

Получена: 28 января 2022 / Принята: 14 июня 2022 / Опубликовано online: 30 июня 2022

DOI10.34689/SH.2022.24.3.024

УДК 616.366-002(048)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ НА ПРИМЕРЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

Жанар Е. Намазбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-7333-5088>

Дарига С. Смаилова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>

Ербол Сериккулы², <https://orcid.org/0000-0002-3423-9533>

Софья У. Умарова³, <https://orcid.org/0000-0003-3539-3863>

Алмагуль А. Кауышева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5341-3189>

Максут К. Кульжанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

Болатбек Б. Баймаханов², <https://orcid.org/0000-0003-0049-5886>

Ардак Н. Нурбакыткызы^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>

¹ Казахский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан;

² Национальный научный центр хирургии им. А.Н.Сызганова, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: С точки зрения глобальной перспективы, тем не менее, наиболее срочной задачей является предотвращение развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Единственной эффективной стратегией служит первичная профилактика вирусного гепатита, которая в большинстве стран уже проводится в виде вакцинации против вируса гепатита В новорожденным. Профилактика злоупотребления алкоголем и распространения вируса гепатита С (HCV), также метаболического синдрома имеют очень важное значение. Улучшение уровня знания населения по превенции факторов риска может предотвратить развитие ГЦК.

Цель исследования: изучение распространённости и факторов риска гепатобилиарной системы на примере гепатоцеллюлярной карциномы путем исследования международного и отечественного опыта.

Стратегия поиска. Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 5 лет: PubMed, Mendeley, Scopus, WebofScience, GoogleScholar. *Критерии включения:* Публикации уровня доказательности А, В; мета-анализы, систематические обзоры, когортные и поперечные исследования. *Критерии исключения:* мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты исследования: Ежегодно во всем мире от гепатоцеллюлярной карциномы умирает более 600,000 человек. Необходимо более тщательное исследование этого заболевания, как в клиническом, так и фармакологическом плане, особенно в аспекте предоставления помощи пациентам в регионах с ограниченными ресурсами. Подходы к лечению ГЦК зависят от стадии заболевания на момент установления диагноза и от доступности комплексных методов терапии. Тем не менее, заболевание в далеко зашедших стадиях является некурабельным, его ведение дорогостояще и изначально эффективно только в отношении увеличения показателя QALYs (качественно обеспеченных годов жизни). Предоставление медицинской помощи пациентам с ГЦК может быть улучшено посредством открытия центров, где оказываются высокотехнологичные медицинские услуги. Одной из главных задач органов здравоохранения на этом направлении может привести к более высокому уровню экспертизы и к проведению операций по резекции опухоли хирургами, понимающими суть заболевания и ограничения оперативной резекции и других сходных процедур. Многообещающие новые препараты находятся вне доступности тех пациентов, которые могли бы ощутить их эффективность: в странах с низким уровнем ресурсов препарат сорафениб не может быть использован в широкой практике. Например, приблизительная стоимость назначения этого препарата на месяц составляет: \$7300 в Китае, \$5400 в США, \$5000 в Бразилии, €3562 во Франции и \$1400 в Южной Корее.

Заключение: Таким образом, обзор доступной литературы по проблеме ГЦК показал, что на неблагоприятном фоне растущей заболеваемости гепатитами различной этиологии, при нарастающих случаях ожирения и сахарного диабета 2 типа с инсулинорезистентностью можно ожидать, что количество новых случаев ГЦК в мире и, соответственно, показатель смертности от печеночно-клеточного рака будут только расти. На сегодняшний день в РК нет скрининга ГЦК как государственной программы для выявления рака печени на ранней стадии, нет программы по модифицированию факторов риска развития ГЦК в зависимости от степени важности каждого из них и возможности влияния на них, такие как вредные привычки и образ жизни.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, вирусные гепатиты, факторы риска, дислипидемия.

Abstract

PREVALENCE AND RISK FACTORS OF HEPATOBILIARY SYSTEM DISEASE ON THE EXAMPLE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. LITERARY REVIEW.**Zhanar E. Namazbayeva**¹, <https://orcid.org/0000-0001-7333-5088>**Dariga S. Smailova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-7152-7104>**Erbol Serikuly**², <https://orcid.org/0000-0002-3423-9533>**Sofya U. Umarova**³, <https://orcid.org/0000-0003-3539-3863>**Almagul' A. Kauysheva**¹, <https://orcid.org/0000-0002-5341-3189>**Maksut K. Kulzhanov**¹, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>**Bolatbek B. Baimakhanov**², <https://orcid.org/0000-0003-0049-5886>**Ardak Nurbaktykyzy**^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>¹Kazakhstan's Medical University «Kazakhstan School of Public Health», Almaty, the Republic of Kazakhstan;²National Scientific Center of Surgery named after A.N. Syzganov, Almaty, the Republic of Kazakhstan;³NCJSC «Kazakh national medical University named after S.D. Asfendiyarov», Almaty, the Republic of Kazakhstan.

