

НАО Казахский Национальный медицинский университет  
имени С.Д. Асфендиярова

УДК: 616.36-006.6-036.22(574)

На правах рукописи

**СЕРІКҰЛЫ ЕРБОЛ**

**Эпидемиология печёночноклеточного рака в Казахстане**

8D10101 – Общественное здравоохранение

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты  
к.м.н., проф. А.Н. Нурбақыт  
д.м.н., проф. Б.Б. Баймаханов

Зарубежный консультант  
PhD, М.А. Канушина  
Прага, Чешская Республика

Республика Казахстан  
Алматы, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b>	4
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b>	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	7
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	9
<b>1 ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА</b>	14
1.1 Заболеваемость и распространённость печёночноклеточного рака в мире и в Казахстане	14
1.2 Диагностика печёночноклеточного рака	18
1.2.1 Лабораторные методы исследования	18
1.2.2 Инструментальные методы исследования	20
1.3 Факторы риска и патогенез печёночноклеточного рака	23
1.4 Скрининг печёночноклеточного рака для раннего выявления заболевания	33
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	37
2.1 Общая характеристика материалов и методов исследования	39
<b>3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН</b>	46
3.1 Анализ эпидемиологической ситуации печёночноклеточного рака в Республике Казахстан	46
3.2 Региональная, половозрастная и этническая характеристика по печёночноклеточному раку в Республике Казахстан	49
3.3 Анализ заболеваемости вирусными гепатитами в Республике Казахстан	55
3.4 Результаты лечения пациентов с печёночноклеточным раком в условиях ННЦХ им. А.Н. Сызганова	58
3.5 Анализ факторов риска у пациентов с ПКР	70
<b>4 РЕЗУЛЬТАТЫ АНКЕТИРОВАНИЯ ПО ОНЛАЙН ОПРОСУ</b>	74
4.1 Анализ опросника специалистов по печёночноклеточному раку	74
4.2 Анализ анкетирования пациентов с печёночноклеточным раком	79
<b>5 ПРОГНОЗНЫЕ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОМУ РАКУ В КАЗАХСТАНЕ</b>	96
<b>6 МОДЕЛЬ ПРОФИЛАКТИКИ И СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ОТ ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА В КАЗАХСТАНЕ</b>	103
6.1 Скрининговые программы по профилактике печёночноклеточного рака в мире и рекомендации для Казахстана	105
6.2 Экономическая эффективность профилактики и ранней диагностики печёночноклеточного рака	108
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	114
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	120
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	121
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А - Анкета для врачей</b>	140

<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б</b> - Анкета для пациентов	141
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ В</b> - Анкета для пациентов	144
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Г</b> – Акт внедрения	145

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

**Этические стандарты в медицинских исследованиях:** Хельсинская декларация и другие международные документы, регулирующие этические аспекты проведения клинических исследований. Она была разработана Всемирной медицинской ассоциацией (WMA) в 1964 году и пересматривалась несколько раз, с последней редакцией в 2013 году.

**Национальные законы и регуляции Республики Казахстан в области здравоохранения:** законодательные акты, регламентирующие медицинские исследования - Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 года № 360-VI «О здоровье народа и системе здравоохранения».

**Клинический протокол диагностики и лечения** гепатоцеллюлярной карциномы Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «14» декабря 2023 года Протокол №198

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В данной диссертации используются следующие термины:

• **Заболеваемость** — характеристика, отражающая способность индивидов или групп реализовывать свои потребности, а также взаимодействовать с окружающей средой, включая факторы здоровья.

• **Смертность** — демографический показатель, отражающий отношение числа умерших к общей численности населения за определённый период, чаще всего за год. Измеряется в промилле (‰) и выражает количество смертей на 1000 человек в год.

• **Качество медицинской помощи** — степень, до которой оказываемая медицинская помощь соответствует установленным стандартам, утверждённым уполномоченными органами, с учётом современных достижений медицины и технологий.

