

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» (Екатеринбург, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра онкологии и лучевой диагностики (Екатеринбург, Россия)

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (Екатеринбург, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

В.В. Петкау^{1,2}, Е.Н. Бессонова^{2,3}, В.В. Бредер⁴,
Е.А. Киселев¹, К.Е. Киселева¹

OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA OF DIFFERENT ETIOLOGIES

В.В. Петкау^{1,2}

Заместитель главного врача по лекарственной терапии, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29. ORCID: 0000-0002-0342-4007. SPIN-code: 6811-8136. AuthorID: 763872.

Е.Н. Бессонова^{2,3}

Доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог Минздрава Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1»; доцент кафедры терапии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». 620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185. ORCID: 0000-0002-4223-3473. AuthorID: 554882.

В.В. Бредер⁴

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапии) №17, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24. ORCID: 0000-0002-6244-4294. SPIN-code: 9846-4360. AuthorID: 280121.

Е.А. Киселев¹

Кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер». 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29.

К.Е. Киселева¹

Врач-стажер, ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», 620036, Екатеринбург, ул. Соболева, 29.

V.V. Petkau^{1,2}

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Center; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University, 620036, Yekaterinburg, st. Soboleva, 29. ORCID: 0000-0002-0342-4007. SPIN-code: 6811-8136. AuthorID: 763872.

E.N. Bessonova^{2,3}

Doctor of Medical Sciences, Chief Specialist Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Regional Hepatological Center; Head of the Gastroenterology Department, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No.1, Associate Professor; Department of Therapy FPC and PP, Ural State Medical University. 620102, Yekaterinburg, st. Volgogradskaya, 185. ORCID: 0000-0002-4223-3473. AuthorID: 554882.

V.V. Breder⁴

MD, leading researcher oncological department of medicinal methods of treatment (chemotherapy) № 17, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Moscow, Kashiirskoe highway, 24. ORCID: 0000-0002-6244-4294. SPIN-code: 9846-4360. AuthorID: 280121.

E.A. Kiselev¹

Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Medical Work, Sverdlovsk Regional Oncology Center, 620036, Yekaterinburg, st. Soboleva, 29.

K.E. Kiseleva¹

Intern doctor, Sverdlovsk Regional Oncology Center. 620036, Yekaterinburg, st. Soboleva, 29.

Введение. Рак печени занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости и четвертое – в структуре онкологической летальности в мире. Наибольшую роль в развитии гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) играют вирусы гепатита В и С, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБ). По данным исследований, негативное влияние на общую выживаемость у больных ГЦР оказывают сахарный диабет, употребление алкоголя, инвазии/тромбозы магистральных внутрипеченочных сосудов и воротной вены, уровень АФП, объективного состояния по ECOG, начальные симптомы, класс цирроза печени по Чайлд-Пью, размер опухоли.

Целью исследования стала оценка влияния различных факторов, в том числе этиологических, на общую выживаемость больных ГЦР.

Материалы и методы. В исследование включено 342 пациента с диагнозом ГЦР, поставленных на учет в областной канцер-регистр с 2015 по 2021 гг., обследованных в Свердловском областном онкологическом диспансере и получавших там лечение. Из них: 225 мужчин, 117 женщин. Средний возраст составил 62,5 лет. В качестве основного этиологического фактора выступили вирусные гепатиты – 177 больных (51,8%), алкоголь – 34 (9,9%), НАЖБ – 91 (26,6%), иные причины – 40 (11,7%). Медиана ОВ составила 16,7±1,8 месяцев. У пациентов с циррозом печени медиана ОВ при классе А по Чайлд-Пью составила 23,2 месяца, В – 4,8 месяца, С – 1,9 месяцев. Худшим прогнозом характеризовались пациенты с ECOG ≥2, АФП ≥100 нг/мл. Индекс массы тела не оказывал влияние на общую выживаемость.

Выводы. Основным этиологическим фактором развития ГЦР остаются вирусные гепатиты, вторым по частоте является НАЖБ. Лучшие показатели ОВ были в стадии ВCLC А и В у пациентов с НАЖБ, а в стадии ВCLC С и D – у пациентов с вирусной этиологией ГЦР. Прогностическую значимость также имеют класс цирроза печени, общее состояние пациента по шкале ECOG, высокий уровень АФП, но не индекс массы тела.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, общая выживаемость, факторы прогноза, этиология.

Introduction. Liver cancer ranks sixth in the structure of cancer incidence and fourth in the structure of cancer mortality in the world. Hepatitis B and C viruses, alcohol, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) play the leading role in the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Diabetes mellitus, alcohol consumption, invasion/thrombosis of the main intrahepatic vessels and portal vein, AFP level, general status, initial symptoms, Child-Pugh cirrhosis class, tumor size have a negative impact on overall survival in patients with HCC.

The aim of our study was to evaluate the influence of various factors, including etiological ones, on the overall survival of patients with HCC.

Materials and methods. 342 patients with HCC who were put on the regional cancer registry from 2015 to 2021 and underwent examination and treatment at the Sverdlovsk Regional Oncology Center were included in the study. Of these: 225 men, 117 women. The mean age was 62,5 years. The main etiological factor was viral hepatitis – 177 patients (51,8%), alcohol – 34 (9,9%), NAFLD – 91 (26,6%), other causes – 40 (11,7%). Median OS was 16,7±1,8 months. In patients with liver cirrhosis, the median OS for Child-Pugh class A was 23,2 months, B – 4,8 months, C – 1,9 months. Patients with ECOG ≥2, AFP ≥100 ng/ml had the worst prognosis. Body mass index had no effect on overall survival.