Introduction: From a global perspective, however, the most urgent task is to prevent the development of hepatocellular carcinoma (HCC). The only effective strategy is primary prevention of viral hepatitis, which in most countries is already carried out in the form of vaccination against hepatitis B virus (HBV) in newborns. Prevention of alcohol abuse and the spread of hepatitis C virus (HCV), as well as metabolic syndrome are also very important. Improving the population's knowledge of risk factor can prevent the development of HCC.

Aim: to study the prevalence and risk factors of the hepatobiliary system on the example of hepatocellular carcinoma by studying international and own experience.

Search strategy: We studied publicly available articles over 5 years using the following databases of scientific publications and specialized search engines: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar. *Inclusion criteria:* Publication level of evidence A, B: meta-analyzes, systematic reviews, cohort and cross-sectional studies. *Exclusion criteria:* expert opinion in the form of short messages, promotional articles.

Findings: Every year more than 600,000 people die from hepatocellular carcinoma (HCC) worldwide. A more thorough study of this disease is needed, both in clinical and pharmacological terms, especially in the aspect of providing care to patients in regions with limited resources. Approaches to the treatment of HCC depend on the stage of the disease at the time of diagnosis and on the availability of complex therapies. Nevertheless, the disease in its advanced stages is non-curable, its management is expensive and initially effective only with respect to increasing the indicator of "qualitatively secured years of life". The provision of medical care to patients with HCC can be improved by opening high-quality treatment centers. Promising new pharmacy are beyond the reach of those patients who could feel their effectiveness: in countries with low resources, sorafenib cannot be used in general practice. For example, the approximate cost of prescribing this pharmacy for a month is: \$7,300 in China, \$5,400 in the USA, \$5,000 in Brazil, €3,562 in France and \$1,400 in South Korea (N Engl J Med 2008. 359:378-90; PMID 18650519).

Conclusion: To sum up, a review of the available literature on the problem of hepatocellular carcinoma showed that against the unfavorable background of the growing incidence of hepatitis various etiologies, with increasing cases of obesity and type 2 diabetes mellitus with insulin resistance, it can be expected that the number of new cases of HCC in the world and, accordingly, the mortality rate from liver cell cancer will only grow in the world. In nowadays there is no screening of HCC in the Republic of Kazakhstan as a state program for detecting liver cancer at an early stage, there is no program for modifying risk factors for the development of HCC, depending on the degree of importance of each of them and the possibility of influencing them, such as bad habits and social lifestyle.

Key words: hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, risk factors, dyslipidemia.

Түйіндеме

**ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРЛЫҚ КАРЦИНОМА МЫСАЛЫНДАҒЫ
ГЕПАТОБИЛИАРЛЫҚ ЖҮЙЕ АУРУЛАРЫНЫҢ ТАРАЛУЫ МЕН
ҚАУІП-ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫ. ӘДЕБИ ШОЛУ.****Жанар Е. Намазбаева**¹, <https://orcid.org/0000-0001-7333-5088>**Дарига С. Смаилова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-7152-7104>**Ербол Серикұлы**², <https://orcid.org/0000-0002-3423-9533>

Софья У. Умарова³, <https://orcid.org/0000-0003-3539-3863>

Алмагуль А.Кауышева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5341-3189>

Максут К.Кульжанов¹, <https://orcid.org/0000-0002-9701-4016>

Болатбек Б.Баймаханов², <https://orcid.org/0000-0003-0049-5886>

Ардак Н.Нурбакыткызы^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4854-6809>

¹Қазақстандық медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғары мектебі», Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

²А.Н. Сызғанов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

³«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Жаһанды болжамды болашақ тұрғысынан алғанда, ең басты міндеттердің бірі - гепатоцеллюлярлы карцинома(ГЦК) дамуын болдырмау. Қазіргі таңдағы, жалғыз тиімді стратегия- бұл вирусты гепатитті алдын-алу үшін, көптеген елдерде жаңа туған нәрестелерге вирусты В гепатитіне қарсы вакцинация егу арқылы жүзеге асырылып жатыр. Ішпіндікті пайдалануды, вирусты С гепатитінің (HCV) таралуын, сондай-ақ метаболикалық синдромды алдын-алу өте маңызды. Халықтың қауіп- қатер факторларын алдын алу туралы білімін жақсарту ГЦК-ның дамуына жол бермейді.

Зерттеу мақсаты: халықаралық тәжірибені зерттеу арқылы, бауырдың гепатоцеллюлярлы карциномасының таралуымен қауіп-қатерфакторларын зерттеу болып табылады.

Іздеу стратегиясы: PubMed, Mendeley, Scopus, Web of Science, Google Scholar сияқты ғылыми жарияланымдардың және мамандандырылған іздеу жүйелерінің деректер базасын пайдалана отырып, 5 жыл ішінде көпшілікке қолжетімді, тереңдіктегі мақалалар зерделенді. *Іріктеу критерийлері:* А, В дәлелділік деңгейінің жарияланымдары: мета-талдаулар, жүйелі шолулар, когорттық және көлденең зерттеулер. *Ерекшелік критерийлері:* қысқа хабарламалар, жарнамалық мақалалар түріндегі сарапшылардың пікірі.

