

## Этиологические, эпидемические и медико-экономические аспекты гепатоцеллюлярной карциномы

Н.А. Власова<sup>1,2</sup>, В.И. Апанасевич<sup>2</sup>, Е.В. Елисеева<sup>2</sup>, С.С. Старцев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Сахалинский областной клинический онкологический диспансер  
693010, г. Южно-Сахалинск, ул. Алексея Максимовича Горького, 3

<sup>2</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России  
690002, г. Владивосток, пр. Острякова, 2

### Резюме

Целью обзора является систематизация актуальных сведений о распространенности вирусных гепатитов В и С, рисках развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на их фоне, методах ее лечения и профилактики. Наибольшая распространенность ГЦК наблюдается в странах Юго-Восточной Азии, что согласуется с распространенностью в этих регионах вирусных гепатитов В и С, а также с особенностями питания. Отмечено, что повышенный уровень потребления алкоголя и метаболический синдром также являются факторами риска возникновения ГЦК у пациентов с вирусным гепатитом В или С. При диагностике на ранних стадиях ГЦК поддается лечению с помощью локорегиональных методов, включая хирургическую резекцию, радиочастотную абляцию, трансартериальную химиоэмболизацию или трансплантацию печени. Лечение гепатитов В и С должно быть комплексным и включать как противовирусные препараты, так и средства для поддержания функции печени. К методам профилактики развития ГЦК относятся здоровый образ жизни, отказ от вредных привычек, мониторинг состояния печени при наличии у пациента вирусного гепатита. Прогнозируется, что своевременная вакцинация от гепатита В и корректное лечение гепатита С должны снизить число пациентов с ГЦК. Всеобщий скрининг для выявления инфицирования вирусом гепатита В среди населения в возрасте 18–69 лет является экономически выгодным. Стандартизация диагностики ГЦК и реализация программ наблюдения за лицами, входящими в группу риска, имеют решающее значение для более ранней диагностики. В будущем необходимо сосредоточиться на пополнении багажа знаний о причинах ГЦК, выявлении высокоспецифичных биомаркеров, профилактике ГЦК и разработке эффективных методов лечения.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, новообразования печени, противовирусные препараты, гепатит В, гепатит С, вакцинация, профилактика, факторы риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Автор для переписки.** Власова Н.А., e-mail: vlasovanad@list.ru

**Для цитирования.** Власова Н.А., Апанасевич В.И., Елисеева Е.В., Старцев С.С. Этиологические, эпидемические и медико-экономические аспекты гепатоцеллюлярной карциномы. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(1):6–14. doi: 10.18699/SSMJ20250101

## Etiologic, epidemic, medical and economic aspects of hepatocellular carcinoma

N.A. Vlasova<sup>1,2</sup>, V.I. Apanasevich<sup>2</sup>, E.V. Eliseeva<sup>2</sup>, S.S. Startsev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Sakhalin Regional Clinical Oncological Dispensary  
693010, Yuzhno-Sakhalinsk, Aleksey Maksimovich Gor'kogo st., 3

<sup>2</sup> Pacific State Medical University of Minzdrav of Russia  
690002, Vladivostok, Ostryakova ave., 2

### Abstract

The objective of the review is to systematize current information on the prevalence of viral hepatitis B and C, the risks of hepatocellular carcinoma (HCC) against their background and methods of its treatment and prevention. The highest prevalence of HCC is observed in the countries of Southeast Asia, which agrees with the prevalence of viral hepatitis B

and C in these regions, as well as with the peculiarities of nutrition. It has been noted that increased alcohol consumption and metabolic syndrome are also risk factors for HCC in patients with viral hepatitis B or C. When diagnosed in early stages, HCC is treatable with locoregional techniques including surgical resection, radiofrequency ablation, transarterial chemoembolization, or liver transplantation. Methods for preventing HCC development include a healthy lifestyle, avoidance of bad habits, monitoring of liver condition if the patient has viral hepatitis. Timely vaccination against hepatitis B and correct treatment of hepatitis C are expected to reduce the number of patients with HCC. Universal screening for hepatitis B virus infection among adults aged 18–69 years is cost-effective. Standardization of HCC diagnosis and implementation of surveillance programs for at-risk individuals are critical for earlier diagnosis. Future efforts should focus on expanding our knowledge of the causes of HCC, identifying highly specific biomarkers, preventing HCC, and developing more effective treatments.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, liver neoplasms, antiviral agents, hepatitis B, hepatitis C, vaccination, prevention, risk factors.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Correspondence author.** Vlasova N.A., e-mail: vlasovanad@list.ru

**Citation.** Vlasova N.A., Apanasevich V.I., Eliseeva E.V., Startsev S.S. Etiologic, epidemic, medical and economic aspects of hepatocellular carcinoma. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(1):6–14. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250101

Злокачественные новообразования (ЗНО) являются своеобразным медицинским и социальным «вызовом» для человечества. По данным ВОЗ, ЗНО представляют собой наиболее серьезное социально-финансовое бремя среди всех заболеваний человека, вызывая потери для общества в  $244,6 \times 10^6$  DALY (disability-adjusted life year – показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни», годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), в то время как для ишемической болезни сердца данный показатель составляет  $203,7 \times 10^6$  DALY, а для нарушений мозгового кровообращения –  $137,9 \times 10^6$  DALY [1].

