

Частота развития злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени и влияние развития гепатоцеллюлярного рака на общую выживаемость пациентов с циррозом печени

В. В. Петкау^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Е. Н. Бессонова^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, bess.elena@bk.ru

В. В. Бредер⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbredner@yandex.ru

М. А. Анашкина³, <https://orcid.org/0009-0009-2884-5447>, anashkina.gastro.ekb@gmail.com

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185

⁴ Онкологическое отделение лекарственных методов лечения (химиотерапии) № 17 Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

Резюме

Цель работы. Изучить частоту развития злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени в зависимости от его стадии и основного этиологического фактора. Выявить влияние развития гепатоцеллюлярного рака на общую выживаемость больных с циррозом печени.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование при участии 994 больных циррозом печени, наблюдавшихся в Свердловском областном гепатологическом центре в период с 2015 по 2020 г.

Результаты. Летальные исходы зафиксированы у 438 из 994 больных (44,0%). Злокачественные новообразования выявлены у 125 человек (12,6%). Частота развития гепатоцеллюлярного рака зависела как от стадии цирроза печени, так и от преобладающей этиологии. Вероятность гепатоцеллюлярного рака у больных циррозом печени класса А по классификации Чайлда – Пью составила 6,3% в год, В – 7,3%, С – 5,9%, у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии – 8,4%, алкогольной этиологии – 4,5%, с неалкогольной жировой болезнью печени – 3,8% в год. Дополнительные факторы риска, достоверно повышающие частоту развития гепатоцеллюлярного рака: содержание альфа-фетопротеина ≥ 100 МЕ/мл ($p < 0,0001$), мужской пол ($p < 0,001$), возраст от 65 лет и старше ($p = 0,006$). Статистически незначимое влияние оказывали избыточная масса тела ($p = 0,056$), сахарный диабет ($p = 0,390$), артериальная гипертензия ($p = 0,506$). Наличие злокачественного новообразования печени сокращает продолжительность жизни при ее циррозе ($p = 0,001$). Медиана общей выживаемости при циррозе печени класса А по классификации Чайлда – Пью без гепатоцеллюлярного рака не достигнута, а при выявлении гепатоцеллюлярного рака составляет 81,7 месяца ($p < 0,0001$). При циррозе печени класса В медиана общей выживаемости снижается с 65,7 до 37,4 месяца ($p = 0,02$), а при классе С – практически не меняется: 22,8 и 21,0 месяца ($p = 0,446$).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности скрининговых программ в отношении раннего выявления гепатоцеллюлярного рака у пациентов с циррозом печени классов А и В вне зависимости от основной этиологии.

Ключевые слова: цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, общая выживаемость, факторы риска гепатоцеллюлярного рака.

Для цитирования: Петкау В. В., Бессонова Е. Н., Бредер В. В., Анашкина М. А. Частота развития злокачественных новообразований у пациентов с циррозом печени и влияние развития гепатоцеллюлярного рака на общую выживаемость пациентов с циррозом печени. Лечащий Врач. 2024; 2 (27): 25-30. <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.005>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

The incidence of malignant tumors in patients with liver cirrhosis and the impact of the development of hepatocellular carcinoma on the overall survival of patients with cirrhosis

Vladislav V. Petkau^{1, 2}, <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>, vpetkau@yandex.ru

Elena N. Bessonova^{2, 3}, <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>, bess.elena@bk.ru

Valeriy V. Breder⁴, <https://orcid.org/0000-0002-6244-4294>, vbreder@yandex.ru

Maria A. Anashkina³, <https://orcid.org/0009-0009-2884-5447>, anashkina.gastro.ekb@gmail.com

¹ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva str., Yekaterinburg, 620036, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 620028, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 3

³ State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 620102, Russia, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185

⁴ Oncological Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 17 of the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse, 24

Abstract

Objective. To study the incidence of malignant tumors in liver cirrhosis patients with depending on the stage of liver cirrhosis and main etiological factor, to reveal the influence of hepatocellular carcinoma development on the overall survival of liver cirrhosis patients.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted, including 994 patients with liver cirrhosis observed in the Sverdlovsk Regional Hepatological Center in 2015–2020.