• **Качество жизни** — показатель, характеризующий общее благополучие людей и общества, включая физическое здоровье, семейные и образовательные аспекты, занятость, материальное благополучие, безопасность, свободу вероисповедания и экологическую среду. Этот термин охватывает широкий спектр контекстов, включая международное развитие, здравоохранение, политику и занятость.

• **Профилактика заболеваний** — это комплекс мер, направленных на предотвращение возникновения болезней, уменьшение вероятности их развития, снижение тяжести последствий и замедление их прогрессирования.

• **Система здравоохранения** — объединение государственных органов и организаций, которые обеспечивают защиту прав граждан в области охраны здоровья.

• **Организация здравоохранения** — совокупность мероприятий, направленных на координацию и управление процессами в сфере здравоохранения.

• **Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)** — это самый распространённый вид злокачественных опухолей печени, который развивается из гепатоцитов. ГЦК часто ассоциируется с хроническими заболеваниями печени, включая вирусные гепатиты В, С и D, алкогольную и неалкогольную жировую болезнь печени, а также с генетическими нарушениями, такими как болезнь Вильсона-Коновалова и дефицит альфа-1-антитрипсина.

• **Печёночноклеточный рак (ПКР)** — злокачественное новообразование печени, которое может быть первичным, формирующимся из её клеток, или вторичным, развивающимся в результате метастазов из других органов. Основная форма первичного рака печени — ГЦК, но также встречаются холангиокарцинома (рак желчных протоков), гепатобластома (редкий детский рак), ангиосаркома и гемангиоэндотелиома (опухоли сосудистой ткани). Вторичный рак возникает, когда опухолевые клетки из других органов (например, кишечника или желудка) метастазируют в печень.

• **Вирус гепатита В (HBV)** — ДНК-содержащий вирус, вызывающий инфекционное заболевание печени.

- **Вирус гепатита С (HCV)** – ДНК-содержащий вирус, вызывающий инфекционное заболевание печени.
- **Вирус гепатита D (HDV)** – РНК-содержащий вирус, который может инфицировать только в присутствии HBV, усугубляя течение гепатита В.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АФП	Альфа-фетопротейн
ВГВ, HBV	Вирусный гепатит В
ВГС, HCV	Вирусный гепатит С
ВГД, HDV	Вирус гепатита D
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГЦК	Гепатоцеллюлярная карцинома
ГЦР	Гепатоцеллюлярный рак
ДКП	дес-гамма-карбоксипротромбин
ИМТ	Индекс массы тела
ИС	Информационное согласие
ИФА	Иммуноферментный анализ
КТ	Компьютерная томография
ЛС	Лекарственные средства
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НАЖБП	Неалкогольная жировая болезнь печени
ННЦХ	Национальный научный центр хирургии
РП	Рак печени
РЦЭЗ	Республиканский центр электронного здравоохранения
РЧА	Радиочастотная абляция печени
СПИД	Синдром приобретенного иммунодефицита
США	Соединённые Штаты Америки
ТАХЕ, ТАСЕ	Трансартериальная химиоэмболизация
ТП	Трансплантация печени
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ХЦР	Холангиоцеллюлярный рак
ПКР	печёночноклеточный рак
ЦП	Цирроз печени
ЭРСБ	Электронный реестр стационарных больных
AASLD	Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
APASL	Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени
ALPPS	Ассоциативная перевязка перегородки печени и перевязка воротной вены при этапной гепатэктомии
BCLC	Клиника Барселоны рака печени
CEUS	Ультразвуковое исследование с контрастным усилением
CLIP	Итальянской программы по раку печени
EASL	Европейская ассоциация по изучению печени
EORTC	Анализ физической активности на основе короткого международного опросника
GLOBOCAN	Глобальная онкологическая обсерватория
HBA-MRI	Магнитно-резонансная томография с гепатобилиарным контрастным веществом
HBx	Ген вируса гепатита Вх