К наиболее распространенным ЗНО относятся рак легкого у мужчин и рак молочной железы у женщин. На третьем месте по распространенности располагается гепатоцеллюлярный рак, он же находится на втором месте среди причин смерти от ЗНО [2]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), первичная злокачественная опухоль гепатоцитов, – наиболее часто встречающееся первичное ЗНО печени. Прогноз при выявлении ГЦК считается неблагоприятным во всех регионах мира, а уровни заболеваемости и смертности примерно одинаковы. В 2018 г. расчетный глобальный уровень заболеваемости ГЦК на 100 000 человек составил 9,3, смертности – 8,5 [3], в 2020 г. – 11,6 и 10,7 на 100 000 человек соответственно [4]. В России смертность от ГЦК составляет 7,11 на 100 000 населения [5]. В 2022 г. в нашей стране выявлен 6321 случай ГЦК и рака внепеченочных желчных протоков, из них более половины (55,8 %) – на IV стадии [6]. ГЦК – заболевание с ярко выраженной привязанностью к тому или иному региону, чаще всего она встре-

чается в странах со средним и низким уровнем дохода, особенно в Восточной Азии и Африке, к югу от Сахары (70 % всех новых случаев ГЦК во всем мире) с уровнем заболеваемости более 20 на 100 000 человек [7]. Глобально 72,5 % от общей заболеваемости и 72,4 % от общего числа смертей от ГЦК в мире приходится на страны Азии [8]. В Республике Южная Корея ГЦК занимает пятое место среди наиболее распространенных ЗНО у обоих полов и является второй наиболее распространенной причиной смертности от рака [9].

По оценкам ВОЗ, до 3,5 % мирового населения хронически инфицированы вирусом гепатита В, наиболее часто – жители стран Африки (6,1 %), за ними следуют регионы Восточного Средиземноморья (3,3 %) и Юго-Восточной Азии (2,0 %). Вирус гепатита В имеет частично двухцепочечную ДНК, принадлежит семейству гепаднавирусов [10]. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) В является одной из основных проблем здравоохранения, причиной хронических заболеваний печени и одним из главных факторов риска развития ГЦК. По разным оценкам, от 862 000 до 2,4 млн человек страдают ХВГ В, но только 33 % знают о своей инфекции [11]. По меньшей мере 1 млн человек во всем мире ежегодно умирает от заболеваний, связанных с инфицированием данным вирусом, а более четверти миллиона живут с ХВГ В. Большая часть этого глобального бремени может быть обусловлена передачей вируса от матери ребенку во время рождения или вскоре после него и горизонтальной бытовой передачей. Значительный прогресс достигнут в устранении перинатальной передачи вируса гепатита В благодаря всеобщей иммунизации в течение 24 ч по-

сле рождения. Тем не менее во всем мире охват вакцинацией против гепатита В при рождении составляет всего 45 %. В 2022 г. только 13 % людей, живущих с хроническим гепатитом В, прошли диагностику и 3 % – лечение [12]. В Южной Корее ежегодная смертность, связанная с вирусным гепатитом В, составляет 18,9 случая на 100 000 населения, что превышает целевой показатель ВОЗ в 4 раза, а наиболее частой причиной смерти является рак печени (54,1 %) [13]. Естественное течение при инфицировании вирусом гепатита В вариационно и зависит от иммунного статуса и возраста пациента на момент первичного заражения. Кроме того, имеют значение вирусная нагрузка, генотип и вирусные мутации, которые могут изменить клиническое течение инфекции [14].

Вирус гепатита С относится к флавивирусам, имеет 7 генотипов и 67 подтвержденных подтипов [15]. Его распространенность на разных континентах неодинакова. В 2019 г. во всем мире 57,8 млн человек (0,8 %) жили с наличием инфицирования вирусом гепатита С, а с 2015 по 2019 г. это заболевание было выявлено у 15 млн человек [16]. Инфицирование вирусом гепатита С протекает по пути хронического некроза с последующим воспалением и фиброзом, что является основной причиной хронических заболеваний печени, развивающихся позднее с исходом в цирроз печени и ГЦК [17]. От 40 до 80 % носителей вирусного гепатита С имеют стеатогепатит, что, в свою очередь, связано с повышенным риском цирроза печени и ГЦК [18]. Хроническое инфицирование вирусами гепатитов В и С ведет к нарушению целостности ДНК, следствием чего является накопление мутаций, увеличивающих вероятность развития ГЦК [19].

Пути передачи вирусов гепатитов В и С схожи: как правило, это либо горизонтальный (парентеральный) путь, либо вертикальный – от матери ребенку [2]. Факторами передачи являются трансфузия компонентов крови, трансплантация органов, инвазивные диагностические манипуляции, использование общих средств гигиены, нанесение татуировок, пирсингов, стоматологические процедуры, незащищенный половой акт, роды и аборт [17]. Одним из специфических региональных факторов риска передачи вирусов гепатитов В и С является акупунктура. Объединенный анализ показал, что как азиатские, так и неазиатские пользователи иглоукалывания имели значительно более высокий уровень передачи вирусного гепатита С [20]. Обнаружено, что у инфицированных вирусами гепатитов анамнез иглоукалывания очень часто присутствовал в Южной Корее и был ассоциирован с высокой частотой

обнаружения антител к вирусу гепатита С, особенно среди женщин [21].