Results. Lethal outcomes were recorded in 438 patients (44.0%). Malignant tumors were detected in 125 people (12.6%). The incidence of hepatocellular carcinoma depends both on the stage of liver cirrhosis and on the etiology. The probability of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis Child-Pugh A was 6.3% per year, B – 7.3%, C – 5.9%, in patients with cirrhosis of viral etiology – 8.4%, alcoholic etiology – 4.5%, NAFLD – 3.8%. Additional risk factors that significantly increased the incidence of hepatocellular carcinoma were the level of AFP ≥ 100 IU/ml ($p < 0.0001$), male gender ($p < 0.001$), age ≥ 65 years ($p = 0.006$). Overweight ($p = 0.056$), diabetes mellitus ($p = 0.390$), arterial hypertension ($p = 0.506$) had a statistically insignificant effect. The presence of hepatocellular carcinoma reduced life expectancy in liver cirrhosis patients ($p = 0.001$). The median OS for Child-Pugh A cirrhosis without hepatocellular carcinoma was not reached, and with hepatocellular carcinoma is 81.7 months ($p < 0.0001$). With class B cirrhosis, the median OS decreases from 65.7 to 37.4 months ($p = 0.02$), and with C it does not change: 22.8 and 21.0 months ($p = 0.446$).

Conclusion. The data confirm the advisability of screening for the early hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis patients with class A and B, regardless of underlying etiology.

Keywords: liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, overall survival, risk factors of hepatocellular carcinoma.

For citation: Petkau V. V., Bessonova E. N., Breder V. V., Anashkina M. A. The incidence of malignant tumors in patients with liver cirrhosis and the impact of the development of hepatocellular carcinoma on the overall survival of patients with cirrhosis. Lechaschi Vrach. 2024; 2 (27): 25–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2024.27.2.005>

Conflict of interests. Not declared.

Цирроз печени (ЦП) – это финал большинства хронических заболеваний печени. В начальных стадиях ЦП компенсирован и не проявляется клинически, а выявляется случайно при обследовании по поводу других причин. Этим объясняется недооценка распространенности данной патологии и более высокие темпы прироста заболеваемости декомпенсированным ЦП по сравнению с компенсированным. Так, если в 1990 г. было зарегистрировано 65,9 млн больных компенсированным ЦП, то в 2017 г. – 112, из которых 66,1 млн случаев пришлось на мужчин и 46,3 – на женщин. Прирост за 17 лет составил 70%. Декомпенсированный цирроз за то же время увеличился с 5,2 млн до 10,6 (прирост – 98%) [1].

Параллельно с заболеваемостью растет и летальность от ЦП. В 1990 г. ЦП послужил основной причиной смерти 898 990 больных, а в 2017 г. – 1 322 870 (прирост – 47,15%). При этом показатель, стандартизованный по полу и возрасту, увеличился с 16,66 до 17,31 случая на 100 000 населения, то есть на 3,9%. Изменения заболеваемости и смертности различаются не только по географии, но и по основным этиологическим факторам. Растут стандартизованные показатели смертности от ЦП на фоне вирусного гепатита С, злоупотребления алкоголем и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и, наоборот, снижаются у больных вирусным гепатитом В [2].

ЦП ограничивает продолжительность жизни пациентов в разной степени в зависимости от функционального

состояния печени. Одной из общепринятых прогностических систем является шкала оценки тяжести ЦП Чайлда – Түркотта – Пью, согласно которой выделяют три класса ЦП – А, В и С, которым соответствует пятилетняя общая выживаемость (ОВ) 90%, 80% и 1%. Однако в данной классификации не учитывается наличие или отсутствие злокачественного новообразования (ЗНО) [3].

Основными причинами летальных исходов являются осложнения ЦП:

- инфекционные процессы вследствие цирроз-ассоциированного иммунодефицита [4];
- кровотечения и тромбозы как следствие коагулопатии [5];
- кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в результате портальной гипертензии [6];

- печеночная энцефалопатия [7];
- гепаторенальный синдром;
- формирование полиорганной недостаточности [8];

• исход ЦП в гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Частота выявления ГЦР при ЦП – от 1% до 8% в год [9]. Прогноз при этом определяется стадией онкологического заболевания и функциональным состоянием печени. Наличие распространенного ГЦР также ограничивает применение радикального метода лечения ЦП – трансплантации печени.

В России существует федеральный регистр пациентов с вирусными гепатитами, но отсутствует регистр больных ЦП, что затрудняет реальную оценку эпидемиологической ситуации. В отечественной литературе вопрос продолжительности жизни пациентов с ЦП освещен скучно и чаще затрагивает конкретные клинические ситуации, а не популяционный уровень [10, 11]. Еще меньше информации можно найти о причинах летальных исходов при ЦП и о влиянии развития ГЦР на ОВ, хотя данные показатели влияют на обоснование целесообразности проведения скрининга в конкретных группах больных, необходимый охват скринингом и планирование затрат для его реализации [12].