Зерттеу нәтижелері: Жыл сайын бүкіләлемде гепатоцеллюлярлы карциномадан (ГЦК) 600,000-нан астам адам қайтыс болады. Бұл ауруды клиникалық және фармакологиялық тұрғыдан, сонымен қатар ресурстары шектеулі аймақтардағы науқастарға көмек көрсету тұрғысынан мұқият зерттеу қажет. ГЦК емдеу тәсілдері диагноз қою кезіндегі аурудың сатысына және емнің кешенді әдістерінің қолжетімділігіне байланысты. Дегенмен, соңғы сатыларда ауруды жүргізу мүмкін емес, қымбат және бастапқы "сапалы өмір сүру жылдарының" өсуіне тікелей байланысты. ГЦК-ға шалдыққан науқастарға медициналық көмек көрсетуді жақсарту үшін жоғары сапалы емдеу орталықтарын ашу керек. Жаңа препараттар- тиімділігі сезінетін науқастарға қол жетімсіз: ресурстары төмен елдерде сорафениб препаратын кең тәжірибеде қолдану мүмкін емес. Мысалы, осы препаратты бір айға тағайындаудың шамамен құны: Қытайда \$7300, АҚШ-та \$5400, Бразилияда \$5000, Францияда €3562 және Оңтүстік Кореяда \$1400 (N Engl J Med 2008;359:378-90; PMID 18650519).

Қорытынды: Осылайша, гепатоцеллюлярлы карцинома мәселесі бойынша қолжетімді әдебиеттерге шолу арқылы- әртүрлі этиологиядағы гепатиттердің өсіп келе жатқан ауруының қолайсыз аясында, семіздік пен инсулинге тәуелді 2 типті қант диабеті жағдайында, әлемдегі жаңа ГЦК жағдайларының саны және сәйкесінше бауыржасушаларының қатерлі ісігінен болатын өлім-жітім көрсеткіші әлемнің басқа аймақтарында тек өседі деп болжамдауға болады. Бүгінгі таңда Қазақстан Республикасында бауырдың қатерлі ісігін ерте сатысында анықтауға арналған мемлекеттік бағдарлама ретінде ГЦК скринингі жоқ, олардың әрқайсысының маңыздылық дәрежесіне және зиянды әдеттермен өмір салты сияқты оларға әсер ету мүмкіндігіне қарай ГЦК даму қауіп факторларын түрлендіру бойынша бағдарлама жоқтың қасы.

Түйіндісөздер: гепатоцеллюлярлы карцинома, вирусты гепатит, қауіп-қатер факторлары, дислипидемия.

Библиографическая ссылка:

Намазбаева Ж.Е., Смаилова Д.С., Серикулы Е., Умарова С.У., Кауышева А.А., Кульжанов М.К., Баймаханов Б.Б., Нурбакыткызы А.Н. Распространенность и факторы риска заболевания гепатобилиарной системы на примере гепатоцеллюлярной карциномы. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2022. 3(Т.24). С. 211-218. doi 10.34689/SH.2022.24.3.024

Namazbayeva Zh.E., Smailova D.S., Serikuly E., Umarova S.U., Kauysheva A.A., Kul'zhanov M.K., Baimakhanov B.B., Nurbakytkyzy A. Prevalence and risk factors of hepatobiliary system disease on the example of hepatocellular carcinoma. Literary review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 3, pp. 211-218. doi 10.34689/SH.2022.24.3.024

Намазбаева Ж.Е., Смаилова Д.С., Серикулы Е., Умарова С.У., Кауышева А.А., Кульжанов М.К., Баймаханов Б.Б., Нурбакыткызы А.Н. Гепатоцеллюлярлық карцинома мысалындағы гепатобилиарлық жүйе ауруларының таралуы мен қауіп-қатер факторлары. Әдеби шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 3 (Т.24). Б. 211-218. doi 10.34689/SH.2022.24.3.024

Введение

По данным Всемирной организации гастроэнтерологов (World Gastroenterology Organisation) ежегодно во всем мире от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) умирает более 600,000 человек. Печально отметить, что, необходимо более тщательное исследование данного заболевания, как с клинической, так и фармакологической стороны, более того, имеет место предоставления медицинской помощи пациентам в регионах с низким доходом. Результаты лечения ГЦК зависят от стадии заболевания на момент впервые установления диагноза и от основных факторов риска развития данного заболевания. Однако это заболевание неизлечимо на поздних стадиях, его лечение обходится дорого, и изначально оно эффективно только в увеличении показателя "качественно гарантированных лет жизни". Открыв высококачественные лечебные центры, можно улучшить предоставление медицинских услуг пациентам с ГЦК. Одна из главных задач органов здравоохранения в этой области может привести к повышению уровня квалификации и удалению опухолей хирургами, которые понимают природу заболевания и ограничения хирургической резекции и других подобных процедур. Перспективные новые препараты выходят за рамки возможностей пациентов, которые могут ощутить их эффективность: в странах с ограниченными ресурсами сорафениб не может использоваться в общей медицинской практике. К примеру, приблизительная ежемесячная стоимость назначения данного препарата составляет: \$7300 в Китае, \$5400 в США, \$5000 в Бразилии, €3562 во Франции и \$1400 в Южной Корее.