Findings. The main etiological factor in the development of HCC is viral hepatitis, the second most common is NAFLD. The class of liver cirrhosis, the ECOG status of the patient, high level of AFP, but not the mass index, have prognostic significance.

Key words: hepatocellular carcinoma, overall survival, prognostic factors, etiology.

Введение

Рак печени занимает шестое место в структуре онкологической заболеваемости и четвертое – в структуре онкологической летальности в мире [1]. Заболевание отличается частым выявлением на поздних стадиях и соотношением «заболеваемость/ смертность», близким к единице [2]. 75–85% первичного рака печени приходится на гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [3, 4]. ГЦР неравномерно распределен по миру. 72% случаев приходится на страны Азии (более половины – на Китай), 10% – на Европу, 7,8% – на Африку, 5,1% – на Северную Америку, 4,6% – на Латинскую Америку, 0,5% – на Океанию. Стандартизованные показатели заболеваемости колеблются от 4 случаев на 100 000 населения в Центральной и Восточной Европе до 17,7 в Восточной Азии. Самые высокие стандартизованные показатели смертности зафиксированы в Восточной Азии (16,0) и Северной Африке

(13,9), а самые низкие – в Южной Центральной Азии (2,3), Европе и Западной Азии (3,8–4,0) [1, 3, 5].

Основные причины развития ГЦР – вирусы гепатита В и С, алкоголь, неалкогольная жировая болезнь печени, афлатоксин В, гемохроматоз, недостаточность α1-антитрипсина, поздняя порфирия, болезнь Вильсона, первичный билиарный цирроз. Однако наибольшую роль играют первые 3 фактора или их сочетание. В 70–80% случаев ГЦР развивается на фоне цирроза, возникающего в результате воздействия вышеперечисленных факторов риска [6].

На вирус гепатита В (HBV) приходится до 60% случаев ГЦР в странах Азии и Африки и 20% в Европе и США [2]. HBV повышает риск развития ГЦР даже при отсутствии цирроза, хотя у большинства пациентов с ГЦР на фоне вирусного гепатита В уже есть цирроз. Высокая распространенность HBV в странах юго-вос-

точной Азии делает скрининговые программы экономически выгодными среди мужчин старше 40 лет и женщин старше 50 лет. В Африке раннее развитие ГЦР в возрасте 30–40 лет обусловлено одновременным негативным воздействием гепатита В и афлатоксина В1 [7]. Широкое внедрение вакцинации от HBV привело к снижению распространенности вирусной инфекции, а в ряде стран Азии – уже и к снижению заболеваемости ГЦР [8].

Хронический вирусный гепатит С (HCV) – самое распространенное заболевание печени, на фоне которого развивается ГЦР среди жителей Европы, Северной Америки и Японии [9]. HCV – РНК-вирус, который не внедряется в геном, а риск ГЦР реализуется через фиброз и последующий цирроз печени. Широкое внедрение препаратов прямого противовирусного действия, которые позволяют добиваться стойкого вирусологического ответа более чем в 90% случаев, позволяет снизить частоту HCV-ассоциированного ГЦР на 50–80% [10]. Необходимо отметить, что пациенты с HCV, у которых уже сформировался цирроз печени, даже при полном вирусологическом ответе на терапию сохраняют риск развития ГЦР: это характерно для более чем 2% больных в год – в течение, как минимум, 10 лет [11].

Алкоголь является как самостоятельным этиологическим фактором, так и дополнительным. В крупных метаанализах показано, что регулярное потребление более 5 стандартных доз алкоголя в день повышает риск развития цирроза печени у женщин в 12,4 раза (95% ДИ 6,7–23,3), у мужчин – в 3,8 раза (95% ДИ 0,9–17,0) [12, 13]. Кумулятивный риск развития ГЦР на фоне алкогольного цирроза составляет 15–30% [14]. Хроническое употребление алкоголя усиливает негативное влияние других факторов риска. Так, в тайваньском эпидемиологическом исследовании ежегодный риск развития ГЦР у пациентов с циррозом печени на фоне алкоголизма был обозначен как 2,1%, на фоне HBV – 4,1%, при сочетании факторов – 9,9%. 10-летний кумулятивный риск составил 25,6%, 39,8%, 52,8% соответственно [15].

На фоне растущего числа случаев ожирения и сахарного диабета во многих регионах мира НАЖБ становится одной из ведущих причин развития цирроза. В ряде стран Запада удельный вес ГЦР, связанного с НАЖБ, уже составляет 15–20% [16]. В 2012 году D.L. White с соавторами выполнили систематический обзор, охватывающий 61 исследование. НАЖБ печени без цирроза ассоциируется с минимальным риском развития ГЦР – 0–3%. При длительности наблюдения от 5,6 лет до 21 года вероятность умереть от ГЦР была от 0 до 1%. В противоположность этому, цирроз на фоне НАЖБ приводил к развитию рака печени в 2,4–12,8% случаев при медиане наблюдения 3,2–7,2 года [17].

По данным исследований, негативное влияние на общую выживаемость у больных ГЦР оказывают

сахарный диабет, употребление алкоголя, инвазии/тромбозы магистральных внутрипеченочных сосудов и воротной вены, уровень АФП, объективного состояния по ECOG, начальные симптомы, класс цирроза печени по Чайлд-Пью, размер опухоли [18–20].