Целью данного исследования было изучить частоту развития ЗНО у пациентов с ЦП в зависимости от стадии и основного этиологического фактора, выявить влияние развития ГЦР на ОВ больных с ЦП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено проспективное наблюдательное исследование, в которое включались все пациенты с ЦП, получавшие лечение в Областном гепатологическом

Таблица 2. ЗНО, выявленные в процессе наблюдения за пациентами с ЦП [таблица составлена авторами] / Malignant neoplasms detected during the observation of liver cirrhosis patients [table compiled by the authors]

Вид ЗНО	Абсолютное число	%
ЗНО печени (C22)	65	52,0
ЗНО поджелудочной железы (C25)	9	7,2
ЗНО молочной железы (C50)	8	6,4
ЗНО почки (C64)	7	5,6
Лимфопролиферативные заболевания (C81-C96)	7	5,6
ЗНО кожи (C44)	5	4,0
ЗНО желудка (C16)	5	4,0
ЗНО прямой кишки (C20)	4	3,2
ЗНО яичников (C56)	3	2,4
ЗНО щитовидной железы (C73)	2	1,6
ЗНО тела матки (C54)	2	1,6
ЗНО легкого (C34)	2	1,6
ЗНО ободочной кишки (C18)	2	1,6
ЗНО ректосигмоидного соединения (C19)	1	0,8
ЗНО двенадцатиперстной кишки (C17)	1	0,8
Меланома (C43)	1	0,8
ЗНО брюшины (C48)	1	0,8
Итого	125	100,0

центре на базе ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (СОКБ № 1) в период с 2015 по 2020 г. Проведена оценка ОВ, вероятности умереть в течение года, структуры причин летальности, вероятности развития ЗНО и ГЦР, влияния развития ГЦР на ОВ при различных стадиях ЦП. Всего таких больных было 994 – 450 мужчин (45,3%) и 544 женщины (54,7%). Средний возраст – 50,7 года. Характеристика больных ЦП в исследовании представлена в табл. 1.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась

в программных продуктах Statistica 10, Microsoft Excel с расчетом среднестатистических показателей (средние и медианные значения, стандартная ошибка выборки, стандартное отклонение и др.). Оценка достоверности межгрупповых различий осуществлялась по результатам расчета непараметрического критерия Манна – Уитни для несвязанных выборок. Вычислялся уровень статистической значимости *p*, который сравнивали с пороговым уровнем значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Летальные исходы зафиксированы у 438 из 994 больных (44,0%). ЗНО выявлены у 125 человек (12,6%). В процессе наблюдения ГЦР выявлен у 65 пациентов. Вероятность заболеть первичным раком печени составила 6,5% в год. Среди иных ЗНО, диагностированных у пациентов помимо ГЦР, установлены: ЗНО молочной железы, ЗНО поджелудочной железы, колоректальный рак и другие (табл. 2).

Частота развития ГЦР зависела как от стадии ЦП, так и от преобладающей этиологии. При ЦП класса А по классификации Чайлда – Пью первичные ЗНО печени развились у 23 больных (вероятность – 6,3% в год), при В – у 27 (7,3% в год), при С – у 15 (5,9% в год). Из числа пациентов с ЦП вирусной этиологии ГЦР выявлен у 47 больных (8,4% в год), алкогольной этиоло-

Таблица 1. Характеристика пациентов с ЦП в зависимости от этиологии [таблица составлена авторами] / Characteristics of liver cirrhosis patients depending on the etiology [table compiled by the authors]

	Вирусная этиология	Алкоголь	НАЖБ	Иное	Итого
Всего	557	198	157	82	994
Мужчины	305 54,8%	86 43,4%	32 20,4%	27 32,9%	450 45,3%
Женщины	252 45,2%	112 56,6%	125 79,6%	55 67,1%	544 54,7%
Средний возраст, лет	49,8	51,1	54,3	48,8	50,7
Чайлд – Пью, А	214 38,4%	50 25,3%	74 47,1%	30 36,6%	368 37,0%
Чайлд – Пью, В	217 39,0%	69 34,8%	54 34,4%	30 36,6%	370 37,2%
Чайлд – Пью, С	126 22,6%	79 26,8%	29 18,5%	22 26,8%	256 25,8%