HBsAg	Антиген ВГВ
HBcAb	Антитело к гепатиту В
HKLC	Гонконгская клиника рака печени
ITA.LI.CA	Итальянская клиника рака печени
KLCA-NCC	Корейская ассоциация рака печени - Национальный онкологический центр
LI-RADS	Система отчетности и данных визуализации печени
MESIAH	Модель оценки выживаемости у амбулаторных пациентов с ГЦК
PIVKA-II	протеин, индуцируемый отсутствием витамина К или антагонистом-II

## ВВЕДЕНИЕ

Печёночноклеточный рак (ПКР) является самой распространённой формой первичного злокачественного новообразования печени [1]. Он занимает шестую позицию по частоте среди всех зарегистрированных случаев рака и составляет 95% от общего числа гепатоцеллюлярных, билиарных и мезодермальных опухолей человека. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) составляет около 85% всех злокачественных опухолей печени, тогда как холангиоцеллюлярный рак (ХЦР) встречается в 5–10% случаев [2].

ПКР в большинстве случаев (более 80%) развивается на фоне цирроза печени, а основными причинами цирроза являются вирусные гепатиты В и С. На долю вирусного гепатита В приходится около 50–55% случаев, а на гепатит С — примерно 25–30% [3].

Согласно данным GLOBOCAN за 2018 год, в мире зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев онкологических заболеваний и 9,6 миллиона смертей. Из общего числа зарегистрированных онкологических больных 841 080 были пациенты с ГЦР, что составило 4,7%, а смертность составила 781 631 случай (8,2%) от общего числа умерших [4]. Стоит отметить, что частота заболеваемости и смертности от ПКР у мужчин значительно выше, чем у женщин, и разница составляет примерно 2–3 раза [5].

ПКР остаётся одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем в Республике Казахстан. В период с 2013 по 2017 годы наблюдалось увеличение заболеваемости до 5,5 случаев на 100 тысяч населения, при этом уровень смертности остаётся высоким — ежегодно около 1000 человек умирают от этого заболевания. В 2017 году 82,3% пациентов с ПКР скончались в течение первого года после постановки диагноза, а пятилетняя выживаемость составила всего 23,7%.

По данным 2017 года, ПКР занимал одну из лидирующих позиций среди причин смертности от онкологических заболеваний, уступая лишь злокачественным новообразованиям лёгких, желудка, молочной железы, пищевода, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, гемобластомам и шейке матки, составив 4,2% всех случаев онкологической смертности. Для сравнения, в 2007 году этот показатель составлял 4,8%, а к 2017 году снизился до 3,3%.

В среднем смертность от ПКР уменьшалась на 0,84% в год за последнее десятилетие, а абсолютное число смертей снизилось на 8% в 2017 году по сравнению с 2007 годом. Однако пятилетняя выживаемость остаётся низкой, не превышая 18%, при этом вероятность послеоперационного рецидива достигает 50%. Анализ данных о заболеваемости и смертности от рака печени имеет ключевое значение для оценки эпидемиологической ситуации в Казахстане и разработки эффективных мер профилактики и диагностики ПКР [6].

Основными научными направлениями диссертации в данной области были исследования по совершенствованию организации медицинской помощи пациентам с печёночноклеточным раком и разработка эффективных методов

диагностики и лечения данного вида злокачественного новообразования. Тщательное изучение проблемы ПКР может способствовать улучшению прогноза и снижению смертности от данного заболевания.

**Цель исследования:** изучить эпидемиологические особенности печёночноклеточного рака в Казахстане и разработать мероприятия по профилактике, раннему выявлению и снижению смертности от ПКР.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить заболеваемость, включая половозрастные и региональные особенности, и смертность от печёночноклеточного рака в Казахстане за период 2012-2021 годы.

2. Оценить результаты лечения пациентов с печёночноклеточным раком, включая показатели выживаемости, частоту рецидивов и эффективность применяемых терапевтических подходов, а также установить связь этих результатов с факторами риска.