Целью исследования стала оценка влияния различных факторов, в том числе этиологических, на общую выживаемость больных ГЦР.

Материалы и методы

В исследование включено 342 пациента с диагнозом ГЦР, поставленных на учет в областной канцер-регистр с 2015 по 2021 гг. Им было проведено обследование и лечение в Свердловском областном онкологическом диспансере. Диагноз ГЦР выставлялся на основании морфологического исследования.

Ретроспективно были изучены данные информационной базы Региональной онкологической системы (ОНКОР), амбулаторные карты и истории болезни пациентов, протоколы аутопсий и записи о регистрации летальных исходов в областной информационной системе «Танатос».

Пациенты были разделены на группы в зависимости от этиологии ГЦР: первую группу составили вирусные этиологии, вторую – алкогольная этиология, третью – НАЖБ, в четвертую группу вошли другие причины (гемохроматоз, первичный билиарный холангит, склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова и другие). Стадия заболевания была определена в соответствии с Барселонской системой стадирования (BCLC). У всех пациентов исследовался уровень АФП в плазме крови. Наличие варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) оценивалось по данным фиброгастроскопии. Общее состояние пациентов оценивалось по шкале ECOG. Пациентам, которым был диагностирован цирроз, функциональное состояние печени оценивалось по классификации Чайлд-Пью.

Результаты исследования обрабатывались при помощи статистического пакета SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Обработка полученного материала была проведена с использованием стандартных математических методов. Количественные данные представлены в виде $\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$, качественные и категориальные признаки – в абсолютных и относительных величинах (N, %). Хи-квадрат, точный критерий Фишера и Z-критерий использовали для анализа различий между пропорциями в изучаемых подгруппах. Достоверность различий между средними величинами количественных переменных в подгруппах оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа. Для преодоления проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони (вычисление порогового уровня статистической значимости с учетом числа проверенных гипотез). Общую выживаемость (ОВ) определяли в интервале от даты установления диагно-

за до даты смерти или окончания срока наблюдения. Медианы ОВ и их стандартные ошибки рассчитывали методом Каплана-Майера. Сравнение показателей ОВ в группах осуществляли с помощью логрангового теста. В ряде таблиц также приведены доверительные интервалы для медианы ОВ. В процессе проверки гипотезы вычисляли значение статистического критерия и уровень статистической значимости p , который сравнивали с заданным априори пороговым уровнем значимости 0,05. Красным шрифтом в таблицах выделены достоверные показатели.

Результаты

Больные были преимущественно представлены мужчинами: 225 мужчин против 117 женщин. При этом распределение по полу было схожим в группах с разной этиологией. Средний возраст составил 62,5 лет. В качестве основного этиологического фактора выступили вирусные гепатиты – 177 больных (51,8%), алкоголь – 34 (9,9%), НАЖБ – 91 (26,6%), иные причины – 40 (11,7%). ГЦР развился на фоне цирроза у 237 больных из 342 (69,3%); при этом наибольшее число таких пациентов было при вирусной и алкогольной этиологии: 91,0% и 85,3% соответственно. В большинстве случаев по шкале ECOG общее состо-

яние оценивалось в 0–1 балл (73,7%). Уровень АФП находился в пределах 100 нг/мл у 69% пациентов. Более чем у половины пациентов (55,6%) отмечалась нормальная масса тела. У 67 больных (19,6%) было варикозное расширение вен пищевода (ВРВП). Количество таких больных не зависело от этиологии (табл. 1).

Наиболее возрастные пациенты наблюдались в группе НАЖБ: 65,7 лет. Вне зависимости от этиологии наибольший удельный вес был у пациентов в стадии С по Барселонской системе стадирования (BCLC), наименьший – в стадии А. Группы не были сбалансированы по этиологии: в группе НАЖБ была самая большая доля BCLC D (31,9%), а в группе алкогольной этиологии – BCLC C (58,8%) (табл. 2).

Медиана ОВ у всех 342 больных ГЦР составила $16,7 \pm 1,8$ месяцев. Получена очевидная разница в продолжительности жизни у пациентов в зависимости от стадии по Барселонской системе. Поэтому для оценки влияния основного этиологического фактора на ОВ был проведен анализ для каждой стадии отдельно. Статистически значимая разница получена только для стадии D по BCLC между вирусной и алкогольной этиологией. Медиана ОВ составила 9,4 и 2,9 месяца соответственно. Вклад ВРВП в сокращение продол-

Таблица 1.

Характеристика групп больных ГЦР

Характеристика	Абсолютное число пациентов (n=342)	%
Этиология		
– вирусный гепатит	177	51,8
– алкоголь	34	9,9
– НАЖБ	91	26,6
– другое	40	11,7
мужчины	225	65,8
женщины	117	34,2
Стадия по BCLC		
А	49	14,3
В	68	19,9
С	154	45,0
Д	71	20,8
ECOG		
0–1	252	73,7
2	73	21,4
3	17	5,0
ВРВП	67	19,6
АФП <100 нг/мл	236	69,0
АФП ≥100 нг/мл	106	31,0
Нормальная масса тела	190	55,6
Избыточная масса тела	99	29,0
Ожирение	53	15,5
Цирроз печени	237	69,3
– класс А	146	42,7
– класс В	78	22,8
– класс С	13	3,8

Таблица 2.