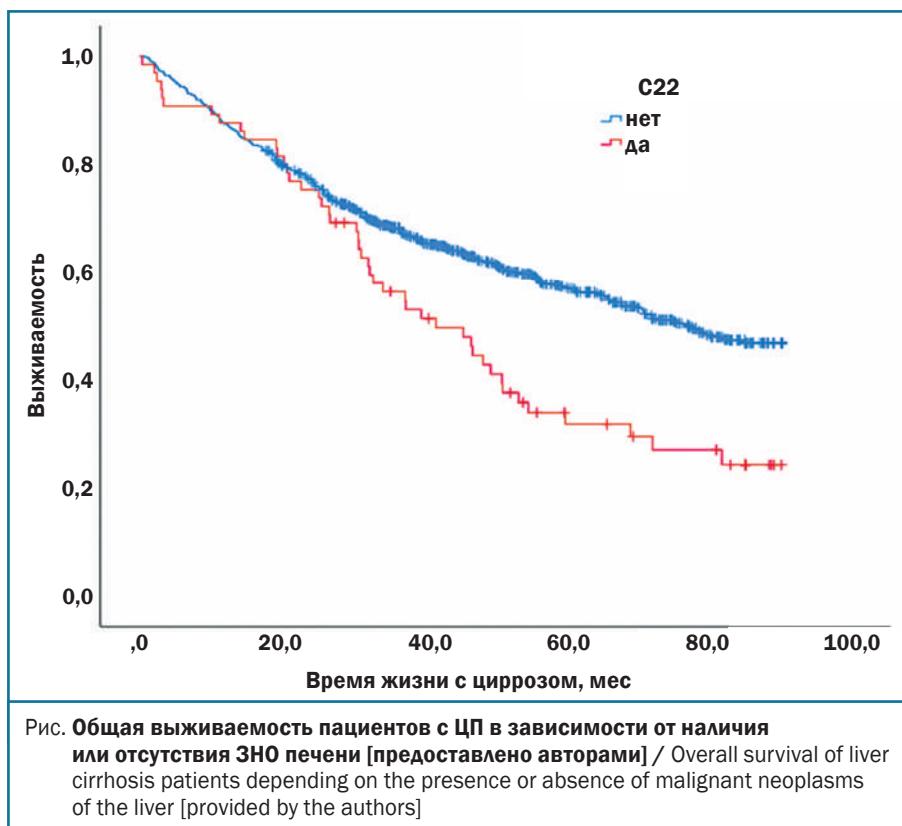


Рис. Общая выживаемость пациентов с ЦП в зависимости от наличия или отсутствия ЗНО печени [предоставлено авторами] / Overall survival of liver cirrhosis patients depending on the presence or absence of malignant neoplasms of the liver [provided by the authors]

гии – у 9 (4,5% в год), на фоне НАЖБП – у 3 (3,8% в год).

Анализ влияния иных факторов риска показал, что статистически значимы такие параметры, как превышение альфа-фетопротеином (АФП) показателя 100 МЕ/мл (частота выявления ЗНО печени составила 53,6% в год при $p < 0,0001$), мужской пол (частота выявления ЗНО печени – 4,3% в год при $p < 0,001$) и возраст от 65 лет и старше (частота выявления ЗНО печени – 16,0% в год при $p = 0,006$). При этом статистическая значимость избыточной массы тела, сахарного диабета или артериальной гипертензии в качестве факторов риска развития ЗНО печени в исследуемой когорте пациентов не была обнаружена (показатели p для этих факторов составили 0,056, 0,390 и 0,506 соответственно).

При оценке причин летальности наиболее сложными для интерпретации были случаи сочетания ЦП и ГЦР. ЗНО печени выступали в качестве основной причины в случае распространенного процесса (III и IV стадии по системе TNM) и были зафиксированы у 45 пациентов (10,3% в структуре летальности), другие ЗНО – у 33 пациентов (7,5%). Однако оценить реальное влияние развития ГЦР на ОВ можно при сравнении двух групп больных ЦП: с ГЦР и без ГЦР. Влияние ЗНО

печени на ОВ пациентов с ЦП отражено на рисунке.

