброкачественным. В этом случае пациент требует пристального наблюдения и поэтому повторное УЗИ

ему должно быть выполнено через три месяца после первого исследования.

3. Положительный результат. Заключение выставляется в том случае, если при УЗИ в печени выявляется очаговое образование *диаметром* ≥ 10 мм, при этом образование не является однозначно доброкачественным. В этом случае пациент незамедлительно должен быть направлен в специализированное учреждение для дообследования и постановки диагноза. Порог в 10 мм используется потому, что поражения < 10 мм редко бывают злокачественными. В то же время поражение > 10 мм имеют высокую вероятность оказаться ГЦР. Кроме того образования диаметром > 10 мм с большей долей вероятности могут быть верифицированы с помощью лучевых методов диагностики, по сравнению с субсантиметровыми очагами.

3.2. Использование биомаркеров

Использование альфа-фетопротеина (АФП) в качестве биомаркера играло большую роль в прошлом (1970-е годы), когда перед скринингом стояли задачи выявления крупных опухолей. *В настоящее время, когда целью скрининга является обнаружение ГЦР диаметром 10–20 мм, использование АФП утратило былое значение, считается субоптимальным и либо вовсе не рекомендуется (EASL и APASL), либо может применяться как дополнительная опция на усмотрение организаторов эпиднадзора (AASLD).* Связано это с тем, что мелкие высокодифференцированные опухоли не приводят к увеличению уровня АФП на раннем этапе своего развития. *Поэтому нормальный АФП не свидетельствует об отсутствии ГЦР.* С другой стороны, так как АФП является неспецифическим белком, его уровень может значительно повышаться у пациентов с активным HCV- или HBV-гепатитом, или в ответ на другое хроническое воспаление печени. Это часто является причиной ложно-положительных результатов скрининга. Кроме того, случаи, когда АФП значительно повышен, как правило, сопровождаются значительно более агрессивным течением опухолевого процесса, имеющего более плохой прогноз. Поэтому его роль в данном случае также достаточно ограничена. Однако это не отменяет высокую значимость АФП для оценки прогноза заболевания, выбора тактики лечения и мониторинга процесса терапии.

В настоящее время тест на АФП рекомендуется считать положительным, если его значение > 20 нг/мл и отрицательным, если ниже. Как считается, этот порог обеспечивает чувствительность около 60% и специфичность около 90% при условии 5% распространенности ГЦР в изучаемой выборке, что должно давать 25% положительную прогностическую ценность для диагностики [11].

В последнее время для проведения скрининга были предложены также другие биомаркеры, такие как глипикан-3 (GPC-3), фракция AFP-L3 и протромбин, вызванный отсутствием витамина К II (PIVKA

II или DCP), однако все они в настоящее время не рекомендуются для практического использования и требуют дальнейшего изучения.

3.3. Интервал наблюдения

Интервал наблюдения, как правило, зависит от медианы времени удвоения опухоли, которая для ГЦР составляет 80–117 дней. *В настоящее время все ведущие ассоциации рекомендуют проводить скрининг ГЦР с интервалом 1 раз в 6 мес.*

Таким образом, согласно современным представлениям, у пациентов группы риска скрининг должен проводиться 1 раз в 6 мес. с использованием УЗИ \pm АФП. При этом любое образование диаметром ≥ 10 мм, выявленное по данным УЗИ, и не являющиеся однозначно доброкачественным, должно рассцениваться как ГЦР, даже в том случае если уровень АФП находится в пределах нормы. *В этом случае пациент должен незамедлительно направляться в специализированное медицинское учреждение для проведения дифференциальной диагностики и установки окончательного диагноза.*

VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость ГЦР как в развитых, так и развивающихся странах неуклонно растет, несмотря на то, что причины его вызывающие значительно различаются в отдельных регионах планеты. *Основная проблема ГЦР связана с тем, что болезнь, вплоть до последней стадии, протекает бессимптомно.* Единственной возможностью, позволяющей добиться высокой пятилетней выживаемости пациентов, является ранняя диагностика и своевременно проведенное лечение. При этом ранняя диагностика ГЦР (выявление опухоли при диаметре 10–20 мм) в масштабах отдельного государства возможна только при условии организации эпиднадзора за пациентами групп высокого риска и проведении в этих группах регулярного скрининга, адекватного существующим потребностям. Для реализации скрининговых программ требуется не только соответствующая материально-техническая база, и финансирование, но и штат специально подготовленных специалистов.