Характеристика групп пациентов в зависимости от основного этиологического фактора ГЦР

Характеристика	1 – вирусный гепатит	2 – алкоголь	3 – НАЖБ	Достоверность отличий, р
Возраст	61,7±9,93	62,2±11,7	65,7±10,0	$P_{13} = 0,024$
мужчины	121 (68,4%)	22 (64,7%)	61 (67,0%)	$P > 0,05$
женщины	56 (31,6%)	12 (35,3%)	30 (33,0%)	$P > 0,05$
BCLC A	32 (18,1%)	3 (8,82%)	9 (9,89%)	$P_{12} = 0,050$
BCLC B	39 (22,0%)	5 (14,7%)	15 (16,5%)	$P > 0,05$
BCLC C	71 (40,1%)	20 (58,8%)	38 (41,8%)	$P_{12} = 0,044$
BCLC D	35 (19,8%)	6 (17,6%)	29 (31,9%)	$P_{13} = 0,028$
ВРВП	42 (23,7%)	7 (20,6%)	18 (19,8%)	$P > 0,05$

Таблица 3.

Медианы ОВ у пациентов с ГЦР в зависимости от основного этиологического фактора, месяцы

	1 – вирусный гепатит	2 – алкоголь	3 – НАЖБ	Достоверность отличий, р
Все пациенты	21,2±3,10	7,97±1,63	14,1±3,45	$P_{13} = 0,012$
BCLC A	57,6±18,5	N/A	78,5±0,0	$P > 0,05$ для всех подгрупп
BCLC B	31,7±8,59	27,9±N/A	56,8±11,9	$P > 0,05$ для всех подгрупп
BCLC C	11,6±2,43	6,47±4,21	9,67±4,02	$P > 0,05$ для всех подгрупп
BCLC D	9,40±1,73	2,87±1,67	3,67±1,05	$P_{12} = 0,004$
Наличие ВРВП	N/A	4,47±0,29	16,6±8,12	$P_{12} = 0,009$ $P_{13} = 0,012$

жительности жизни оказался максимальным в группе алкогольной этиологии. Медиана ОВ при этом была всего 4,47 месяцев (табл. 3).

Вторым этапом исследования стал анализ влияния на продолжительность жизни больных ГЦР таких факторов, как класс цирроза печени, общее состояние, уровень АФП, наличие избыточной массы тела.

У пациентов с циррозом печени ОВ очевидно зависела от класса по Чайлд-Пью: при классе А – 23,2 месяца, В – 4,8 месяца, С – 1,9 месяцев. Худшим прогнозом обладали пациенты с ECOG ≥ 2 (ECOG 2 – 3,0 мес., ECOG 3 – 0,8 мес.), АФП ≥ 100 нг/мл (мОВ 6,7 мес.). Индекс массы тела не оказывал влияние на общую выживаемость (табл. 4).

Таблица 4.

Медианы ОВ у больных ГЦР в зависимости от исходных характеристик, месяцы

Характеристика	мОВ ± ст. отклонение, мес.	Достоверность отличий, р
ЦП класс А	23,2 ± 1,8	<0,001
ЦП класс В	4,8 ± 0,5	
ЦП класс С	1,9 ± 0,2	
ECOG 0-1	21,0 ± 1,9	<0,001
ECOG 2	3,0 ± 0,1	
ECOG 3	0,8 ± 0,1	
АФП <100 нг/мл	26,4 ± 3,2	<0,001
АФП ≥ 100 нг/мл	6,7 ± 1,8	
Нормальная масса тела	15,9 ± 1,9	>0,1
Избыточная масса тела	14,5 ± 2,0	
Ожирение	24,7 ± 9,1	

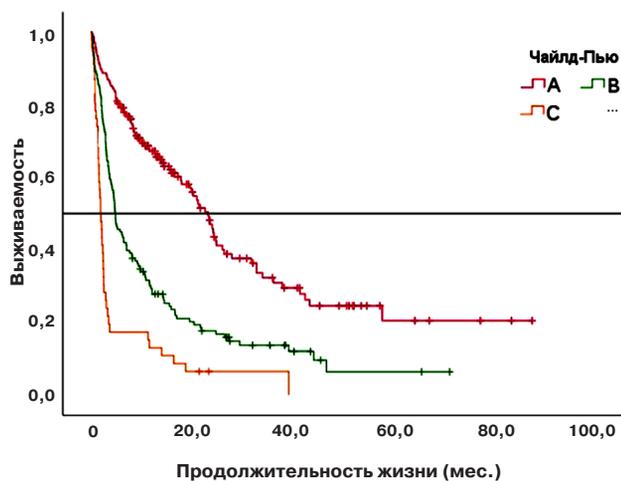


Рис. 1. Отдаленная выживаемость в зависимости от класса цирроза печени по Чайлд-Пью