По мнению Хуссейна К.Б., Эль-Сераг Х.Б. каждый год более 500 000 человек во всем мире страдают от ГЦК, и почти столько же людей имеют летальный исход [28, 17]. Некоторые аспекты ГЦК остаются неизменными. Например, инфекция вирусного гепатита В, против которой была разработана эффективная и безопасная вакцина, по-прежнему является причиной значительной доли случаев заболевания во всем мире [26, 22]. Кроме того, общая выживаемость пациентов с ГЦК по-прежнему остается очень низкой. Однако за последние несколько лет мы стали свидетелями нескольких важных достижений в нашем понимании факторов риска, скрининга и лечения ГЦК, эти достижения могут изменить некоторые текущие реалии ГЦК [24, 14].

Алкоголь, табак и ожирение взаимодействуют друг с другом, повышая риск гепатоцеллюлярной карциномы, что может позволить выявить группы высокого риска гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени [2, 25]. Впервые рандомизированное контролируемое последующее исследование гепатоцеллюлярной карциномы показало, что выживаемость наблюдаемых пациентов улучшилась по сравнению с ненаблюдаемыми пациентами. Другое исследование показало, что контрастная промывка пораженных артерий чувствительна и специфична для гепатоцеллюлярной карциномы [6, 27, 4]. Классификация рака печени, разработанная барселонской клиникой, наиболее подходит для стратификации прогноза и

стратегий лечения пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [19, 1].

На сегодняшний день факторы риска развития ГЦК в нашей стране не изучены. Однако стоит отметить, предикторами заболевания могут быть хронические вирусные гепатиты В и С, цирроз печени различной этиологии (вирусной, алиментарной, лекарственной и 3-5 % неизвестной этиологии), неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит и регулярное употребление в пищу алиментарных гепатоканцерогенов-афлотоксинов (например зерновые культуры, кукуруза, сухофрукты, арахис, крахмал содержащие продукты и т.д.), а так же воздействие на организм различных химических (например, мышьяк, винилхлорид, ароматические амины, полициклические ароматические углеводороды, продукты угольной, коксохимической промышленности и сгорания нефтепродуктов, древесины, бытового мусора, неполного сгорания топлива), физических и биологических канцерогенов, которые проникают через дыхательные пути и кожу [37].

Сегодня в Республике Казахстан нет скрининга ГЦК как государственной программы для раннего выявления онкологии печени, нет программы по модифицированию факторов риска развития ГЦК в зависимости от степени важности каждого из них и возможности влияния на них, такие как вредные привычки и образ жизни. При ГЦК - это ожирение, как предикт развития метаболического синдрома, включающего сахарный диабет 2 типа с инсулинорезистентностью и дислипидемия.

Национальная программа скрининга ГЦК основана на наиболее значимых факторов риска (цирроз печени, хронический вирусный гепатит С, хронический вирусный гепатит В, неалкогольная жировая болезнь печени и стеатогепатит). В свою очередь, региональный регистр вирусных гепатитов, действующий в некоторых регионах страны, может значительно увеличить долю ГЦК на ранних стадиях и значительно сократить количество случаев заболевания, которые не подлежат противоопухолевому лечению.

Однако для выявления действительно ранних стадий ГЦК (классифицируемых как стадия 0 или А согласно BCLC) в контексте хронической патологии гепатобилиарной системы, особенно цирроза печени, требуется хорошо оснащённая клиническая база с квалифицированным персоналом и современным оборудованием.

Следовательно, для того, чтобы ответить на этот вопрос, для области с наименьшим или средним ресурсом, необходимо определить решение проблемы на основе уровня ресурсов, соответствующий с каскадом, который зависит от тех или иных ресурсных показателей.

Цель исследования: изучение распространённости и факторов риска гепатобилиарной системы на примере гепатоцеллюлярной карциномы путем исследования междунаrodnого и отечественного опыта.

Стратегия поиска. Были изучены статьи, находящиеся в открытом доступе, с использованием следующих баз данных научных публикаций и специализированных поисковых систем глубиной за последние 10 лет: PubMed, Mendeley, Scopus,

Web of Science, Google Scholar. Информационный поиск проведен по ключевым словам: гепатоцеллюлярная карцинома (hepatocellular carcinoma), вирусные гепатиты (virus hepatitis), факторы риска (risk factors, relative risk, correlation, association).

Критерии включения: Публикации уровня доказательности А, В: систематические обзоры и поперечные исследования.

Критерии исключения: мнение экспертов в виде коротких сообщений, рекламные статьи.

Результаты исследования:

Распространенность факторы риска гепатоцеллюлярной карциномы

Согласно данным Всемирной организации гастроэнтерологии, ГЦК является шестой по распространенности злокачественной опухолью в мире. Это пятое наиболее распространенное онкологическое заболевание у мужчин и восьмое - у женщин. ГЦК является третьей по распространенности причиной смерти от рака после рака легких и рака желудка. ГЦК является наиболее распространенной злокачественной опухолью в некоторых частях Африки и Азии. По меньшей мере 300 000 из 600 000 смертей в мире произошли только в Китае, а большинство из оставшихся 300 000 смертей произошло в странах Африки к югу от Сахары с ограниченными ресурсами. Эти разочаровывающие показатели, скорее всего связаны с невозможностью определения группы риска (инфицированных вирусным гепатитом В и/или С), высоким уровнем факторов риска среди населения, отсутствием медицинского опыта и возможностей для ранней диагностики, а также отсутствием эффективного лечения после постановки диагноза.