3. Оценить эффективность методов диагностики и лечения печёночноклеточного рака на основе данных медицинских учреждений Казахстана и результатов анкетирования медицинских специалистов.

4. Составить прогноз заболеваемости и смертности от печёночноклеточного рака в Казахстане до 2027 года с учётом половозрастных характеристик и региональных различий.

5. Разработать модель профилактики и снижения смертности от печёночноклеточного рака в Казахстане, учитывающую региональные факторы риска и направленную на улучшение выявляемости и диагностики заболевания.

#### **Научная новизна и значимость исследования**

Впервые в Республике Казахстан:

1. Проведен анализ заболеваемости и смертности от печёночноклеточного рака в Казахстане за период 2012-2021 гг., что позволило определить основные региональные, половые и возрастные особенности, влияющие на эпидемиологический профиль заболевания. Анализ заболеваемости и смертности от ПКР в Казахстане за 2012–2021 гг. выявил высокую заболеваемость в крупных городах (Астана, Алматы, Шымкент), значительное преобладание у мужчин и высокий риск у лиц старше 60 лет.

2. Проведен анализ диагностических и лечебных мероприятий по ПКР на основе анкетирования специалистов, что позволило определить ключевые направления для улучшения медицинской помощи и выявить актуальные проблемы в диагностике и лечении. Анкетирование специалистов определило ключевые направления улучшения унификация алгоритмов диагностики повышение квалификации врачей, доступность раннего скрининга и оптимизация маршрутизации пациентов.

3. Прогнозирование до 2027 года позволило разработать модель профилактики и снижения смертности от ПКР с учётом региональных факторов риска и демографических особенностей.

4. Разработана модель рекомендаций по совершенствованию профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и смертности от ПКР в Казахстане, что позволит систематизировать и

оптимизировать подходы к профилактике и лечению на уровне системы здравоохранения.

### **Практическая значимость полученных результатов**

1. Изучение международного опыта позволило внедрить передовые методики диагностики и лечения пациентов с ПКР, что может значительно улучшить результаты лечения и качество жизни больных.

2. Анализ динамики заболеваемости и смертности позволил определить региональные, половые и возрастные группы с наибольшим риском, а также адаптировать медицинские стратегии под актуальные тенденции.

3. Прогнозирование оценки по печёночноклеточному раку поможет определить будущие нагрузки на систему здравоохранения, обеспечив возможность своевременного распределения ресурсов, разработки профилактических мероприятий и эффективного планирования медицинских услуг для контроля заболевания.

4. Полученные новые научные данные обеспечат практические рекомендации для улучшения системы здравоохранения, включая оптимизацию диагностики, повышение доступности скрининговых программ и раннего лечения, а также снижение уровня заболеваемости, смертности и экономического бремени, связанного с печёночноклеточным раком в Казахстане.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Определены регионы Республики Казахстан с наибольшей заболеваемостью печёночноклеточным раком среди взрослого населения за период 2012–2021 гг., включая города Астана, Алматы и Шымкент, где отмечены устойчивые тенденции роста. Установлено, что возрастной пик заболеваемости приходится на мужчин старше 61 года и женщин старше 76 лет, при этом мужчины в 2–3 раза чаще страдают от ПКР. Эти данные могут служить основой для разработки региональных программ, направленных на снижение заболеваемости путём усиления профилактики и ранней диагностики.

2. Анализ стационарных пациентов с диагнозом ПКР, проведённый в ННЦХ им. А.Н. Сызганова, включал оценку данных о возрасте, поле, уровне альфа-фетопротеина, а также о применяемых методах лечения. Среди используемых подходов были трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция, резекция печени и трансплантация печени. Результаты исследования подчёркивают важность мультидисциплинарного подхода в лечении, отмечая значительное улучшение выживаемости и прогнозов у пациентов, перенесших трансплантацию печени, особенно при долгосрочном наблюдении. Анализ стационарных пациентов с ПКР в ННЦХ им. А.Н. Сызганова выявил, что пациенты, прошедшие трансплантацию печени, демонстрируют наиболее значительное улучшение выживаемости и долгосрочных прогнозов, особенно при наличии мультидисциплинарного подхода. Также отмечено, что применение методов лечения, таких как трансартериальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция и резекция печени, улучшает результаты лечения у пациентов с локализованным ПКР.