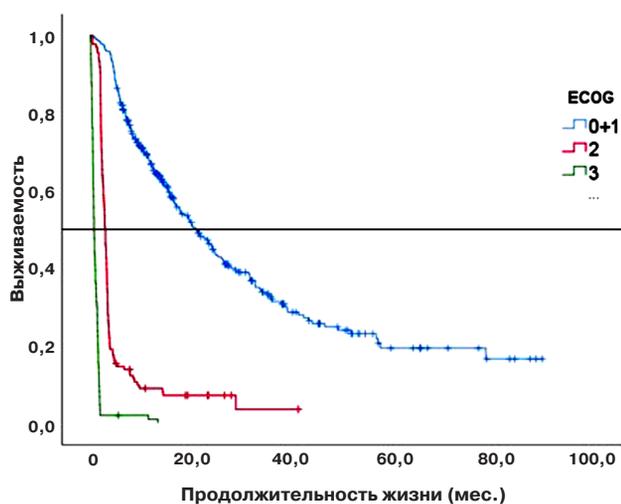


Рис. 2. Отдаленная выживаемость в зависимости от шкалы ECOG

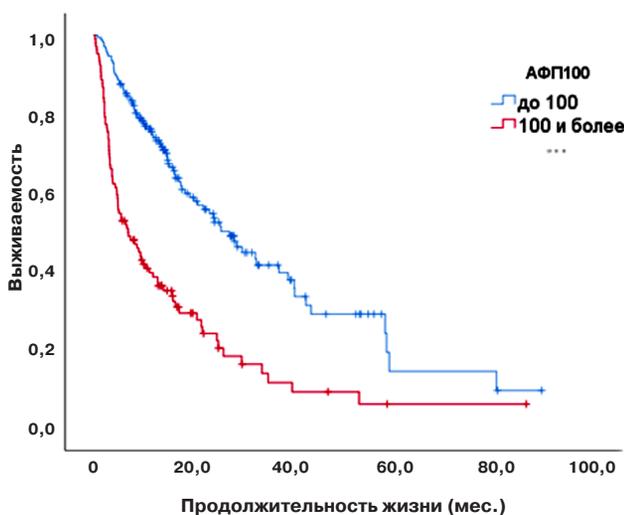


Рис. 3. Отдаленная выживаемость в зависимости от уровня АФП

Обсуждение

О преобладании вирусной этиологии в развитии ГЦР говорит ряд исследований, в том числе и отечественных. В исследовании д.м.н. М.В. Маевской с соавторами вирусные поражения печени были ведущей причиной развития ГЦР в 79% (n=68), алкогольная болезнь печени – в 4% (n=3), НАЖБП – в 1% (n=1), аутоиммунный гепатит – в 1% (n=1). В 10% (n=9) наблюдалось сочетанное поражение печени, в 5% (n=4) о предшествующем заболевании печени известно не было [21].

По данным исследования академика Н.Д. Юшук, у 100% больных ГЦР обнаружено инфицирование вирусами гепатитов В, С, D [22].

Также большую проблему представляет НАЖБ. В эпидемиологическом исследовании D.Q. Huang et al. был сделан вывод: заболеваемость неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), по прогнозам, увеличится до 56% в ближайшие 10 лет, что связано с растущей эпидемией ожирения [23].

Профессор М.В. Маевская указывает на увеличение заболеваемости НАЖБ в 2 раза [21].

Вопрос влияния этиологии на отдаленные результаты лечения изучался в исследовании F. de L.M. Lopes, однако речь в нем шла только об операбельном ГЦР. Пятилетняя безрецидивная выживаемость после резекции печени составила: при HBV – 22,9%, при HCV – 27,9%, при смешанной этиологии – 33,6%, при НАЖБ – 53,3%. При выделении групп вирусной и невирусной этиологии пятилетняя общая выживаемость составила 44,3% и 56,3% соответственно [24].

В исследовании T.W. Jun у пациентов с вирусной этиологией ГЦР заболевание чаще развивалось на фоне цирроза (74,7% при HBV, 85,9% при HCV), выявлялось в более ранних стадиях и имело лучший прогноз. Пятилетняя ОВ при невирусном ГЦР составила 16,3%, у пациентов с HBV-НСС – 31,9% и HCV-НСС – 27,7% (p < 0,001) [25].

По данным исследования S.Y. Ahn et al., анализ общей выживаемости не показал каких-либо различий между пациентами с ГЦР, связанным с НАЖБ, употреблением алкоголя или вирусными гепатитами [26].

В исследовании J.N. Benhammou et al. показательно ОВ были значительно выше в случаях НАЖБП в сравнении с HBV-НСС (HR=0,35; 95%ДИ 0,15–0,80) и HCV-НСС (HR=0,37; 95%ДИ 0,17–0,77) [27].

По данным В.В. Бредера, объективное состояние по ECOG связано с плохой выживаемостью (p < 0,0001) [18].

О прогностической значимости АФП говорит ряд исследований – как отечественных, так и зарубежных. По данным В.В. Бредера, медиана ОВ для случаев с нормальным и повышенным уровнем АФП (>5 МЕ/мл) была 38,7 и 18,3 месяца соответственно (p < 0,001). В ретроспективном одноцентровом исследовании S.S. Lee et al. 5-летняя общая выживаемость была выше у пациентов с уровнем АФП <20 нг/мл, чем у пациен-

тов с уровнем АФП ≥ 20 нг/мл ($p < 0,01$). ОВ у пациентов с уровнем АФП ≥ 400 нг/мл составила 8,3 месяца, в то время как при уровне менее 20 нг/мл – 23,5 мес. В исследовании D.S. Vai анализировалась база данных пациентов, зарегистрированных в Программе эпиднадзора, эпидемиологии и конечных результатов (SEER). Помимо влияния на 1-, 3-, 5-летнюю ОВ такого фактора как АФП ($p < 0,001$), авторы указывали на корреляцию ОВ с высоким уровнем АФП при менее дифференцированных опухолях с более продвинутой стадией TNM по сравнению с более крупными опухолями [18, 28, 29].