Другими важными факторами являются отсутствие приверженности пациентов к лечению при недостаточном участии или отсутствии планов динамического наблюдения, что приводит к появлению пациентов с большими опухолями, низкий уровень знаний об эффективности лечения ГЦК и методах профилактики существующих заболеваний печени.

В Японии, Соединенных Штатах Америки, Латинской Америке и Европе основной причиной ГЦК является хронический вирусный гепатит С. Частота ГЦК у пациентов с хроническим гепатитом С и пациентов с диагнозом цирроз печени составляет 2-8% в год. В Японии уровень смертности от ГЦК в настоящее время более чем в три раза выше, чем в середине 1970-х годов [5,31].

Доля инфекции HCV составляет 75-80% случаев, в то время как, вирусному гепатиту В (HBV) приходит доля 10-15% случаев. Во многих развитых странах распространенность вирусного гепатита С снижается, но из-за миграции всего населения заболеваемость не снизилась. В некоторых странах Азии, Африки и Восточной Европы основной причиной развития ГЦК является хронический вирусный гепатит В, который намного превосходит последствия хронического вирусного гепатита С. В этих регионах 300 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита В, из которых 120 миллионов живут в Китае. В Китае и Африке гепатит В является основной причиной развития ГЦК. Примерно

75% пациентов с ГЦК инфицированы вирусом гепатита В [7,29].

Согласно анализу GLOBOCAN за 2018 год, по уровню заболеваемости и смертности от ГЦК Республика Казахстан находится на втором и третьем местах среди стран Центральной Азии, уступая только Кыргызстану и Туркменистану. В нашей Республике Казахстан наибольшая доля заболеваемости и смертности от ГЦК печени наблюдаются в Западно – Казахстанской, Кызылординской и Восточно – Казахстанской областях. Уровень заболеваемости и смертности у мужчин в 2 раза выше, чем у женщин. Значительное увеличение заболеваемости наблюдалось у мужчин после 50 лет и до 74 лет, в то время, как у женщин с вирусным гепатитом С после 55 лет и до 79 лет [15].

На сегодняшний день ГЦК считается одним из самых распространенных первичных злокачественных новообразований печени. Как известно, данное заболевание имеет тенденцию к росту, так например, в мире ГЦК занял пятое место среди самых распространенных злокачественных новообразований (ГЦК является пятым по распространенности раком у мужчин и седьмым у женщин) и третье место среди основных причин смертности, связанных с онкологией, уступая только раку желудка и легких [38, 18].

Распространенность новых случаев составляет около 500 000–1 000 000 в год, в результате, во всем мире число смертей достигают до 600 000 в год [5,39]. Большинство случаев ГЦК приходит на долю Восточной Азии, где наблюдается значительно высокий уровень данного заболевания (более 20 случаев на 100 000 населения). К примеру, в Монголии заболеваемость составляет 99 на 100 000 человек, в Корее 49 на 100 000, в Японии 29 на 100 000 и в Китае 35 на 100 000 [30].

В западных развитых странах, где имеется низкая заболеваемость ГЦК, число распространения год за годом растет [10,23]. За последние двадцать лет, в США ежегодно ГЦК имел рост примерно на 80%. Таким образом, частота ГЦК увеличилась с 1,4 / 100 000 в год на период 2007-2012 гг. до 2,4 / 100 000 в год на период 2013-2018 гг [39, 12].

Как и все онкологические заболевания любого органа, ГЦК имеет ряд определенных основных факторов риска, связанные с поведенческими факторами: хроническая инфекция вирусом гепатита В или С, метаболический синдром (ожирение, нарушение резистентности к инсулину, дислипидемия, гипертоническая болезнь и сахарный диабет), алкогольный цирроз печени, неалкогольный стеатогепатит, употребление алкогольных напитков, сам цирроз печени, независимо от этиологического фактора [11,12].

В Европе, Северной Америке и Японии ГЦК зачастую встречается у пациентов, у которых ранее был выявлен цирроз печени [16]. Риск развития ГЦК у пациентов, инфицированных HBV, возрастает в зависимости от вирусной нагрузки, мужского пола, пожилого возраста и наличия фиброза печени. У пациентов, проживающих в странах Африки к югу от

Сахары, ГЦК развивается в более молодом возрасте [35].

По данным ВОЗ, до 30% всего взрослого населения Земли страдает диффузными поражениями печени различного генеза. Среди них больше всего преобладают следующие заболевания печени: вирусные и аутоиммунные гепатиты, гепатиты неясного генеза, циррозы печени различной этиологии, алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени.

В эпоху цифровизации 21 века, масштабно в ходе гипо- и адинамии, стремительно наблюдается рост ожирения, дислипидемии, сахарного диабета, поведенческих факторов, как, употребление алкоголя и наркомании. Эти же факторы являются основными причинами развития ГЦК в таких регионах как, Северная и Центральная Европа. В тоже время, имеются парадоксальные данные, утверждающие, что, несмотря на сохранение уровня потребления алкоголя, летальность от ГЦК снижается в некоторых странах, например, как Франция [40].