Специалистам лучевой диагностики необходимо помнить о том, что любое образование в печени, выявленное у пациентов высокого риска, должно в первую очередь вызывать подозрение на ГЦР. При этом патогномичными признаками злокачественного роста является интенсивное контрастирование опухоли *в позднюю артериальную фазу* и «эффект вымывания» в портальную фазу.

Современные методы лучевой визуализации и существующие интервенционно-радиологические технологии позволяют с высокой эффективностью диагностировать ГЦР при диаметре опухоли 10–20 мм при условии своевременного направления больных в специализированные медицинские учреждения.

При этом подтверждение диагноза и проведение адекватного лечения должно осуществляться только в специализированных высокотехнологичных медицинских центрах, непосредственно занимающихся данной проблемой.

Искоренение HCV- и HBV-инфекции в ближайшие десятилетия будет способствовать значительному снижению случаев вирус-индуцированного ГЦР. В то же время продолжающаяся эпидемия ожирения может стать причиной экспоненциального роста заболеваемости НАЖБП-индуцированным раком печени, для которого организация эпиднадзора и скрининга может оказаться крайне сложной и дорогостоящей в связи с тем, что в половине случаев опухоль возникает до развития цирроза.

Врачи общей практики и специалисты лучевой диагностики должны быть хорошо осведомлены о том, что пациенты, страдающие метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом и НАЖБП имеют значительно повышенные риски развития ГЦР. При этом необходимо помнить о том, что в данной когорте больных любое случайно выявленное

образование в печени диаметром более 10 мм должно вызывать подозрение на ГЦР и пациент должен подвергаться дополнительному тщательному обследованию. У этих же пациентов любое образование в печени диаметром более 20 мм или любое быстро растущее образование крайне подозрительно на ГЦР, хотя уровень АФП чаще всего находится в пределах нормы. У пациентов с циррозом любое образование в печени диаметром более 15 мм почти наверняка является злокачественным. Все эти пациенты должны неотложно направляться в специализированные онкологические учреждения для прохождения дополнительного обследования и при необходимости – дальнейшего лечения.

В то же время необходимо подчеркнуть, что основной профилактической мерой в борьбе со всеми проявлениями метаболического синдрома, в том числе НАЖБП и НАЖБП-индуцированным ГЦР, является нормализация веса (ИМТ <25 кг/м²) и объема талии (<94 см для мужчин и <80 см для женщин) путем организации правильного питания и достаточной физической активности.

Список литературы

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68, № 6. – P. 394–424.
2. Maucort-Boulch D, de Martel C, Franceschi S, Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide // *Int J Cancer.* – 2018. – Vol. 142, № 12. – P. 2471–2477.
3. Mak L.Y., Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Torres H.A., LoConte N.K., Rice J.P., Foxhall L.E., Sturgis E.M., Merrill J.K., Bailey H.H., Méndez-Sánchez N., Yuen M.F., Hwang J.P. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2018. – Vol. 38. – P. 262–279.
4. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10127. – P. 1301–1314.
5. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема // *Медицинский совет.* – 2016. – № 10. – С. 10–18.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные образования в России в 2017 году (Заболеваемость и смертность). – Москва: РИИС ФИАН. – 2018. – 250 с.
7. Балахнин П.В., Шмелев А.С., Шачинов Е.Г. Роль хирургических технологий в лечении вирус-ассоциированных опухолей на примере гепатоцеллюлярного рака // *Практическая онкология.* – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 348–377.
8. Song P, Cai Y, Tang H, Li C, Huang J. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017 // *Biosci Trends.* – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 389–398.
9. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виришке Э.Р., Косырев В.Ю., Лазарев С.А., Ледин Е.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению гепатоцеллюлярного рака // *Злокачественные опухоли.* – 2017. – Т. 7, № 3–S2. – С. 339–351.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69, № 1. – P. 182–236.
11. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 723–750.
12. Omata M., Cheng A.L., Kudo M., Lee J.M., Jia J., Tateishi R., Han K.H., Chawla Y.K., Shiina S., Jafri W., Payawal D.A., Obiki T., Ogasawara S., Chen P.J., Lesmana C.R.A., Lesmana L.A., Gani R.A., Obi S., Dokmeci A.K., Sarin S.K. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update // *Hepatol Int.* – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 317–370.
13. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., Al-Raddadi R., Alvis-Guzman N., Amoako Y., Artaman A., Ayele T.A., Barac A., Bensenor I., Berhane A., Bhutta Z., Castillo-Rivas J., Chitbeer A., Choi J.Y., Cowie B., Dandona L., Dandona R., Dey S., Dicker D., Phuc H., Ekwueme D.U., Zaki M.S., Fischer F., Fürst T., Hancock J., Hay S.I., Hotez P., Jee S.H., Kasaeian A., Khader Y., Khang Y.H., Kumar A., Kutz M., Larson H., Lopez A., Lunevicius R., Malekzadeh R., McAlinden C., Meier T., Mendoza W., Mokdad A.,