В литературе представлены разнонаправленные данные о влиянии ИМТ на выживаемость. В метаанализе Won Sohn, в который были включены 28 проспективных когортных исследований, показано, что высокое значение ИМТ увеличивает риск возникновения первичного рака печени (ОР=1,69; 95%ДИ 1,50-1,90) и смертности от него (ОР=1,61; 95%ДИ 1,14-2,27). Однако в японском исследовании Naoto Fujiwara et al. пришли к выводу, что не ИМТ, а саркопения ($p=0,001$), внутримышечное отложение жира ($p=0,020$) и висцеральное ожирение ($p=0,005$)

являются независимыми факторами риска для плохого прогноза. Это свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований по данному вопросу [30, 31].

Выводы

Основным этиологическим фактором развития ГЦР остаются вирусные гепатиты, вторым по частоте является НАЖБ. В зависимости от этиологии, лучшие показатели ОВ наблюдаются у пациентов с вирусными гепатитами. При НАЖБ ГЦР чаще выявлялся на более поздних стадиях (VCLC D), что, вероятно, связано с отсутствием скрининга и настороженности в отношении развития ЗН печени. Лучшие показатели ОВ были в стадии VCLC A и B у пациентов с НАЖБ, а в стадии VCLC C и D – у пациентов с вирусной этиологией ГЦР. Однако отличия были статистически не достоверны. У большинства пациентов ГЦР развился на фоне цирроза печени; при этом класс ЦП оказывал влияние на ОВ. Прогностическую значимость также имеет общее состояние пациента по шкале ECOG, высокий уровень АФП. Индекс массы тела, напротив, не оказал влияния на общую выживаемость.

Список литературы

1. *Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration 2015*. Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388 – P. 1459–1544.
2. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, *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 K.N., Vlassov V., Vollset S.E., Vos T., Wakayo T., Weiderpass E., Werdecker A., Yonemoto N., Younis M., Yu C., Zaidi Z., Zbu 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, No. 12 – P. 1683–1691.
3. Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., Lencioni R., Koike K., Zucman-Rossi J., Finn R.S. Hepatocellular carcinoma // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2021. – Vol. 7, No. 1. – Article number 6.
4. 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: a cancer journal for clinicians*. – 2018. – Vol. 68, No. Suppl 6 – P. 394–424.
5. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73, Suppl. 1. – P. 4–13.
6. Samant H., Amiri H. S., Zibari G. B. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management // *J Gastrointest Oncol*. – 2021. – Vol. 12., Suppl.2. – P. 361–373.
7. Kew M.C. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2013. – Vol. 22, No. 3. – P. 305–310.
8. Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lai M.W., Wu T.C., Wu S.F., Lee C.M., Yang S.S., Chu H.C., Wang T.E., Chen B.W., Chuang W.L., Soon M.S., Lin C.Y., Chiou S.T., Kuo H.S., Chen D.S.; Taiwan Hepatoma Study Group. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 151, No. 3. – P. 472–480.
9. Ioannou G.N., Beste L.A., Green P.K., Singal A.G., Tapper E.B., Waljee A.K., Sterling R.K., Feld J.J., Kaplan D.E., Taddei T.H., Berry K. Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores // *Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 157, No. 5. – P. 1264–1278.e4.