Развитие ЗНО печени статистически значимо сокращает продолжительность жизни при ЦП ($p = 0,001$). При этом влияние зависит от класса ЦП. Так, медиана ОВ при ЦП класса А по классификации Чайлда – Пью без ГЦР не достигнута, а при выявлении ГЦР составляет 81,7 месяца ($p < 0,0001$). При ЦП класса В медиана ОВ снижается с 65,7 до 37,4 месяца ($p = 0,02$), а при С – практически не меняется: 22,8 и 21,0 месяца ($p = 0,446$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Заболеваемость ЗНО в целом в группе пациентов с ЦП составила 3018,1 слу-

чая на 100 000 больных ЦП, что в 7,3 раза больше, чем областной показатель (416,1 случая на 100 000 населения) [13]. При работе с данной группой пациентов должна быть максимальная онкологическая настороженность в отношении не только ГЦР, но и ЗНО любых других локализаций. В отношении же рака печени целесообразность скрининговых программ не вызывает сомнений [14, 15]. Доказательная база основывается на ретроспективных исследованиях выживаемости пациентов с ГЦР, которые были включены в скрининг, в сравнении с пациентами вне скрининговых программ. Имеется подтверждение роста ОВ пациентов по мере увеличения их охвата скринингом, поскольку при активном наблюдении выше вероятность выявления злокачественного процесса на операбельной стадии [16].

Если углубиться в анализ экономических аспектов проведения скрининга на ГЦР, то можно обнаружить работы авторов, подтверждающие целесообразность скрининга при условии риска развития злокачественного процесса на уровне 0,8–1,5% за год. Причем наиболее привлекательными скрининговыми методиками называют ультразвуковое исследование (УЗИ) и анализ уровня АФП каждые полгода [17]. Обращает на себя внимание тот факт, что пороговый уровень риска развития ГЦР в 1,5% указывается лишь в одном первоисточнике 1996 г. [18], а ведь помимо этого показателя следует оценивать и вероятность смерти пациента от других причин. Поэтому показанное в нашем исследовании негативное влияние развития ГЦР на ОВ пациентов с ЦП говорит об обоснованности скрининга. При этом статистически значимое отличие получено на стадиях ЦП А и В по классификации Чайлда – Пью, не получено – на стадии С. Сокращение медианы ОВ (с 65,7 до 37,4 месяца) у больных ЦП класса В при развитии

Таблица 3. Медиана ОВ больных с ЦП без ГЦР и с ГЦР, месяцы (95% ДИ) [таблица составлена авторами] / Median OS in patients with LC with or without HCC, months (95% CI) [table compiled by the authors]

	Пациенты с ЦП и без ГЦР	Пациенты с ЦП и ГЦР	p
Все пациенты	77,1 (67,9-86,3)	41,6 (28,4-54,8)	$p = 0,001$
Класс А, Чайлд – Пью	н/д	81,7 (73,3-90,1)	$p < 0,0001$
Класс В, Чайлд – Пью	65,7 (57,1-74,2)	37,4 (18,5-56,3)	$p = 0,02$
Класс С, Чайлд – Пью	22,8 (18,2-27,4)	21,0 (16,8-25,3)	$p = 0,446$

ГЦР заставляет обсуждать целесообразность включения данной группы в активное наблюдение. Дополнительную актуальность этого шага подтверждают появляющиеся в клинических рекомендациях опции специализированного лечения ГЦР при сохранении функции печени на уровне класса В по классификации Чайлда – Пью [19].

Полученные в нашем исследовании данные о частоте развития ГЦР у пациентов с ЦП (6,5% в год) превышают рекомендованные минимальные пороговые значения для реализации скрининга, причем это отмечается во всех группах вне зависимости от этиологии. Наименьший результат (3,8% в год) получен в группе НАЖБП, но и это значение позволяет отнести данных больных к группе высокого риска, что полностью согласуется с рекомендациями экспертных сообществ [20]. Также стоит упомянуть, что средний возраст больных с НАЖБП был самым высоким – 54,3 года.