Moradi-Lakeh M., Nagel G., Nguyen Q., Nguyen G., Ogbo F., Patton G., Pereira D.M., Pourmalek F., Qorbani M., Radfar A., Rosbandel G., Salomon J.A., Sanabria J., Sartorius B., Satpathy M., Sawhney M., Sepanlou S., Shackelford K., Shore H., Sun J., Mengistu D.T., Topór-Mądry R., Tran B., Ukwaja, Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zhu L., Murray C.J.L., Naghavi M., Fitzmaurice C. 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 Oncol. – 2017. – Vol. 3, № 12. – P. 1683–1691.

14. Meringer H., Shibolet O., Deutsch L. Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: Should we change the paradigm? // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 29. – P. 3929–3940.

15. Ringelhan M., McKeating J.A., Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. – 2017. – Vol. 372, № 1732. – P. pii: 20160274.

16. Matsushita H., Takaki A. Alcohol and hepatocellular carcinoma // BMJ Open Gastroenterol. – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. e000260.

17. Rocblani Y., Potbinieni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds // Ther Adv Cardiovasc Dis. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 215–225.

18. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. – 2018. – Vol. 392, № 10159. – P. 1923–1994.

19. Tchernof A., Després J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update // Physiol Rev. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 359–404.

20. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // Hepatology. – 2016. – Vol. 64, № 1. – P. 73–84.

21. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23, № 47. – P. 8263–8276.

22. Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 251–64.

23. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J., Green M., Roncal C., Nakagawa T., Kuwabara M., Sato Y., Kang D.H., Tolan D.R., Sanchez-Lozada L.G., Rosen H.R., Lanaspa M.A., Diehl A.M., Johnson R.J. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. – 2018. – Vol. 68, № 5. – P. 1063–1075.

24. Официальный сайт ВОЗ. – [Электронный ресурс]. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf;jsessionid=FAF7724AF3468D7BB5D1339506BDD00?sequence=1. Дата обращения: 14.09.2019.

25. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J., Danaei G., Lin J.K., Paciorek C.J., Singh G.M., Gutierrez H.R., Lu Y., Babalim A.N., Farzadfar F., Riley L.M., Ezzati M.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants // Lancet. – 2011. – Vol. 377, № 9765. – P. 557–67.

26. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M., Achoki T., Al Buhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anwar P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhatta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durrani A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Hussein A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jabangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagambe E.K., Khalifa S.E., Kengne A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merriman T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Naghavi M., Nabeed A., Nand D., Narayan K.M., Nelson E.L., Neuhouser M.L., Nisar M.I., Okubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shiri R., Shive I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vijver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J., Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // Lancet. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766–81.

27. Богданова Т.М., Савинова Д.С., Давыдов И.С., Демин А.С., Косарева А.В. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в развитых странах в период с конца XX – начала XXI века, взаимосвязь ожирения и других неинфекционных заболеваний // Психосоматические и интегративные исследования. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 402.

28. Jaacks L.M., Vandevijvere S., Pan A., McGowan C.J., Wallace C., Imamura F., Mozaffarian D., Swinburn B., Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 231–240.