Тем не менее, достоверно установлено, что чрезмерное употребление алкоголя стимулирует гепатоканцерогенез за счет увеличения мутагенного метаболита этанола, ацетальдегида, окислительного стресса и повреждения ДНК клетки, а также путем создания и активизации канцерогенного тканевого микроокружения, которое может напрямую действовать синергетически с вирусным гепатитом и метаболическим синдромом (ожирение, дислипидемия, АГ, СД) [36].

В то же время на сегодняшний день зарубежными авторами отмечается изменение структуры групп риска развития новообразований печени. Эффективное противовирусное лечение от HCV и HBV и профилактическая вакцинация против вирусного гепатита В привели к сокращению числа связанных с вирусом ГЦК, но растущая распространенность ожирения и сахарного диабета в 21 веке, особенно в Соединенных Штатах, вынесли метаболические факторы риска ГЦК на 1-е место – около 40% случаев ГЦК ассоциируются с ожирением и диабетом [40]. По данным ВОЗ, значимыми и независимыми факторами риска ГЦК являются ожирение и сахарный диабет 2 типа с инсулинорезистентностью [41]. Так, у 5,24 миллиона человек, которые зарегистрированы в ClinicalPracticeResearchDataLink, высокий индекс массы тела был значительно напрямую связан с риском развития рака печени (HR 1,19 на ИМТ 5 кг / м²) [10]. Также, как утверждают отдельные авторы, у пациентов с вирусным гепатитом с наличием метаболических изменений увеличивается риск развития ГЦК [3].

Так, на сегодня достоверно установлено, что при развитии ГЦК, в первую очередь, нарушается метаболизм и синтез холестерина, что приводит к снижению уровня общего холестерина в плазме крови [42]. Во время развития ГЦК, в первую очередь нарушается метаболизм и синтез холестерина, что приводит к снижению уровня общего холестерина в плазме крови [32]. Данные выводы нашли свое доказательство в последних работах китайских ученых, которыми проведено поперечное исследование для определения распространенности факторов риска и

изменения уровня липопротеидов у жителей Китая с ГЦК. Основой их исследования служило то, что в последнее время, высокая распространенность вирусного гепатита В привлекла высокой заболеваемости ГЦК в Китае, а нарушение метаболизма липопротеидов может ускорить развитие ГЦК [13]. На данное исследование отбирались все пациенты с ГЦК с января 2011 года по январь 2015 года, которые были разделены на следующие группы в соответствии с патологической классификацией, как инфекции вирусного гепатита, размеры опухоли, уровень альфа-фетопротеина (AFP) (онкомаркер печени) и цирроз печени. В качестве контрольной группы были отобраны 100 носителей HBV и 120 здоровых пациентов. Результаты исследования позволили установить следующие выводы. Это: значительное снижение уровня общего холестерина (TC), холестерина высокой плотности (HDL-CHO) и холестерина низкой плотности (LDL-CHO) у пациентов с ГЦК, чем у здорового контроля ($p < 0,0001$), в то время как TC ($p < 0,0001$) и HDL-CHO ($p < 0,05$) были значительно ниже, чем у носителей с HBV инфекцией. Согласно статистическим результатам, у пациентов с ГЦК после проведенной операции, наблюдалось значительное снижение уровня TC, HDL-CHO и LDL-CHO чем до операции ($p < 0,0001$) и в других группах ГЦК после операции, чем до операции ($p < 0,05$). Более того, подтверждено, что HDL-CHO у пациентов с ГЦК с патологической степенью II был значительно выше, чем у пациентов с патологической степенью I и III ($p < 0,05$), HDL-CHO при HBV-ассоциированной ГЦК был значительно выше, чем у пациентов с ГЦК не ассоциированной с HBV инфекцией ($p < 0,05$) [21].

Данное исследование еще раз подтверждает, что нарушение липидного обмена остается важным фактором риска развития ГЦК, однако в тоже время не дает ответа на каком этапе происходит злокачественная трансформация.

Эти данные ужестораживают Российских ученых: какова будет характеристика факторов риска и заболеваемость ГЦК в мире ближайшие годы? Так как, по данным отдельных исследований [9], четвертая часть населения всего мира страдает неалкогольной жировой болезнью печени (далее – НАЖБП), а среди пациентов с НАЖБП, подвергнутых биопсии печени, примерно у 60% таких пациентов встречается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), у которых ежегодно развивается ГЦК со скоростью 5,29 на 1000 человек [8]. Также утверждается, что в некоторой степени, у пациентов с активной или излеченной инфекцией от вирусного гепатита С, с НАЖБП, и пациенты с метаболическими нарушениями представляют собой новые популяции для развития ГЦК, ожидающие индивидуальных стратегических мер по скрининговым программам ГЦК [20].

Регионы с наименьшими ресурсами определяются как местности, где у пациентов практически нет вариантов лечения. Основное внимание уделяется первичной профилактике. Все рекомендации должны быть направлены на первичную профилактику и лечение вирусного гепатита и цирроза печени.