В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрировано 9324 новых случая ГЦК и рака внутрипеченочных желчных протоков. За период с 2009 по 2019 г. в нашей стране отмечается самый высокий среди ЗНО (более чем на 48 %) прирост «грубого» показателя заболеваемости (для мужчин +57 %) при почти тридцатипроцентном росте стандартизованного показателя заболеваемости ГЦК [22]. Кроме того, в последние годы отмечается увеличение частоты встречаемости комбинации рака печени с вирусным гепатитом С – с 54,8 % с начала регистрации в 1999 г. до 77,6 % в 2018 г. Не в последнюю очередь это связано с массовой вакцинацией населения против вирусного гепатита В, благодаря которой смертность от него снизилась с 17,8 % в 2015 г. до 11,7 % в 2020 г. [23].

Серьезной проблемой, ведущей к раку печени, является метаболический синдром [24]. Заболеваемость ГЦК у пациентов с более чем тремя метаболическими факторами риска (сахарный диабет, ожирение, высокий уровень триглицеридов) значительно больше (13,6 %), чем у лиц с незначительным метаболическим риском (4,83 %) [25]. Среди невирусных гепатопатий алкогольная болезнь печени остается крайне игнорируемой проблемой общественного здравоохранения без особых перспектив для немедленного улучшения [26]. Чрезмерное употребление алкоголя является общепризнанным фактором риска развития рака печени. Кроме того, алкоголь может иметь более сильную связь с риском развития ГЦК среди женщин, чем среди мужчин. Это может быть связано с различиями в активности алкогольдегидрогеназы либо с более выраженной ассоциацией потребления алкоголя и цирроза печени у женщин. В метаанализе, посвященном злоупотреблению алкоголем (>4 порций в день), отмечено почти четырехкратное увеличение риска цирроза печени у женщин и только на 59 % – у мужчин [4]. Разброс повышения риска развития ГЦК при регулярном употреблении алкоголя довольно существенен и колеблется от 1,3- до 8,4-кратного в зависимости от различных факторов [11]. Неалкогольный, или ассоциированный с метаболическим синдромом, стеатогепатит – прогрессирующая форма заболевания печени, сопровождающаяся фиброзом, циррозом печени, ГЦК и печеночной недостаточностью. Поскольку развитие данной патологии тесно связано с кардиометаболическими факторами риска (ожирение, сахарный диабет 2 типа), ее распространенность увеличивается параллельно с ростом числа этих заболеваний [27].

К другим факторам, провоцирующим развитие цирроза печени и ГЦК, относится афлатоксин

(сокращение от *Aspergillus flavus* toxins) – природный гепатотропный микотоксин, вырабатываемый плесневыми грибами рода *Aspergillus* [28]. Большинство загрязнений зерна и орехов происходит во время их сбора, транспортировки или хранения, особенно в условиях влажного теплого климата, а при употреблении в пищу афлатоксины могут вызвать острое отравление в виде острого токсического гепатита [29]. Вместе с тем гораздо чаще имеет место хроническая интоксикация, в которой основными источниками поступления афлатоксина с пищей являются соевая паста и соевый соус, изготовленные по традиционной методике, на их долю приходится 91 % общего воздействия афлатоксина на организм. Избыточный риск развития рака печени у лиц, получающих афлатоксин с пищевыми продуктами, оценивается в  $5,78 \times 10^{-6}$  и  $1,48 \times 10^{-4}$  для лиц, не инфицированных и инфицированных вирусом гепатита В соответственно [30]. Длительное воздействие афлатоксина даже в небольших количествах является фактором риска развития ГЦК в Азии [9].

ХВГ демонстрирует высокую скорость прогрессирования до цирроза печени, степень которого зависит от возраста и продолжительности инфицирования [31]. Фиброз печени является следствием чрезмерного накопления белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген, ламинин, эластин, фибронектин, и в настоящее время рассматривается как реакция заживления в ответ на хроническое повреждение печени [32]. Фиброгенную активность вирусного гепатита В можно охарактеризовать как хроническое воспаление с клиническим прогрессированием до цирроза печени, когда ГЦК развивается у 90 % пациентов. Вирусная активность приводит к постоянному повреждению печени и иммунной системы, вызывая в ответ непрерывное восстановление тканей, однако в крайне дезорганизованном виде [33]. Риск развития ГЦК повышается в 2–4 раза у лиц с циррозом печени, коинфицированных вирусами гепатитов В и С, по сравнению с пациентами, инфицированными только одним из данных вирусов. Метаанализ исследований «случай–контроль» выявил синергизм между двумя вирусами в отношении канцерогенеза, причем риск является скорее аддитивным, чем мультипликативным [34].