29. Narsinh K.H., Cui J., Papadatos D., Sirlin C.B., Santillan C.S. Hepatocarcinogenesis and LI-RADS // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 158–168.

30. Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography – radiologic-pathologic correlation // Radiology. – 2009. – Vol. 252, № 2. – P. 605–14.
31. Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects // Radiology. – 2014. – Vol. 272, № 3. – P. 635–54.
32. Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features // Radiology. – 2014. – Vol. 273, № 1. – P. 30–50.
33. Harris P.S., Hansen R.M., Gray M.E., Massoud O.I., McGuire B.M., Shoreibah M.G. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach // World J Gastroenterol. – 2019. – Vol. 25, № 13. – P. 1550–1559.
34. Tang A., Bashir M.R., Corwin M.T., Cruite I., Dietrich C.F., Do R.K.G., Ebman E.C., Fowler K.J., Hussain H.K., Jha R.C., Karam A.R., Mamidipalli A., Marks R.M., Mitchell D.G., Morgan T.A., Obliger M.A., Shab A., Vu K.N., Sirlin C.B.; LI-RADS Evidence Working Group 1. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review // Radiology. – 2018. – Vol. 286, № 1. – P. 29–48.
35. Chernyak V., Fowler K.J., Kamaya A., Kielar A.Z., Elsayes K.M., Bashir M.R., Kono Y., Do R.K., Mitchell D.G., Singal A.G., Tang A., Sirlin C.B. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients // Radiology. – 2018. – Vol. 289, № 3. – P. 816–830.
36. Kambadakone A.R., Fung A., Gupta R.T., Hope T.A., Fowler K.J., Lyshchik A., Ganesan K., Yaghamai V., Guimaraes A.R., Sabani D.V., Miller F.H. LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound // Abdom Radiol (NY). – 2018. – Vol. 43, № 1. – P. 56–74.
37. Sparchez Z., Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma // World J Hepatol. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 452–461.

References

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
2. Maucort-Boulch D., de Martel C., Franceschi S., Plummer M. Fraction and incidence of liver cancer attributable to hepatitis B and C viruses worldwide. Int J Cancer. 2018 Jun 15; 142(12): 2471-2477. doi: 10.1002/ijc.31280. Epub 2018 Feb 9.
3. Mak L.Y., Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Torres H.A., LoConte N.K., Rice J.P., Foxball L.E., Sturgis E.M., Merrill J.K., Bailey H.H., Méndez-Sánchez N., Yuen M.F., Hwang J.P. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23; 38: 262-279. doi: 10.1200/EDBK_200939.
4. Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018 Mar 31; 391(10127): 1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2. Epub 2018 Jan 5.
5. Breder V.V., Kosyrev V.Y., Kudashkin N.E., Laktionov K.K. Hepatocellular carcinoma as a social and medical problem in the Russian Federation. Meditsinsky sovet (Medical Council). 2016; 17(3): 104-109. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-10-16.
6. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). 2018; Moscow: RIIS FIAN. 250 p. (In Russ)
7. Balakhnin P.V., Shmelev A.S., Shachinov E.G. The role of surgical technologies in the treatment of virus-associated tumors on the example of hepatocellular carcinoma. Prakticheskaja onkologija (Practical Oncology). 2018; 19(4): 348-377. (In Russ)
8. Song P., Cai Y., Tang H., Li C., Huang J. The clinical management of hepatocellular carcinoma worldwide: A concise review and comparison of current guidelines from 2001 to 2017. Biosci Trends. 2017; 11(4): 389-398. doi: 10.5582/bst.2017.01202.
9. Breder V.V., Balakhnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Iu., Lazarev S.A., Ledin E.V. Practical guidelines for the treatment of hepatocellular cancer. Malignant tumors. 2017; 7(3-S2): 339-351. (In Russ)
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018 Jul; 69(1): 182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019. Epub 2018 Apr 5.
11. Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018 Aug; 68(2): 723-750. doi: 10.1002/hep.29913.
12. Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., Tateishi R., Han K.H., Chawla Y.K., Shiina S., Jafri W., Payawal D.A., Obiki T., Ogasawara S., Chen P.J., Lesmana C.R.A., Lesmana L.A., Gani R.A., Obi S., Dokmeci A.K., Sarin S.K. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. Hepatol Int. 2017 Jul; 11(4): 317-370. doi: 10.1007/s12072-017-9799-9.
13. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N., Alemayohu M.A., Allen C., Al-Raddadi R., Alvis-Guzman N., Amoako Y., Artaman A., Ayele T.A., Barac A., Bensenor I., Berhane A., Bhutta Z., Castillo-Rivas J., Chitbeer A., Choi J.Y., Cowie B., Dandona L., Dandona R., Dey S., Dicker D., Phuc H., Ekwueme D.U., Zaki M.S., Fischer F., Fürst T., Hancock J., Hay S.I., Hotez P., Jee S.H., Kasaeian A., Khader Y., Khang Y.H., Kumar A., Kutz M., Larson H., Lopez A., Lunevicius R., Malekzadeh R., McAlinden C., Meier T., Mendoza W., Mokdad A.,