Для снижения риска развития рака печени очень важна профилактика, особенно если эффективное лечение недоступно. Стратегия профилактической вакцинации против вирусного гепатита (ВГВ) должна быть внедрена во всех регионах страны, включая бесплатную иммунизацию всех новорожденных. Варианты первичной профилактики гепатоцеллюлярной карциномы: санитарно-просветительская работа по вирусному гепатиту, профилактика по злоупотреблению алкоголем и алкогольными напитками, здоровый образ жизни, санитарно-просветительская работа, борьба с ожирением, правильное хранение продуктов питания для предотвращения заражения афлатоксином и загрязнениями пищевых культур. Более того, разработать план медико-просветительской работы по метаболическому синдрому.

Заключение

Таким образом, обзор доступной литературы по проблеме ГЦК показал, что в неблагоприятном контексте растущей заболеваемости гепатитами различной этиологии, при нарастающих случаях ожирения и сахарного диабета 2 типа с инсулинорезистентностью, вероятнее всего предполагать, что количество новых случаев ГЦК в мире и, соответственно, уровень смертности от рака печени только растет. Тем не менее, в Казахстане данную патологию возможно предотвратить, путем иммунизации от ВГВ новорожденным, соблюдении правил здорового образа жизни, а так же с помощью определения АФП в рамках скрининговых программ.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Благодарность. Научно-техническая программа «Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан», OR12165486. *ClinicalTrials.gov*ID:NCT05122832.

Литература:

1. Aggarwal R. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis in India// *Tropical Gastroenterology* Oct-Dec 2008. 29(4):183-6.
2. Ando E., Kuromatsu R., Tanaka M., Takada A., Fukushima N., Sumie S., Nagaoka S., Akiyoshi J., Inoue K., Torimura T., Kumashiro R., Ueno T., Sata M. Surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma in Japan: results of specialized department of liver disease // *Journal of Clinical Gastroenterology*. Nov-Dec 2016. 40(10):942-8. doi: 10.1097/01.mcg.0000225675.14594.d6.
3. Bhaskaran K., Douglas Ian et al. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults. *Lancet* 2014; 384: 755–65.
4. Brailon A. Hepatocellular carcinoma: still in search of evidence-based care//*Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012 Feb. 10(2):205. author reply 205-6. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.003. Epub 2011 Aug 11.
5. Brent A Neuschwander-Tetri. Non-alcoholic fatty liver disease // *BMC Med*. 2017 Feb 28. 15(1):45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
6. Cabrera R., Nelson D.R. Review article: the management of hepatocellular carcinoma//*Alimentary Pharmacology Therapeutics* 2010 Feb 15. 31(4):461-76. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04200.x. Epub 2009 Nov 19.
7. Chu Y.J., Yang H.I., Wu H.C., Liu J., Wang L.Y., Lu S.N., Lee M.H., Jen C.L., You S.L., Santella R.M., Chen C.J. Aflatoxin B1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers // *Int J Cancer*. 2017. 141(4):711. Epub 2017 May 26.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention // *Cancer Res*. 1992 Dec 15;52(24):6735-40.
9. Cui M., Xiaoa Z., DiSuna B., Wang Y., Zhenga M.Y. et al. Involvement of cholesterol in hepatitis B virus X protein-induced abnormal lipid metabolism of hepatoma cells via up-regulating miR-205-targeted ACSL4 // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. Volume 445, Issue 3, 14 March 2014, Pages 651-655.
10. Di Bisceglie A.M. Epidemiology and Clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma // *J VascIntervRadiol*. 2012;13: S169-S171.
11. El-Serag H.B., Mason A.C. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States // *N Engl J Med*. 1999. 340:745-750.
12. El-Serag H.B., Rudolph K.L. Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology and Molecular Carcinogenesis // *Gastroenterology*. 2017, Volume 132, pp 2557–2576.
13. Gao X., Zhang S., Hao C., Kun W., Wen X. et al. Lipoprotein (a): a promising prognostic biomarker in patients with hepatocellular carcinoma after curative resection // *Onco Targets and therapy* Vol. 11, (2018): 5917-5924. DOI:10.2147/OTT.S164273.
14. Gastroenterology and Hepatology, USA. Electronic address: mghabril@iu.edu. PMID: 28108047 DOI: 10.1053/j.semmp.2016.12.011.
15. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN URL: <https://gco.iarc.fr/today/home> (Дата обращения: 12.09.2018)
16. Gurtsevitch V.E. Human oncogenic viruses: Hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *BiochemistryMosc*. 2008, Volume 73, p.504–513.
17. Hartke J., et al. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma//*SeminDiagnPathol* 2017 Mar;34(2):153-159. doi: 10.1053/j.semmp.2016.12.011. Epub 2016 Dec 20.
18. Hashem B. El-Serag. Hepatocellular Carcinoma//*N Engl J Med*. 2018. 365:1118-27.
19. Hassett M., Yopp A.C., Singal A.G. Surveillance for hepatocellular carcinoma: how can we do better?// *The American Journal of Medical Science* 2013 Oct. 346(4):308-13. doi:10.1097/MAJ.0b013e31828318ff.
20. Jiang S.S., Weng D.S., Jiang L., Zhang Y.J., Pan K., Pan Q.Z., Chen C.L., Zhao J.J., Zhang X.F., Zhang H.X., Tang Y., Zhou Z.Q., Chen M.S., Xia J.C. The clinical significance of preoperative serum cholesterol and high-density lipoprotein-cholesterol levels in hepatocellular carcinoma // *J Cancer*. 2016. 7(6):626-632. doi:10.7150/jca.13837.
21. Jiang S.S., Weng D.S., Jiang L., Zhang Y.J., Pan K., Pan Q.Z., Chen C.L. et al. The clinical significance of preoperative serum cholesterol and high-density lipoprotein-