Внедрение в клиническую практику противовирусных препаратов прямого действия произвело революцию в лечении вирусного гепатита С, они позволяют проводить высокоэффективную и хорошо переносимую терапию [35]. В настоящее время, согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации по изучению болезней печени, предпочтительными методами лечения гепатита С являются комбинации препаратов

«глекапревир / пибрентасвир» и «софосбувир / велпастасвир». Последняя позиционируется как единственный пангенотипический метод лечения, доступный для пациентов с декомпенсированным циррозом печени, и благодаря безопасности и мощности действия составляет первую линию лечения [36]. Внедрение в клиническую практику второго поколения противовирусных препаратов прямого действия позволяет добиться излечения от вирусного гепатита С у 95–100 % пациентов [37], при этом их побочные эффекты относительно распространены, но не критичны [18]. У большинства больных длительное применение любого аналога нуклеотидов приводит к снижению, но не к полному устранению риска ГЦК, что является результатом неспособности препаратов уничтожить интегрированные последовательности ДНК вируса гепатита В [38].

Ситуация с лечением вирусного гепатита В сложнее, чем с терапией вирусного гепатита С. Как показывает практика, у большинства пациентов хроническую инфекцию и прогрессирование заболевания можно контролировать с помощью противовирусных препаратов, однако «функциональное излечение» достижимо лишь у меньшинства людей [39]. Выходом из сложившейся ситуации может стать всеобщая вакцинация – важнейшая стратегия профилактики передачи вируса гепатита В, позволяющая снизить риск ГЦК на 85 % [40]. Создание вакцины против вируса гепатита С находится на стадии исследования, так как последний может легко мутировать [11]. За последние 20 лет ГЦК стала более управляемым заболеванием, которое эффективно контролируется мерами первичной профилактики, а также отвечает на своевременное лечение при условии раннего выявления факторов риска (вирусные гепатиты В и С, стеатогепатоз, некоторые другие) [41].

В 2016 г. принята глобальная стратегия Всемирной ассамблеи здравоохранения, включавшая ликвидацию гепатитов к 2030 г., ее основной целью является снижение заболеваемости вирусными гепатитами В и С на 90 %, а смертности – на 65 %; к 2021 г. они уменьшились на 62 и 21 % соответственно. Количество людей, получающих лечение от гепатита С, за последние 5 лет выросло с 1,0 до 9,4 млн, к 2030 г. этот показатель планируется увеличить в 4 раза [42]. Для оценки фармакоэкономической эффективности раннего выявления инфицирования вирусом гепатита В М. Toy et al. рассчитали затраты, влияние на здоровье населения и экономическую эффективность однократного всеобщего скрининга, мониторинга и лечения ХВГ В. При предполагаемой распространенности недиагностированного ХГВ в 0,24 % всеобщий скрининг австралийского анти-

гена среди лиц 18–69 лет является экономически выгодным по сравнению с текущей практикой, если стоимость препаратов для противовирусного лечения остается менее 894 долларов США в год. По сравнению с существующей практикой, всеобщий скрининг позволит предотвратить дополнительно 7,4 случая компенсированного цирроза, 3,3 случая декомпенсированного цирроза, 5,5 случая ГЦК, 1,9 трансплантации печени и 10,3 смерти, связанных с вирусом гепатита В, при экономии в 263 000 долларов на 100 000 обследованных взрослых [12]. Расширение масштабов тестирования и лечения вирусных гепатитов для достижения соответствующих целевых показателей 90 и 80 % лечения потребует радикального упрощения критериев лечения, диагностических подходов и путей оказания помощи [13].

ГЦК – диагноз с мрачным исходом. По данным базы данных SEER Национального института рака (США), средняя пятилетняя выживаемость пациентов с ГЦК составляет 19,6 %, но может достигать 2,5 % при прогрессирующем, метастатическом заболевании. При диагностике на ранних стадиях заболевание поддается лечению с помощью локорегиональных методов, включая хирургическую резекцию, радиочастотную абляцию (РЧА), трансартериальную химиоэмболизацию, трансплантацию печени. Однако ГЦК обычно диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль нерезектабельна, что делает эти методы лечения неэффективными. В таких случаях системная терапия ингибиторами тирозинкиназы становится единственным приемлемым вариантом, несмотря на то что она помогает только 30 % пациентов, обеспечивает достаточно скромное (около трех месяцев) увеличение общей выживаемости и вызывает лекарственную устойчивость в течение шести месяцев [43]. Результаты ряда когортных исследований обосновывают с точки зрения исходов анатомические резекции печени, а также у пациентов с циррозом и небольшим объемом функционирующей печеночной паренхимой – неанатомические и абляционные методы лечения [44]. При размерах новообразований менее 5 см отдаленные результаты хирургического лечения и РЧА значимо не различаются [45]. РЧА может выступить в качестве полезного дополнительного метода, в особенности при сниженной функции печени, и позволяет значимо снизить риск периоперационных геморрагических осложнений. Также имеет смысл дополнять вмешательство лапароскопическим УЗИ [46].