Moradi-Lakeh M., Nagel G., Nguyen Q., Nguyen G., Ogbo F., Patton G., Pereira D.M., Pourmalek F., Qorbani M., Radfar A., Rosbandel G., Salomon J.A., Sanabria J., Sartorius B., Satpathy M., Sawhney M., Sepanlou S., Shackelford K., Shore H., Sun J., Mengistu D.T., Topór-Mądry R., Tran B., Ukwaja, Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zhu L., Murray C.J.L., Naghavi M., Fitzmaurice C. 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 Oncol.* 2017 Dec 1; 3(12): 1683-1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.

14. Meringer H., Shibolet O., Deutsch L. Hepatocellular carcinoma in the post-hepatitis C virus era: Should we change the paradigm? *World J Gastroenterol.* 2019 Aug 7; 25(29): 3929-3940. doi: 10.3748/wjg.v25.i29.3929.

15. Ringelban M., McKeating J.A., Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017 Oct 19; 372(1732): pii: 20160274. doi: 10.1098/rstb.2016.0274.

16. Matsushita H., Takaki A. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Apr 3; 6(1): e000260. doi: 10.1136/bmjgast-2018-000260. eCollection 2019.

17. Rocblani Y., Pothineni N.V., Kovelamudi S., Mehta J.L. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017 Aug; 11(8): 215-225. doi: 10.1177/1753944717711379. Epub 2017 Jun 22.

18. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018 Nov 10; 392(10159): 1923-1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.

19. Tchernof A., Després J.P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013 Jan; 93(1): 359-404. doi: 10.1152/physrev.00033.2011.

20. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016 Jul; 64(1): 73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

21. Perumpail B.J., Kban M.A., Yoo E.R., Cholanckeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017 Dec 21; 23(47): 8263-8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.

22. Lim J.S., Mietus-Snyder M., Valente A., Schwarz J.M., Lustig R.H. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 May; 7(5): 251-64. doi: 10.1038/nrgastro.2010.41.

23. Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., Nadeau K.J., Green M., Roncal C., Nakagawa T., Kuwabara M., Sato Y., Kang D.H., Tolan D.R., Sanchez-Lozada L.G., Rosen H.R., Lanasa M.A., Diehl A.M., Johnson R.J. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018 May; 68(5): 1063-1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019.

24. WHO official website. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149782/9789241549028_eng.pdf;jsessionid=FAF77724AF3468D7BB5D1339506BDD00?sequence=1. Accessed at: 14.09.2019.

25. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J., Danaei G., Lin J.K., Paciorek C.J., Singh G.M., Gutierrez H.R., Lu Y., Babalim A.N., Farzadfar F., Riley L.M., Ezzati M.; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011 Feb 12; 377(9765): 557-67. doi: 10.1016/S0140-6736(10)62037-5.

26. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M., Achoki T., Al Buhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A., Ammar W., Anwar P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D.A., Bhatta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I.C., Chang J.C., Chowdhury R., Courville K.J., Criqui M.H., Cundiff D.K., Dabhadkar K.C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S.D., Ding E.L., Durrrani A.M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D.F., Feigin V.L., Flaxman A., Forouzanfar M.H., Goto A., Green M.A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G.J., Harewood H.C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Husseini A., Idrisov B.T., Ikeda N., Islami F., Jabangir E., Jassal S.K., Jee S.H., Jeffreys M., Jonas J.B., Kabagambe E.K., Khalifa S.E., Kengne A.P., Khader Y.S., Khang Y.H., Kim D., Kimokoti R.W., Kinge J.M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G., Lotufo P.A., Lu Y., Ma J., Mainoo N.K., Mensah G.A., Merriman T.R., Mokdad A.H., Moschandreas J., Naghavi M., Nabeed A., Nand D., Narayan K.M., Nelson E.L., Neubouser M.L., Nisar M.I., Obkubo T., Oti S.O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S.G., Shibuya K., Shiri R., Shiu I., Singh G.M., Singh J.A., Skirbekk V., Stapelberg N.J., Sturua L., Sykes B.L., Tobias M., Tran B.X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vijver S., Vasankari T.J., Veerman J.L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V.V., Vollset S.E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J.L., Yang Y.C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S.J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A.D., Murray C.J., Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 Aug 30; 384(9945): 766-81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.

27. Bogdanova T.M., Savinova D.S., Davydov I.S., Demin A.S., Kosareva A.V. Distribution of overweight and morbidity rate of obesity in developed countries at the end of XX – beginning of XXI century. Correlation of obesity with and other non-infectious diseases. *Psychosomatic and Integrative Research.* 2018; 4(4): 402. (In Russ)

28. Jaacks L.M., Vandevijvere S., Pan A., McGowan C.J., Wallace C., Imamura F., Mozaffarian D., Swinburn B., Ezzati M. The obesity transition: stages of the global epidemic. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar; 7(3): 231-240. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30026-9.

29. Narsinh K.H., Cui J., Papadatos D., Sirlin C.B., Santillan C.S. Hepatocarcinogenesis and LI-RADS. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Jan; 43(1): 158-168. doi: 10.1007/s00261-017-1409-8.
30. Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Nakanuma Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography – radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 2009 Aug; 252(2): 605-14. doi: 10.1148/radiol.2522081414.
31. Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology*. 2014 Sep; 272(3): 635-54. doi: 10.1148/radiol.14132361.
32. Choi J.Y., Lee J.M., Sirlin C.B. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part II. Extracellular agents, hepatobiliary agents, and ancillary imaging features. *Radiology*. 2014 Oct; 273(1): 30-50. doi: 10.1148/radiol.14132362.
33. Harris P.S., Hansen R.M., Gray M.E., Massoud O.I., McGuire B.M., Shoreibah M.G. Hepatocellular carcinoma surveillance: An evidence-based approach. *World J Gastroenterol*. 2019 Apr 7; 25(13): 1550-1559. doi: 10.3748/wjg.v25.i13.1550.
34. Tang A., Bashir M.R., Corwin M.T., Cruite I., Dietrich C.F., Do R.K.G., Ebman E.C., Fowler K.J., Hussain H.K., Jba R.C., Karam A.R., Mamidipalli A., Marks R.M., Mitchell D.G., Morgan T.A., Obliger M.A., Shab A., Vu K.N., Sirlin C.B.; LI-RADS Evidence Working Group 1. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology*. 2018 Jan; 286(1): 29-48. doi: 10.1148/radiol.2017170554.
35. Chernyak V., Fowler K.J., Kamaya A., Kielar A.Z., Elsayes K.M., Bashir M.R., Kono Y., Do R.K., Mitchell D.G., Singal A.G., Tang A., Sirlin C.B. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018 Dec; 289(3): 816-830. doi: 10.1148/radiol.2018181494.
36. Kambadakone A.R., Fung A., Gupta R.T., Hope T.A., Fowler K.J., Lyshchik A., Ganesan K., Yaghamai V., Guimaraes A.R., Sabani D.V., Miller F.H. LI-RADS technical requirements for CT, MRI, and contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Jan; 43(1): 56-74. doi: 10.1007/s00261-017-1325-y.
37. Sparchez Z., Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2018 Jul 27; 10(7): 452-461. doi: 10.4254/wjh.v10.i7.452.