10. Kanwal F., Kramer J., Asch S.M., Chayanupatkul M., Cao Y., El-Serag H.B. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153, No. 4. – P. 996–1005.e1.
11. Jain M.K., Rich N.E., Abn C., Turner B.J., Sanders J.M., Adamson B., Quirk L., Perryman P., Santini N.O., Singal A.G. Evaluation of a Multifaceted Intervention to Reduce Health Disparities in Hepatitis C Screening: A Pre-Post Analysis // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70, No. 1. – P. 40–50.
12. Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrystoja B.R., Cruz M., Lee R., Neuman M.G., Rehm J. Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Gastroenterol*. – 2019. – Vol. 114, No. 10. – P. 1574–1586.
13. Rehm J., Taylor B., Mobapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J., Roerecke M. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Drug Alcohol Rev*. – 2010. – Vol. 29, No. 4. – P. 437–45.
14. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sorensen H.T., Vilstrup H. Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study // *Ann Intern Med*. – 2012. – Vol. 156, No. 12. – P. 841–847.
15. Lin C.W., Lin C.C., Mo L.R., Chang C.Y., Perng D.S., Hsu C.C., Lo G.H., Chen Y.S., Yen Y.C., Hu J.T., Yu M.L., Lee P.H., Lin J.T., Yang S.S. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis // *J Hepatol*. – 2013. – Vol. 58, No. 4. – P. 730–735.
16. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, No. 1. – P. 123–133.
17. White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – Vol. 10, No. 12. – P. 1342–1359.e2.
18. Бредер В.В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике Опыт Российского Онкологического Научного центра им. Н.Н. Блохина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2016. – № 4. – С. 4–12.
19. Ding J., Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, No. 1. – Article number 1157.
20. Sweed D., Sweed E., Moaz I., Mosbeh A., Fayed Y., Elbamed S.M.A., Sweed E., Macsbut M., Abdelsattar S., Kilany S., Saied S.A., Badr R., Abdallah M.S., Ehsan N. The clinicopathological and prognostic factors of hepatocellular carcinoma: a 10-year tertiary center experience in Egypt // *World J Surg Oncol*. – 2022. – Vol. 20, No. 1. – Article number 298.
21. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д., Луцык К.Н., Олисов О.Д. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 58–67.
22. Ющук Н.Д., Слепцова С.С., Малов С.И., Семенов С.И., Билюкина И.Ф., Степаненко Л.А., Огарков О.Б., Савилов Е.Д., Малов И.В. Оценка внешних факторов риска развития гепатоцеллюлярного рака и маркеров генетической предрасположенности к его развитию в этнической группе якутов-мужчин // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 56–61.
23. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – Vol. 18, No. 4. – P. 223–238.
24. Lopes F. de L. M., Coelho F.F., Kruger J.A., Fonseca G.M., Araujo R.L., Jeismann V.B., Herman P. INFLUENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA ETIOLOGY IN THE SURVIVAL AFTER RESECTION // *Arq Bras Cir Dig*. – 2016. – Vol. 29, No. 2. – P. 105–108.
25. Jun T.W., Yeh M.L., Yang J.D., Chen V.L., Nguyen P., Giama N.H., Huang C.F., Hsing A.W., Dai C.Y., Huang J.F., Chuang W.L., Roberts L.R., Yu M.L., Nguyen M.H. More advanced disease and worse survival in cryptogenic compared to viral hepatocellular carcinoma // *Liver Int*. – 2018. – Vol. 38, No. 5. – P. 895–902.
26. Abn S.Y., Kim S.B., Song I.H. Clinical Patterns and Outcome of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Can J Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 2020, Article ID 4873875.
27. Benbammou J.N., Aby E.S., Shirvanian G., Manansala K., Hussain S.K., Tong M.J. Improved survival after treatments of patients with nonalcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10, No. 1. – Article number 9902.
28. Lee S.S., Shin H.S., Kim H.J., Lee S.J., Lee H.S., Hyun K.H., Kim Y.H., Kwon B.W., Han J.H., Choi H., Kim B.H., Lee J.H., Kang H.Y., Shin H.D., Song I.H. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience // *Korean J Hepatol*. – 2012. – Vol. 18, No. 1. – P. 48–55.
29. Bai D.S., Zhang C., Chen P., Jin S.J., Jiang G.Q. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7, No. 1. – Article number: 12870.
30. Sohn W., Lee H.W., Lee S., Lim J.H., Lee M.W., Park C.H., Yoon S.K. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis // *Clin Mol Hepatol*. – 2021. – Vol. 27, No. 1. – P. 157–174.
31. Fujiwara N., Nakagawa H., Kudo Y., Tateishi R., Taguri M., Watadani T., Nakagomi R., Kondo M., Nakatsuka T., Minami T., Sato M., Uchino K., Enooku K., Kondo Y., Asaoka Y., Tanaka Y., Ohtomo K., Shiina S., Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma // *J Hepatol*. – 2015. – Vol. 63, No. 1. – P. 131–140.

References

1. *GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators*. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Jan 7; 389(10064): e1]. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1459-1544. Doi:10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
2. *Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, 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., Chithbeer 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 K.N., 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. PMID: 28983565; PMCID: PMC5824275.
3. *Llovet J.M., Kelley R.K., Villanueva A., Singal A.G., Pikarsky E., Roayaie S., Lencioni R., Koike K., Zucman-Rossi J., Finn R.S.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 6. Published 2021 Jan 21. Doi: 10.1038/s41572-020-00240-3.
4. *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 [published correction appears in *CA Cancer J Clin*. 2020 Jul; 70(4): 313]. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424. Doi: 10.3322/caac.21492.
5. *McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B.* Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2021; 73 Suppl 1 (Suppl 1): 4-13. Doi: 10.1002/hep.31288.
6. *Samant H., Amiri H. S., Zibari G. B.* Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol*. 2021; 12(Suppl 2): S361-S373. Doi:10.21037/jgo.2020.02.08.
7. *Kew M.C.* Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis*. 2013; 22(3): 305-310.
8. *Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lai M.W., Wu T.C., Wu S.F., Lee C.M., Yang S.S., Chu H.C., Wang T.E., Chen B.W., Chuang W.L., Soon M.S., Lin C.Y., Chiou S.T., Kuo H.S., Chen D.S. Taiwan Hepatoma Study Group.* Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology*. 2016; 151(3): 472-480. e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2016.05.048.
9. *Ioannou G.N., Beste L.A., Green P.K., Singal A.G., Tapper E.B., Waljee A.K., Sterling R.K., Feld J.J., Kaplan D.E., Taddei T.H., Berry K.* Increased Risk for Hepatocellular Carcinoma Persists Up to 10 Years After HCV Eradication in Patients With Baseline Cirrhosis or High FIB-4 Scores. *Gastroenterology*. 2019; 157(5): 1264-1278.e4. Doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.033.
10. *Kanwal F., Kramer J., Asch S.M., Chayanupatkul M., Cao Y., El-Serag H.B.* Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017; 153(4): 996-1005.e1. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.012.
11. *Jain M.K., Rich N.E., Abn C., Turner B.J., Sanders J.M., Adamson B., Quirk L., Perryman P., Santini N.O., Singal A.G.* Evaluation of a Multifaceted Intervention to Reduce Health Disparities in Hepatitis C Screening: A Pre-Post Analysis. *Hepatology*. 2019; 70(1): 40-50. Doi: 10.1002/hep.30638.
12. *Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrysoja B.R., Cruz M., Lee R., Neuman M.G., Rehm J.* Alcohol Consumption and Risk of Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Oct; 114(10): 1574-1586. Doi: 10.14309/ajg.0000000000000340. PMID: 31464740; PMCID: PMC6776700.
13. *Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J., Roerecke M.* Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Rev*. 2010 Jul; 29(4): 437-45. Doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x. PMID: 20636661.
14. *Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sørensen H.T., Vilstrup H.* Risk for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis: a Danish nationwide cohort study. *Ann Intern Med*. 2012 Jun 19; 156(12): 841-7, W295. Doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00004. PMID: 22711076.
15. *Lin C.W., Lin C.C., Mo L.R., Chang C.Y., Perng D.S., Hsu C.C., Lo G.H., Chen Y.S., Yen Y.C., Hu J.T., Yu M.L., Lee P.H., Lin J.T., Yang S.S.* Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Apr; 58(4): 730-5. Doi: 10.1016/j.jhep.2012.11.045. Epub 2012 Dec 6. PMID: 23220252.
16. *Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J.* Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan; 67(1): 123-133. Doi: 10.1002/hep.29466. Epub 2017 Dec 1. PMID: 28802062; PMCID: PMC5767767.
17. *White D.L., Kanwal F., El-Serag H.B.* Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 December; 10(12): 1342-1359. e2. Doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.001.
18. *[Breder V.V. RISK FACTORS FOR HEPATOCELLULAR CANCER IN ONCOLOGY PRACTICE The experience of N.N. Blokhin Russian Cancer Research center. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2016; (4): 4-12 (In Russ)]*