Показанное в нашем исследовании влияние факторов риска (уровень АФП ≥ 100 МЕ/мл, мужской пол и возраст старше 65 лет) полностью коррелирует с данными других авторов [21, 22]. Однако отличия в риске развития ГЦР у пациентов с ЦП с нормальной и избыточной массой тела в нашей работе не достигли необходимого уровня статистической достоверности. А в метаанализе, проведенном W. Sohn с соавт. в 2021 г., было показано повышение риска развития ГЦР у больных с ожирением (ОР = 1,69; 95% ДИ 1,50-1,90) [23]. Такая же ситуация у пациентов с сахарным диабетом. По данным литературы, риск развития ГЦР у больных с ЦП и сахарным диабетом в 2-3 раза выше [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с ЦП имеют высокий риск развития ЗНО, причем в наибольшей степени – первичных ЗНО печени (6,5% в год). Вероятность такого негативного события зависит от основного этиологического фактора, но при этом остается крайне высокой. Развитие ГЦР сокращает ОВ больных с ЦП класса А и В по шкале Чайлда – Пью. Именно в этой группе реализация скрининговых программ наиболее обоснована. Дополнительными факторами риска выступают уровень АФП, мужской пол и возраст старше 65 лет.

К сожалению, запротоколированная большинством экспертных сообществ необходимость активного наблюдения пациентов из групп риска по развитию ГЦР не находит своей практической реа-

лизации. Проведение настоящего исследования позволило увидеть реальные показатели частоты перехода ЦП в ГЦР и влияние этого процесса на продолжительность жизни больных в нашей популяции. Полученные данные могут быть использованы для обоснования организационных и финансовых мер по внедрению скрининговых программ. **ЛВ**

Соответствие нормам этики. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Ethical compliance. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Литература/References

1. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5 (3): 245-266. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30349-8](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30349-8). PMID: 31981519; PMCID: PMC7026710.
2. Ye F, Zhai M., Long J., et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. Front Public Health. 2022; 10: 909455. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.909455>. PMID: 36033800; PMCID: PMC9403789.
3. Pasqualetti P., Di Lauro G., Festuccia V., et al. Prognostic value of Pugh's modification of Child-Turcotte classification in patients with cirrhosis of the liver. Panminerva Med. 1992; 34 (2): 65-68. PMID: 1408330. Accessed February 1, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1408330/>.
4. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference. J Hepatol. 2014; 60 (6): 1310-1324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24530646.
5. O'Leary J. G., Greenberg C. S., Patton H. M., Caldwell S. H. AGA clinical practice update: coagulation in cirrhosis. Gastroenterology. 2019; 157 (1): 34-43.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.070>. PMID: 30986390.
6. Garcia-Tsao G., Abraldes J. G., Berzigotti A., Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. Hepatology. 2017; 65 (1): 310-335. <https://doi.org/10.1002/hep.28906>. PMID: 27786365.
7. Vilstrup H., Amadio P., Bajaj J., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014; 60 (2): 715-735. <https://doi.org/10.1002/hep.27210>. PMID: 25042402.
8. Wong F., Blendis L. New challenge of hepatorenal syndrome: prevention and treatment. Hepatology. 2001; 34 (6): 1242-1251. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.29200>. PMID: 11732014.
9. Asrani S. K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P. S. Burden of liver diseases in the world. J. Hepatol. 2019; 70 (1): 151-171. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014.
10. Аvezов С. А., Азимова С. М., Абдуллоев М. Х. Особенности течения и выживаемость больных циррозом печени с острой печеночной недостаточностью на фоне хронической печеночной недостаточности. Клиническая медицина. 2020; 98 (2): 137-141. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141. [Avezov S. A., Azimova S. M., Abdulloev M. H. The course and survival of patients with liver cirrhosis and acute liver failure on the background of chronic. Klinicheskaya meditsina. 2020; 98 (2): 137-141. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-2-137-141. (In Russ.)]
11. Дзидзава И. И., Котив Б. Н., Кашикян Д. П. и др. Отдаленные результаты хирургической коррекции портальной гипертензии и факторы риска для выживаемости у больных циррозом печени. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2010; 5 (4): 45-53. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otdalennye-rezulatyat-hirurgicheskoy-korrektssi-portalnoy-gipertenzii-i-faktory-riska-dlya-vyzhivaemosti-u-bolnyh-tsirrozom-pecheni>. [Dzidzava I. I., Kotiv B. N., Kashikin D. P., et al. Long-term results of portal hypertension surgical correction and survival risk factors for patients with liver cirrhosis. Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N. I. Pirogova. 2010; 5 (4): 45-53. Accessed February 1, 2023. (In Russ.)]
12. Jepsen P., West J. We need stronger evidence for (or against) hepatocellular carcinoma surveillance. J Hepatol. 2021; 74 (5): 1234-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.12.029>. PMID: 33465402.
13. Канрин В. В., Старинский А. О., Шахзадова А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf.