- cholesterol levels in hepatocellular carcinoma // *J Cancer*. 2016. 7(6):626-632. doi:10.7150/jca.13837.
22. Johnson M., Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma// *Seminar Diagnostic Pathology* 2017 Mar. 34(2):153-159. doi: 10.1053/j.semmp.2016.12.011. Epub 2016 Dec 20.
23. Khan S.A., Taylor-Robinson S.D., Toledano M.B., Beck A., Elliott P., Thomas H.C. Changing international trends in mortality rates for liver, biliary and pancreatic tumours // *J. Hepatol*. 2002; 37: 806–813.
24. Kuo Y.H., Lu S.N., Chen C.L., Cheng Y.F., Lin C.Y., Hung C.H., Chen C.H., Changchien C.S., Hsu H.C., Hu T.H., Lee C.M., Wang J.H. Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis// *EuropeanJournalofCancer* 2010 Mar. 46(4):744-51. doi:10.1016/j.ejca.2009.12.018. Epub 2010 Jan 8.
25. Lai Q., Melandro F., LarghiLaureiro Z., Giovanardi F., GinanniCorradini S., Ferri F., Hassan R., Rossi M., Mennini G. Platelet-to-lymphocyte ratio in the setting of liver transplantation for hepatocellular cancer: A systematic review and meta-analysis//*World Journal of Gastroenterology*.2018 Apr 21. 24(15):1658-1665. doi: 10.3748/wjg.v24.i15.1658.
26. 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 Jan 21;7(1):7. doi: 10.1038/s41572-021-00245-6.
27. Marrero C.R., Marrero J.A. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma//*Archives of Medical Research* 2007 Aug. 38(6):612-20. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.09.004.
28. Marrero J.A., Fontana R.J., Su G.L., Conjeevaram H.S., Emick D.M., Lok A.S. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States// *Hepatology*. 2002 Dec. 36(6):1349-54. doi: 10.1053/jhep.2002.36939.
29. Masuzaki R., Karp S.J, Omata M. NAFLD as a risk factor for HCC: new rules of engagement? // *Hepatology Int*.2016 Jul; 10(4): 533–534.
30. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona F., Terranova A., Castagnetta L.Epidemiology, Risk Factors, and Natural History of Hepatocellular Carcinoma // *Ann NY Acad Sci*.2012; 963: 13-20.
31. Nakagawa H., Umemura A., Taniguchi K. et al.ER Stress Cooperates with Hypernutrition to Trigger TNF-Dependent Spontaneous HCC Development // *CancerCell*. 2014 Sep 8. 26(3):331-343. doi: 10.1016/j.ccr.2014.07.001. Epub 2014 Aug 14.
32. Naoto Fujiwara F., Friedman S.L., Goossens N., Yujin Hoshida. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine // *Journal of Hepatology*. Volume 68, Issue 3, March 2018, Pages 526-549.
33. Parkin D.M., Pisan iP., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990 // *Int J Cancer*.1999; 80:827-841.
34. Seung-Hoi Koo. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis //*ClinMolHepatol*. 2013 Sep;19(3):210-5. doi: 10.3350/cmh.2013.19.3.210.
35. Szabó E., Páska C., Kaposi Novák P. et al.Similarities and differences in hepatitis B and C virus induced hepatocarcinogenesis //*PatholOncol Res*. 2016, Volume 10:5–11.
36. Vecchia L.C., Bosetti C., Bertuccio P., Castro C., Pelucchi C.E., Negri M. Cancer mortality in Latin America: implications for prevention // *Eur J Cancer*. 23 (4): 319-22.
37. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology* (2004). 14: 473-486.
38. World health statistics 2010. ISBN9789241563987 <https://www.who.int/whosis/en> (Дата обращения: 30.05.2010).
39. Yeh C.T., Chen T.C., Chang M.L., Hsu C.W., Yeh T.S., Lee W.C., Huang S.F., Tsai C.C. Identification of NV-F virus DNA in hepatocellular carcinoma // *J Med Virol*. 2007 Jan.79(1):92-6. doi: 10.1002/jmv.20763.
40. Yi S.W., Choi J.S., Yi J.J., Lee Y.H., Han K.J. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: a prospective cohort study in Korea //*Cancer*. 2018. 124:2748-2757.
41. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., WymerM.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. Epub 2016 Feb 22.
42. Yu M., Lin C., Liu C., Yang S. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study // *Gastroenterology*. 2017 Oct. 153(4):1006-1017.e5. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.001. Epub 2017 Jul 12.

Контактная информация:

Намазбаева Жанар Ертаевна - докторант 1 года обучения, специальность «Общественное здравоохранение», Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Утепова 19А.

E-mail: aelita1811.85@mail.ru

Телефон: 8701 786 66 41