Чрескожная абляция под контролем визуализации считается лучшим методом лечения ГЦК на ранних стадиях. Абляция потенциально целесообразна, минимально инвазивна и легко

повторяется при рецидивах. Ранее стандартом абляции было введение этанола, однако в последнее время наиболее распространенным методом лечения ГЦК является РЧА: она превосходит введение этанола с точки зрения ответа на лечение, местной излечимости новообразования и общей выживаемости. Микроволновая абляция нового поколения позволяет создать больший объем деструкции за более короткий промежуток времени, однако необходимы дальнейшие сравнительные исследования данного метода терапии и РЧА, особенно с точки зрения осложнений и отдаленной выживаемости. Сравнить результаты абляции и хирургической резекции непросто, однако РЧА представляется возможной альтернативой резекции при ГЦК размером  $\leq 3$  см при циррозе печени класса А или В по Чайлд – Пью. Более того, РЧА может быть методом терапии первой линии при ГЦК размерами  $\leq 2$  см при циррозе печени класса А или В. Сложная абляция может стать адекватной альтернативой хирургическому вмешательству при ГЦК малых и, возможно, средних размеров [47].

К сожалению, во многих случаях система здравоохранения имеет дело с уже распространенным процессом, когда рассматривается только выбор варианта паллиативного лечения [7]. При этом в качестве современных методов терапии в нашей стране рассматриваются схемы на основе таргетных препаратов: комбинации ингибиторов PD-L1 (атезолизумаб) с антителом к VEGF бевацизумабом [48]. Альтернативой в первой линии терапии могут служить ингибиторы протеинкиназ – сорафениб / ленватиниб [49, 50]. Вместе с тем даже применение высокозатратных схем лечения не позволило существенно изменить ситуацию, увеличив период без прогрессирования для комбинации атезолизумаб / бевацизумаб до 6,9 месяца по сравнению с 4,3 месяца для лечения сорафенибом. Общая выживаемость при использовании комбинации атезолизумаб / бевацизумаб либо при монотерапии сорафенибом составила 19,2 и 13,4 месяца соответственно.

Данные об экономических последствиях лечения ГЦК ограничены. Хотя спектр препаратов, рекомендуемых для первой линии терапии ГЦК за рубежом, значительно шире и включает, кроме вышеперечисленных, донафениб, синтилимаб и их сочетания, результаты их применения были схожими: общая выживаемость составила 3,0 месяца при лечении сорафенибом, 4,0 месяца при использовании левантениба, 11,4 месяца в случае применения донафениба и 1,46 года для комбинации атезолизумаба с бевацизумабом [51]. Вторая и последующие линии терапии предполагают включение пембролизумаба, однако даже

для экономики США с порогом готовности платить 150 тыс. долларов за QALY (quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество) стоимость лечения 47 057 долларов с повышением эффективности на 0,138 QALY по сравнению с плацебо является избыточной [52]. Экономическое бремя усугубляется необходимостью применения современных и дорогостоящих методов лечения, например, иммунотерапии, часто входящей в состав лечения нерезектабельной ГЦК. Учитывая ограниченность ресурсов здравоохранения, анализ экономической эффективности может помочь медицинским учреждениям и государственным органам в более эффективном распределении ресурсов [53].

С 2017 г. ингибиторы иммунных контрольных точек доступны для лечения прогрессирующей или нерезектабельной ГЦК, однако их включение в национальные программы медицинского страхования остается неполным. Данные об экономической эффективности могут помочь в принятии решений о лечении. Интересные результаты получили Н. Gong et al.: по результатам выполненного ими систематического обзора, ингибиторы контрольных точек, включая атезолизумаб плюс бевацизумаб, синтилимаб плюс бевацизумаб/биосимиляр бевацизумаба, ниволумаб, камрелизумаб плюс ривоцераниб, пембролизумаб плюс ленватиниб, тислелизумаб, дурвалумаб и кабозантиниб плюс атезолизумаб, вероятно, не являются экономически эффективными по сравнению с ингибиторами тирозинкиназы или другими ингибиторами контрольных точек. Наиболее значимыми признаками были цена препаратов, коэффициенты опасности для беспрогрессивной и общей выживаемости, а также общее влияние на здоровье [54].

Еще одним направлением предотвращения возникновения ГЦК являются меры по минимизации загрязнения афлатоксином по всей цепочке производства арахиса. Установлено, что базовая обработка может предотвратить огромные потери для здоровья населения в размере 4079,7–21833 лет жизни в год [55]. Для стратификации риска развития ГЦК существует несколько валидированных многобалльных систем, однако их оптимальная эффективность достигается только при высокой однородности клинико-патологических, эпидемиологических, этиологических и терапевтических характеристик выборки, что и является основным препятствием для их применения в повседневной практике. Более глубокое понимание, основанное на молекулярных подходах, генетике, эпигенетике и биопсии, позволит в ближайшем будущем выявить новые биомаркеры для определения индивидуального риска развития ГЦК, что даст воз-

можность добиться реальной и экономически эффективной персонализации наблюдения [56].