3. Проведён анализ ключевых проблем диагностики и лечения ПКР на

основе опроса специалистов. Выявлена необходимость унификации классификаций, используемых для постановки диагноза, поскольку разнообразие методов влияет на точность диагностики и выбор адекватного лечения. Полученные данные позволили предложить стандартизированные подходы к диагностике и лечению на основе международных рекомендаций.

4. Исследование данных по физической активности и качеству жизни пациентов, прошедших лечение от ПКР, показало, что восстановление физической активности после терапии напрямую связано с улучшением качества жизни. Также выявлены факторы, влияющие на эти показатели, включая возраст пациента, стадию заболевания, вид проведённого лечения и степень реабилитации. Результаты могут быть использованы для разработки программ индивидуальной реабилитации и мониторинга пациентов в посттерапевтическом периоде.

5. Составлен прогноз роста заболеваемости и смертности от ПКР в Казахстане до 2027 года на основе эпидемиологической модели Барояна О.В. и Рвачева Л.А. Прогноз показывает значительные различия по полу, возрасту и регионам. Наибольшему риску подвержены мужчины и лица старше 61 года, с ожидаемым уровнем заболеваемости до 260 случаев на 100 000 мужчин и 55 случаев на 100 000 человек среди пожилых старше 76 лет. Города Астана, Алматы и Шымкент имеют самые высокие показатели заболеваемости и смертности, что подчёркивает необходимость усиления профилактических программ, ранней диагностики, лечения и разработки региональных стратегий для контроля заболевания.

#### **Апробация работы**

Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на международных конгрессах, съезде и форуме:

- международный конгресс «Хирургия: вчера, сегодня, завтра» (Алматы, 2020);
- международный съезд «Актуальные вопросы хирургии и трансплантации» (Алматы, 2022);
- Всемирный конгресс World Congress of International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists (Анкара, Турция, 2022);
- международный форум «Asfen. Forum, новое поколение-2023» (Алматы, 2023).

#### **Публикация результатов исследований**

**Количество опубликованных статей по квартилям: Q2 (68%) – 1, Q4 (24%) – 1:**

Issamatov B.K., Zholdybay Zh.Zh., Tajibaev T.K., Serikuly E.S., Baimakhanov B.B., Medeubekov U.Sh., Sagatov I.Y. Feature analysis of computed tomographic signs of hepat ocellular carcinoma in multiphase studies The New Armenian Medical Journal Vol.16 (2022), No 1, p. Address for Correspondence: 23-28. DOI: [10.56936//18290825-2022.16.1-23](https://doi.org/10.56936//18290825-2022.16.1-23)

Yerbol Serikuly, Ardak Nurbakhyt, Shokan Kaniyev, Zhassulan Baimakhanov, Marina Kanushina, Maxat Doskhanov, Aidar Skakbayev, Daniyar Mukazhanov, Serik Tileuov, Abzal Ismatov, Zhambyl Ospan, Baglan Askeyev, Bolatbek

Baimakhanov. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma in Kazakhstan <https://doi.org/10.14744/ejmo.2024.73478>

### **Количество опубликованных статей КОКСНВО – 3:**

Erbol Serikuly, Dariga S. Smailova, Igor A. Ten, Bibigul S. Piyasova, Ardak Nurbakytkyzy, Zhasulan B. Baimakhanov, Aydar S. Skakbaev, Shokan A. Kaniev, Maksat O. Doskhanov, Manas A. Seisembaev, Bolatbek B. Baimakhanov. CLINICAL FEATURES OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. Science & Healthcare, 2022 (Vol.24)3. DOI: 10.34689/SH.2022.24.3.005.