Гастроэнтерология. Гепатология

- [Kaprin V. V., Starinskii A. O., Shakhzadova A. D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P. A. Gertseva – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2021. (In Russ.)]
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69 (1): 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>. PMID: 29628281.
15. Heimbach J. K., Kulik L. M., Finn R. S., et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018; 67 (1): 358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>. PMID: 28130846.
16. Johnson P., Berhane S., Kagebayashi C., et al. Impact of disease stage and aetiology on survival in hepatocellular carcinoma: implications for surveillance. *Br J Cancer.* 2017; 116 (4): 441–447. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.422>. PMID: 28081537; PMCID: PMC5318967.
17. Ивашин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31 (6): 56–102. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>.
- [Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii. 2021; 31 (6): 56–102. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>. (In Russ.)]
18. Sarasin F. P., Giostra E., Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis. *Am J Med.* 1996; 101 (4): 422–434. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(96\)00197-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00197-0). PMID: 8873514.
19. Бредер В. В., Базин И. С., Балахнин П. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли. 2022; 12 (3S2-1): 467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>. (In Russ.)]
- [Breder V. V., Bazin I. S., Balakhnin P. V., et al. Practical recommendations for the drug treatment of patients with malignant tumors of the liver and biliary system. Zlokachestvennye opukholi. 2022; 12 (3S2-1): 467–529. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-467-529>. (In Russ.)]
20. Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашин В. Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022; 94 (2): 216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
- [Maevskaya M. V., Kotovskaya Y. V., Ivashkin V. T., et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2022; 94 (2): 216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>. (In Russ.)]
21. Tsuchiya N., Sawada Y., Endo I., et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (37): 10573–10583. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10573>. PMID: 26457017; PMCID: PMC4588079.
22. Rich N. E., Yopp A. C., Singal A. G., Murphy C. C. Hepatocellular Carcinoma Incidence Is Decreasing Among Younger Adults in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (1): 242–248.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.04.043>. Epub 2019 Apr 28. PMID: 31042582; PMCID: PMC6817412.
23. Sohn W., Lee H. W., Lee S., et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol.* 2021; 27 (1): 157–174. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0176>. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33238333; PMCID: PMC7820201.
24. Dyson J., Jaques B., Chatropadyhay D., et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014; 60(1):110–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.08.011> Epub 2013 Aug 23. PMID: 23978719.
- Сведения об авторах:**
- Петкай Владислав Владимирович, к.м.н.,** заместитель главного врача по лекарственной терапии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловский областной онкологический диспансер; 620036, Россия, Екатеринбург, ул. Соболева, 29; доцент кафедры онкологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; vpetkau@yandex.ru
- Бессонова Елена Николаевна, д.м.н.,** главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области, руководитель областного гепатологического центра, заведующая гастроэнтологическим отделением Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловская областная клиническая больница № 1; 620102, Россия, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185; доцент кафедры терапии ФПК и ПП Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3; bess.elena@bk.ru
- Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med),** leading researcher of oncology department of medication methods of treatment (chemotherapy) № 17 at the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse, 24; vbreder@yandex.ru
- Maria A. Anashkina, gastroenterologist of the Gastroenterology Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 620102, Russia, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185; anashkina.gastro.ekb@gmail.com**
- Information about the authors:**
- Vladislav V. Petkau, Cand. of Sci. (Med), Deputy Chief Physician for Drug Therapy of the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; 29 Soboleva str., Yekaterinburg, 620036, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 620028, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 3; vpetkau@yandex.ru**
- Elena N. Bessonova, Dr. of Sci. (Med), Head of the Regional Hepatology Center, chief freelance specialist gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk region, Head of the regional Hepatological Center, Head of the Gastroenterology Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 620102, Russia, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185; Associated Professor of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 620028, Russia, Yekaterinburg, Repina str., 3; bess.elena@bk.ru**
- Valeriy V. Breder, Dr. of Sci. (Med),** leading researcher of oncology department of medication methods of treatment (chemotherapy) № 17 at the Federal State Budgetary Institution N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation; 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe Shosse, 24; vbreder@yandex.ru
- Maria A. Anashkina, gastroenterologist of the Gastroenterology Department at the State Autonomous Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1; 620102, Russia, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185; anashkina.gastro.ekb@gmail.com**
- Поступила/Received 21.08.2023**
- Поступила после рецензирования/Revised 20.09.2023**
- Принята в печать/Accepted 25.09.2023**