## Заключение

Преимущественная диагностика ГЦК печени на последней стадии, высокая стоимость и низкая эффективность лечения делают необходимым поиск альтернативных путей борьбы с этим заболеванием. Реальным выходом из сложившейся ситуации может стать концентрация ограниченных ресурсов, сил и средств на широкой иммунизации населения от вируса гепатита В, а также на своевременном и адекватном лечении гепатита С, что не позволит заболеванию трансформироваться в стеатогепатоз и цирроз печени. Возможным вариантом усиления эффекта от профилактических мероприятий может являться работа среди пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С, с целью изменения алиментарных привычек и предпочтений и профилактики прогрессирования заболевания с исходом в цирроз печени и ГЦК. Стандартизация диагностики ГЦК и реализация программ наблюдения за лицами, входящими в группу риска, имеют решающее значение для более ранней диагностики. Будущие усилия должны быть направлены на пополнение багажа знаний о причинах ГЦК, выявление высокоспецифичных биомаркеров, профилактику ГЦК и разработку более эффективных методов лечения. Перспективным, в том числе с медико-экономических позиций, может стать всеобщий скрининг для выявления инфицирования вирусами гепатитов В и С.

## Список литературы / References

1. Mattiuzzi C., Lippi G. Current cancer epidemiology. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2019;9(4):217–222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001
2. de Martel C., Maucort-Boulch D., Plummer M., Franceschi S. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;62(4):1190–1200. doi: 10.1002/hep.27969
3. McGlynn K.A., Petrick J.L., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2021;73(Suppl 1):4–13. doi: 10.1002/hep.31288
4. de Mattos Â.Z., Debes J.D., Boonstra A., Yang J.D., Balderramo D.C., Sartori G.D.P., de Mattos A.A. Current impact of viral hepatitis on liver cancer development: The challenge remains. *World J. Gastroenterol.* 2021;27(24):3556–3567. doi: 10.3748/wjg.v27.i24.3556
5. Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М., Ковеленов А.Ю., Останкова Ю.В., Валути-те Д.Э., Стасишкис Т.А., Цветков В.В., Новак К.Е., Ришняк О.Ю., ... Тягунов Д.С. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими

вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне. *Здоровье населения и среда обитания*. 2021;29(8):76–84. doi.10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84

Khorkova E.V., Lyalina L.V., Mikailova O.M., Kovelonov A.J., Ostankova J.V., Valutite D.J., Stasishkis T.A., Tsvetkov V.V., Novak K.E., Rishnyak O.J., ... Tyagunov D.S. Topical issues of epidemiological surveillance of chronic viral hepatitis B, C, D and hepatocellular carcinoma at the regional level. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Public Health and Life Environment*. 2021;29(8):76–84. [In Russian]. doi.10.35627/2219-5238/2021-29-8-76-84

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова, И.В. Лисичникова. М., 2023. 239 с.

The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova, I.V. Lisichnikova. Moscow, 2023. 239 p. [In Russian].

7. Petruzzello A. Epidemiology of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) related hepatocellular carcinoma. *Open Virol. J.* 2018;12:26–32. doi: 10.2174/1874357901812010026

8. Liu Y., Liu L. Changes in the epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4473. doi: 10.3390/cancers14184473

9. Choi S.I., Cho Y., Ki M., Kim B.H., Lee I.J., Kim T.H., Kim S.H., Koh Y.H., Kim H.B., Hong E.K., Kim C.M., Park J.W. Better survival of patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in South Korea: Changes in 16-years cohorts. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265668. doi: 10.1371/journal.pone.0265668

10. Alqahtani S.A., Colombo M. Treatment for viral hepatitis as secondary prevention for hepatocellular carcinoma. *Cells*. 2021;10(11):3091. doi: 10.3390/cells10113091

11. Toy M., Hutton D., Harris A.M., Nelson N., Salomon J.A., So S. Cost-effectiveness of 1-time universal screening for chronic hepatitis B infection in adults in the United States. *Clin. Infect. Dis.* 2022;74(2):210–217. doi: 10.1093/cid/ciab405

12. Easterbrook P.J., Luhmann N., Bajis S., Min M.S., Newman M., Lesi O., Doherty M.C. WHO 2024 hepatitis B guidelines: an opportunity to transform care. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2024;9(6):493–495. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00089-X

13. Lee C.H., Choi G.H., Choi H.Y., Han S., Jang E.S., Chon Y.E., Chang Y., Kim K.A., Kim D.Y., Yim H.J., ... Kim I.H. Core indicators related to the elimination of hepatitis B and C virus infection in South Korea: A nationwide study. *Clin. Mol. Hepatol.* 2023;29(3):779–793. doi: 10.3350/cmh.2023.0110

14. Smalls D.J., Kiger R.E., Norris L.B., Bennett C.L., Love B.L. Hepatitis B virus reactivation: Risk factors and current management strategies. *Phar-*

*macotherapy*. 2019;39(12):1190–1203. doi: 10.1002/phar.2340

15. Messina J., Humphreys I., Flaxman A., Brown A., Cooke G., Pybus O., Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87. doi: 10.1002/hep.27259

16. Cui F., Blach S., Manzenigo Mingiedi C., Gonzalez M.A., Sabry Alaama A., Mozalevskis A., Séguy N., Rewari B.B., Chan P.L., Le L.V., ... Low-Beer D. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2023;8(4):332–342. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7

17. Abu-Freha N., Mathew Jacob B., Elhoashla A., Afawi Z., Abu-Hammad T., Elsana F., Paz S., Etzion O. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy. *Eur. J. Gen. Pract.* 2022;28(1):102–108. doi: 10.1080/13814788.2022.2056161

18. D'souza S., Lau K.C., Coffin C.S., Patel T.R. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2020;26(38):5759–5783. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759