Жанар Е. Намазбаева, Дарига С. Смаилова, Ербол Серикулы, Софья У. Умарова, Алмагуль А. Кауышева, Максут К. Кульжанов, Болатбек Б. Баймаханов, Ардак Н. Нурбакыткызы, Распространенность и факторы риска заболевания гепатобилиарной системы на примере гепатоцеллюлярной карциномы. Литературный обзор. Наука и Здравоохранение, 2022 3 (Т.24) DOI:10.34689/SH.2022.24.3.024.

А.Т. Аубакирова, Г.Б. Абдилова, А.Н. Нургалиева, Г.К. Абдигалиева, Е. Серикулы, А.Д. Байчалова. Роль онкомаркера pivka-ii при гепатоцеллюлярной карциноме: Обзор литературы. Онкология и радиология Казахстана № 4 (66) 2022. DOI:10.52532/2521-6414-2022-4-66-59-63.

Получен акт внедрения: 1. «Роль онкомаркера PIVKAII при гепатоцеллюлярной карциноме». 2023. АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова».

### **Внедрение результатов исследования**

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы «Роль онкомаркера PIVKAII при гепатоцеллюлярной карциноме» - АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н.Сызганова».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с общепринятыми стандартами и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, заключение и список использованной литературы. Библиографический список содержит 254 источник, из которых 95,48% представлены на английском языке, 4,07% — на русском, и 0,45% — на казахском. Объем диссертации составляет 145 страниц компьютерного текста, оформленного в соответствии с установленными требованиями. Работа включает 17 таблиц и 39 рисунка, которые визуальнo дополняют и иллюстрируют представленные данные.

# 1 ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА

## 1.1 Заболеваемость и распространённость печёночноклеточного рака в мире

Печёночноклеточный рак (ПКР) является наиболее распространённым видом первичного злокачественного новообразования печени, составляя около 70% всех случаев первичного рака печени. В глобальном масштабе он занимает шестое место среди самых часто встречающихся онкологических заболеваний [7–11]. У мужчин ПКР находится на пятой позиции среди всех типов рака, у женщин — на седьмой, а по показателям смертности он занимает второе место в мировых статистических данных [12–14]. ПКР чаще встречается у мужчин, средний возраст пациентов на момент постановки диагноза варьируется от 50 до 70 лет [15, 16]. Ежегодно в мире диагностируется более 500 000 новых случаев данного заболевания. Основными факторами риска развития ПКР являются цирроз печени, хронические вирусные гепатиты В и С, злоупотребление алкоголем, курение, неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет [17].

Африка и Азия по распространённости занимают 80% всех случаев ПКР, причем около 72,5% случаев приходится на Азиатский континент. Это связано, вероятно, с высоким уровнем инфекции вирусом гепатита В (HBV) и высоким уровнем воздействия специфического токсического органического соединения афлатоксина [18–20]. Ограниченный доступ к скринингу, вакцинации и своевременному лечению при HBV также играет важную роль [21,22]. При этом Восточная и Центральная Европа являются регионами с наивысшей распространённостью ПКР, связанной с алкоголем [23,24].

Хронические заболевания печени, вызванные вирусами гепатита В и С, являются основными факторами риска развития печёночноклеточного рака (ПКР). Профилактика и лечение хронических вирусных гепатитов рассматриваются как ключевые меры в предотвращении ПКР [25]. На вирус гепатита В приходится около 54% всех случаев рака печени в мире [26]. Хроническая инфекция ВГВ увеличивает относительный риск развития ПКР в 15–20 раз, и уровень смертности составляет примерно 30–50% от всех случаев хронической инфекции ВГВ [27,28]. Коинфекция хроническим гепатитом В и СПИД также повышают риск развития ПКР у ВИЧ-инфицированных пациентов [29,30].