19. Ding J., Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021 Oct 29;21(1):1157. Doi: 10.1186/s12885-021-08904-3. PMID: 34715816; PMCID: PMC8555190.
20. Sweed D., Sweed E., Moaz I., Mosbeh A., Fayed Y., Elbamed S.M.A., Sweed E., Macsbut M., Abdelsattar S., Kilany S., Saied S.A., Badr R., Abdallah M.S., Ehsan N. The clinicopathological and prognostic factors of hepatocellular carcinoma: a 10-year tertiary center experience in Egypt. *World J Surg Oncol*. 2022 Sep 19; 20(1): 298. Doi: 10.1186/s12957-022-02764-2. PMID: 36117166; PMCID: PMC9484175.
21. [Mayevskaya M.V., Novruzbekov M.S., Borovkov I.M., Trofimova D.G., Zbarkova M.S., Lunkov V.D., Lutsyk K.N., Olisov O.D. Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (Data Analysis from Two Specialised Centres). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(2): 58-67. (In Russ)] Doi:10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67.
22. [Yushchuk N.D., Sleptsova S.S., Malov S.I., Bilukina I.F., Semenov S.I., Stepanenko L.A., Ogarkov O.B., Savilov E.D., Malov I.V. Assessment of external risk factors of hepatocellular cancer development and markers of genetic predisposition to its development in the ethnic group of yakut-men. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92 (1), 56-61. (In Russ.)] Doi: 10.26442/00403660.2020.01.000505.
23. Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr; 18(4): 223-238. Doi: 10.1038/s41575-020-00381-6. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33349658; PMCID: PMC8016738.
24. Lopes F. de L.M., Coelho F.F., Kruger J.A., Fonseca G.M., Araujo R.L., Jeismann V.B., Herman P. INFLUENCE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA ETIOLOGY IN THE SURVIVAL AFTER RESECTION. *Arq Bras Cir Dig*. 2016 Apr-Jun; 29(2): 105-8. Doi: 10.1590/0102-6720201600020010. PMID: 27438037; PMCID: PMC4944746.
25. Jun T.W., Yeh M.L., Yang J.D., Chen V.L., Nguyen P., Giama N.H., Huang C.F., Hsing A.W., Dai C.Y., Huang J.F., Chuang W.L., Roberts L.R., Yu M.L., Nguyen M.H. More advanced disease and worse survival in cryptogenic compared to viral hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2018 May; 38(5): 895-902. Doi: 10.1111/liv.13613. Epub 2017 Nov 3. PMID: 29045023.
26. Abn S.Y., Kim S.B., Song I.H. Clinical Patterns and Outcome of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun 3; 2020: 4873875. Doi: 10.1155/2020/4873875. PMID: 32566546; PMCID: PMC7292979.
27. Benbammou J.N., Aby E.S., Shirvanian G., Manansala K., Hussain S.K., Tong M.J. Improved survival after treatments of patients with nonalcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2020 Jun 18; 10(1): 9902. Doi: 10.1038/s41598-020-66507-7. PMID: 32555268; PMCID: PMC7303220.
28. Lee S.S., Shin H.S., Kim H.J., Lee S.J., Lee H.S., Hyun K.H., Kim Y.H., Kwon B.W., Han J.H., Choi H., Kim B.H., Lee J.H., Kang H.Y., Shin H.D., Song I.H. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Korean J Hepatol*. 2012 Mar; 18(1): 48-55. Doi: 10.3350/kjhep.2012.18.1.48. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22511903; PMCID: PMC3326996.
29. Bai D.S., Zhang C., Chen P., Jin S.J., Jiang G.Q. The prognostic correlation of AFP level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Oct 9; 7(1): 12870. Doi: 10.1038/s41598-017-12834-1. PMID: 28993684; PMCID: PMC5634482.
30. Sobn W., Lee H.W., Lee S., Lim J.H., Lee M.W., Park C.H., Yoon S.K. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2021; 27(1): 157-174. Doi: 10.3350/cmh.2020.0176.
31. Fujiwara N., Nakagawa H., Kudo Y., Tateishi R., Taguri M., Watadani T., Nakagomi R., Kondo M., Nakatsuka T., Minami T., Sato M, Uchino K., Enooku K., Kondo Y., Asaoka Y., Tanaka Y., Obtomo K., Shiina S., Koike K. Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2015; 63(1): 131-140. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.031.