19. Михайлов А.О., Попов А.Ф., Иванис В.А., Хамуева Е.В., Ивановна Н.С., Симакова А.И. Окислительные и нитрозативные повреждения ДНК в патогенезе фиброза печени при хронических вирусных гепатитах. *Тихоокеан. мед. ж.* 2018;(4):63–70. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.63-70

Mikhaylov A.O., Popov A.F., Ivanis V.A., Khamueva E.V., Ivanova N.S., Simakova A.I. Oxidative and nitrosative DNA damage in the pathogenesis of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2018;(4):63–70. [In Russian]. doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.63-70

20. Hyun M.H., Kim J.H., Jang J.W., Song J.E., Song D.S., Lee H.W., Cho Y.Y., Kim G.A., Yoon E.L., Sinn D.H., Kim S.S., Yim S.Y., Yang H., ... An J. Risk of hepatitis C virus transmission through acupuncture: A systematic review and meta-analysis. *Korean J. Gastroenterol.* 2023;82(3):127–136. doi: 10.4166/kjg.2023.060

21. Shin H.R., Kim J.Y., Kim J.I., Lee D.H., Yoo K.Y., Lee D.S., Franceschi S. Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: the role of acupuncture. *Br. J. Cancer*. 2002;87(3):314–318. doi: 10.1038/sj.bjc.6600436

22. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М., 2020. 252 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Eds. A.D. Kaprina, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow, 2020. 252 p. [In Russian].

23. Михайлова Ю.В., Стерликов С.А., Громов А.В. Смертность от вирусных гепатитов в

- Российской Федерации (аналитический обзор). *Актуальные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022;(1):414–436. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437
- Mikhaylova Yu.V., Sterlikov S.A., Gromov A.V. Mortality from viral hepatitis in the Russian Federation (analytical review). *Aktual'nye problemy zdoravookhraneniya i meditsinskoj statistiki = Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2022;(1):414–436. [In Russian]. doi: 10.24412/2312-2935-2022-1-414-437
24. Caines A., Selim R., Salgia R. The changing global epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2020;24(4):535–547. doi: 10.1016/j.cld.2020.06.001
25. Zhang X., Guan L., Tian H., Zeng Z., Chen J., Huang D., Sun J., Guo J., Cui H., Li Y. Risk factors and prevention of viral hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Front. Oncol.* 2021;11:686962. doi: 10.3389/fonc.2021.686962
26. Lee H.S. Viral hepatitis in Korea: past, present, and future. *Euroasian J. Hepatogastroenterol.* 2016;6(1):62–64. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1170
27. Flavin B. Nonalcoholic steatohepatitis/metabolic dysfunction-associated steatohepatitis emerging market: Preparing managed care for early intervention, equitable access, and integrating the patient perspective. *J. Manag. Care Spec. Pharm.* 2024;30(9-a Suppl):S1–S13. doi: 10.18553/jmcp.2024.30.9-a.s1
28. Victor Jeyaraj S.V., Mei J.L., Khang W.G., Yen L.L., Siok Y.C., Long C.M. Aflatoxin tests in herbal products and its quantification: Latest updates. *Front. Nutr.* 2022;9:956077. doi: 10.3389/fnut.2022.956077
29. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv. Cancer Res.* 2021;149:1–61. doi: 10.1016/bs.acr.2020.10.001
30. Ok H.E., Kim H.J., Shim W.B., Lee H., Bae D.H., Chung D.H., Chun H.S. Natural occurrence of aflatoxin B1 in marketed foods and risk estimates of dietary exposure in Koreans. *J. Food Prot.* 2007;70(12):2824–2828. doi: 10.4315/0362-028x-70.12.2824
31. Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Moriyama M., Omata M. Molecular mechanisms driving progression of liver cirrhosis towards hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C infections: A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(6):1358. doi: 10.3390/ijms20061358
32. Sebastiani G., Gkouvatso K., Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J. Gastroenterol.* 2014;20(32):11033–11053. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033
33. Dhar D., Baglieri J., Kisseleva T., Brenner D.A. Mechanisms of liver fibrosis and its role in liver cancer. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2020;245(2):96–108. doi: 10.1177/1535370219898141
34. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):35–50. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.014
35. Alshuwaykh O., Kwo P.Y. Current and future strategies for the treatment of chronic hepatitis C. *Clin. Mol. Hepatol.* 2021;27(2):246–256. doi: 10.3350/cmh.2020.0230
36. Santander Ballestín S., Gómez Martín D., Lórente Pérez S., Luesma Bartolomé M.J. Hepatitis C: A pharmacological therapeutic update. *J. Clin. Med.* 2021;10(8):1568. doi: 10.3390/jcm10081568
37. Zhang X. Direct anti-HCV agents. *Acta Pharm. Sin. B.* 2016;6(1):26–31. doi: 10.1016/j.apsb.2015.09.008
38. Alqahtani S.A., Colombo M. Treatment for viral hepatitis as secondary prevention for hepatocellular carcinoma. *Cells*. 2021;10(11):3091. doi: 10.3390/cells10113091
39. Schlaak J.F. Current therapy of chronic viral hepatitis B, C and D. *J. Pers. Med.* 2023;13(6):964.
40. Higuera-de la Tijera F., Servín-Caamaño A., Servín-Abad L. Progress and challenges in the comprehensive management of chronic viral hepatitis: Key ways to achieve the elimination. *World J. Gastroenterol.* 2021;27(26):4004–4017. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4004
41. Weledji E.P., Enow Orock G., Ngowe M.N., Nsagha D.S. How grim is hepatocellular carcinoma? *Ann. Med. Surg. (Lond)*. 2014;3(3):71–76. doi: 10.1016/j.amsu.2014.06.006
42. Waheed Y., Siddiq M., Jamil Z., Najmi M.H. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. *World J. Gastroenterol.* 2018;24(44):4959–4961. doi: 10.3748/wjg.v24.i44.4959
43. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv. Cancer Res.* 2021;149:1–61. doi: 10.1016/bs.acr.2020.10.001
44. Moris D., Ronnekleiv-Kelly S., Rahneimai-Azar A.A., Felekouras E., Dillhoff M., Schmidt C., Pawlik T.M. Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *J. Gastrointest. Surg.* 2017;21(6):1076–1085. doi: 10.1007/s11605-017-3397-y
45. Shukla P.J., Barreto S.G. Surgery for malignant liver tumors. *J. Cancer Res. Ther.* 2009;5(3):154–160. doi: 10.4103/0973-1482.57119
46. Uemoto Y., Fujikawa T., Kawamoto Y., Kajiwara M. Novel hemostatic technique during laparoscopic liver parenchymal transection: saline-linked electrocautery combined with wet oxidized cellulose (SLiC-WOC) method. *Cureus*. 2022;14(7):e27431. doi: 10.7759/cureus.27431
47. Shiina S., Sato K., Tateishi R., Shimizu M., Ohama H., Hatanaka T., Takawa M., Nagamatsu H., Imai Y. Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: comparison of various ablation techniques and surgery. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018;2018:4756147. doi: 10.1155/2018/4756147

48. Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Galle P.R., Ducreux M., Kim T.Y., Kudo M., Breder V., Merle P., Kaseb A.O., ... Cheng A.L. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(20):1894–1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745
49. Bruix J., Raoul J., Sherman M., Mazzaferro V., Bolondi L., Craxi A., Galle P., Santoro A., Beaugrand M., Sangiovanni A., ... Llovet J. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Subanalyses of a phase III trial. *J. Hepatol.* 2012;57(4):821–829. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.014
50. Kudo M., Finn R., Qin S., Han K., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J., Han G., Jassem J., ... Cheng A. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163–1173. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
51. Zhao M., Pan X., Yin Y., Hu H., Wei J., Bai Z., Tang W. Cost-effectiveness analysis of five systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma in China: an economic evaluation based on network meta-analysis. *Front. Public Health.* 2022;10:869960. doi: 10.3389/fpubh.2022.869960
52. Chiang C.L., Chan S.K., Lee S.F., Wong I.O., Choi H.C. Cost-effectiveness of pembrolizumab as a second-line therapy for hepatocellular carcinoma. *JAMA Netw. Open.* 2021;4(1):e2033761. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.33761
53. Mohammadnezhad G., Noqani H., Rostamian P., Sattarpour M., Arabloo J. Lenvatinib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of economic evaluations. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2023;79(7):885–895. doi: 10.1007/s00228-023-03502-7
54. Gong H., Ong S.C., Li F., Shen Y., Weng Z., Zhao K., Jiang Z., Wang M. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors as a first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Health Econ. Rev.* 2024;14(1):48. doi: 10.1186/s13561-024-00526-2
55. Wang X., You S.H., Lien K.W., Ling M.P. Using disease-burden method to evaluate the strategies for reduction of aflatoxin exposure in peanuts. *Toxicol. Lett.* 2019;314:75–81. doi: 10.1016/j.toxlet.2019.07.006
56. Demirtas C.O., Brunetto M.R. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Is it time to personalize it? *World J. Gastroenterol.* 2021;27(33):5536–5554. doi: 10.3748/wjg.v27.i33.5536

#### Сведения об авторах:

**Власова Надежда Андреевна**, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru  
**Апанасевич Владимир Иосифович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-0808-5283, e-mail: oncolog2222@mail.ru  
**Елисеева Екатерина Валерьевна**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-6126-1253, e-mail: yeliseeff23@gmail.ru  
**Старцев Сергей Станиславович**, ORCID: 0009-0003-0749-0778, e-mail: sakhstar2010@mail.ru

#### Information about authors:

**Nadezhda A. Vlasova**, ORCID: 0009-0001-9072-1842, e-mail: vlasovanad@list.ru  
**Vladimir I. Apanasevich**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-0808-5283, e-mail: oncolog2222@mail.ru  
**Ekaterina V. Eliseeva**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-6126-1253, e-mail: yeliseeff23@gmail.ru  
**Sergei S. Startsev**, ORCID: 0009-0003-0749-0778, e-mail: sakhstar2010@mail.ru

Поступила в редакцию 23.06.2024  
После доработки 08.12.2024  
Принята к публикации 18.12.2024

Received 23.06.2024  
Revision received 08.12.2024  
Accepted 18.12.2024