Вирус гепатита С также играет значительную роль в развитии ПКР и связан примерно с 10–25% всех случаев данного вида рака по всему миру [31]. Хроническая инфекция ВГС связана с повышенным в 20–30 раз риском развития ПКР по сравнению с неинфицированными людьми, у 2,5% пациентов с хронической инфекцией ВГС возникает ПКР [32].

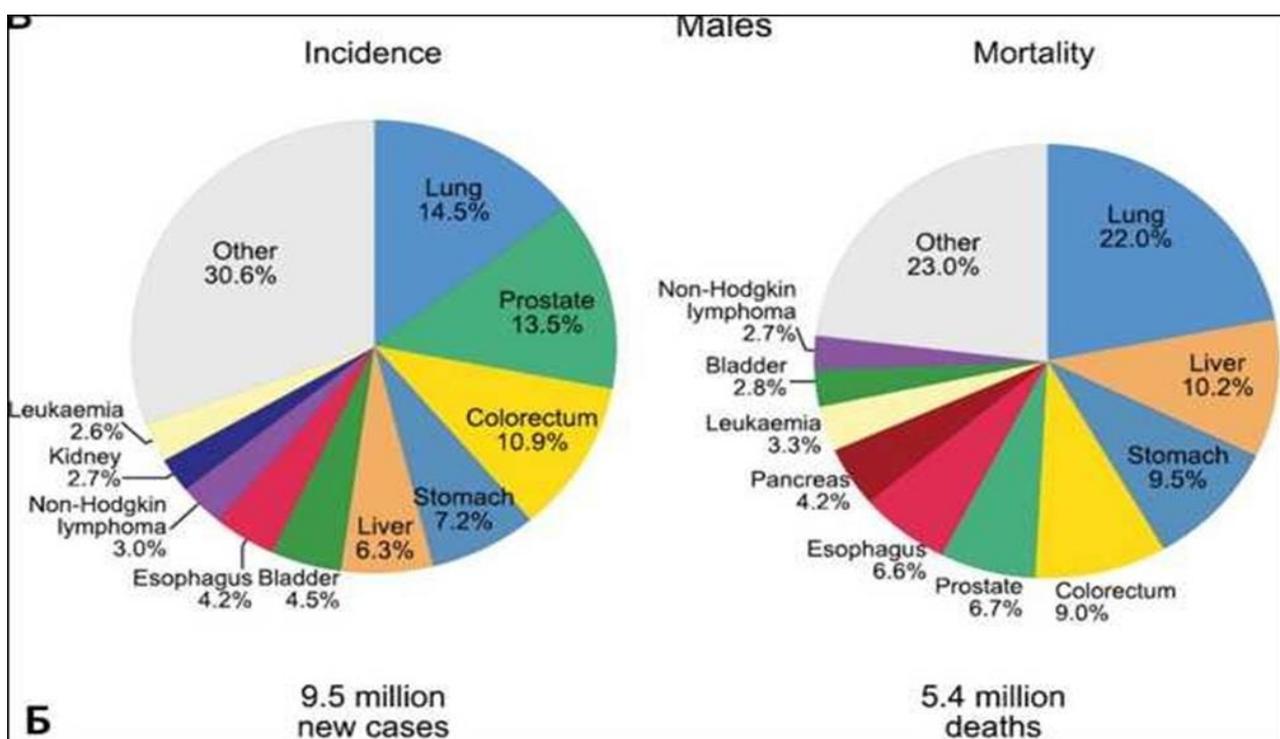
Третьей по распространённости причиной развития ПКР является цирроз, связанный с употреблением алкоголя. Алкогольное воздействие синергетически взаимодействует с гепатотропными вирусами, что увеличивает риск развития ПКР [33]. Считается, что около 10–16% случаев данного

заболевания в США связаны с употреблением алкоголя.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) постепенно становится одной из ведущих причин хронических заболеваний печени и, как следствие, значимым фактором риска развития печёночноклеточного рака (ПХК) [34]. Рост заболеваемости НАЖБП параллелен увеличению частоты ожирения, диабета и метаболического синдрома. Однако важно отметить, что пациенты с НАЖБП без цирроза печени не имеют повышенного риска развития ПХК [35].

Социально-экономический статус является важным фактором, и в пределах одной и той же страны существует неравенство между различными социальными классами [36]. В США, стране с многонациональным населением, частота ПХК была выше среди азиатов до 2012 года, когда испанцы опередили их. Частота ПХК в названных группах почти вдвое выше, чем у неиспанских белых. У испанцев, родившихся в США, более высокие уровни потребления алкоголя, инфекции HCV и неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), показывающая что показывает, что раса - не единственный фактор, влияющий на риск развития ПХК. У американцев азиатского происхождения, с другой стороны, ниже частота ПХК по сравнению с их соотечественниками из других стран, что вероятно связано с более низкими уровнями инфекции HBV и высоким доступом к вакцинации от HBV с момента рождения [37-39].

Согласно данным GLOBOCAN за 2018 год, в мире зарегистрировано 18,1 миллиона новых случаев онкологических заболеваний и 9,6 миллиона смертей, связанных с онкологией. Из них 841 080 (4,7%) случаев составили новые случаи гепатоцеллюлярного рака (ГЦК), а 781 631 (8,2%) смерть была связана с этим заболеванием. В структуре онкопатологии по заболеваемости печёночноклеточный рак (ПХК) занимает шестое место, уступая раку лёгких, молочной железы, колоректальному раку, раку предстательной железы и желудка. По уровню смертности ПХК находится на четвёртом месте, следуя за раком лёгких, колоректальным раком и раком желудка (рисунок 1А). Частота заболеваемости и смертности от ПХК у мужчин в 2–3 раза выше, чем у женщин. У мужчин ПХК занимает пятое место по заболеваемости и второе место по смертности (рисунок 1Б) [40,41].



А) - у обоих полов, Б) у мужчин (GLOBOCAN, 2018)

Рисунок 1 - Заболеваемость и смертность 10 наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире

Согласно рисунку 1, наиболее высокие показатели печёночноклеточного рака (ПКР) отмечаются в странах с переходной экономикой и низким индексом человеческого развития. Это особенно характерно для ряда африканских стран, таких как Египет, Гамбия и Гвинея, а также для государств Восточной и Юго-Восточной Азии, включая Монголию, Камбоджу и Вьетнам. Особое внимание привлекает Монголия, где уровень заболеваемости печёночноклеточным раком (ПКР) значительно превышает показатели в других странах. По данным 2018 года, заболеваемость среди мужчин в Монголии была в четыре раза выше, чем в Китае и Республике Корея [40, с. 394].

Анализ данных GLOBOCAN 2018 показывает, что Республика Казахстан занимает второе место по заболеваемости и третье место по смертности от ПКР среди стран Средней Азии, уступая только Кыргызстану и Туркменистану. ПКР занимает шестое место по уровню заболеваемости среди всех видов рака, уступая только раку легких, молочной железы, колоректальному раку, раку предстательной железы и раку желудка. Когда речь идет о показателе смертности, занимает четвертое место, после рака легких, колоректального рака и рака желудка. Важно отметить, что в последние пять лет ПКР занимает десятое место в структуре онкологических заболеваний в Казахстане. По показателю смертности от злокачественных новообразований в 2017 году ПКР также занимает десятое место, уступая ракам легкого, желудка, молочной железы, пищевода, толстой кишки, поджелудочной железы, гемобластозам, прямой кишки и шейки матки. На указанное заболевание приходится 4,2% от

общей летальности от онкологических заболеваний. Пятилетняя относительная выживаемость при ПКР составила только 14%. В менее развитых регионах прогноз еще более неблагоприятен, что подчеркивает необходимость углубленного анализа и действий в сфере предупреждения и лечения данной патологии для дополнительных данных по эпидемиологии (рисунок 2) [42].

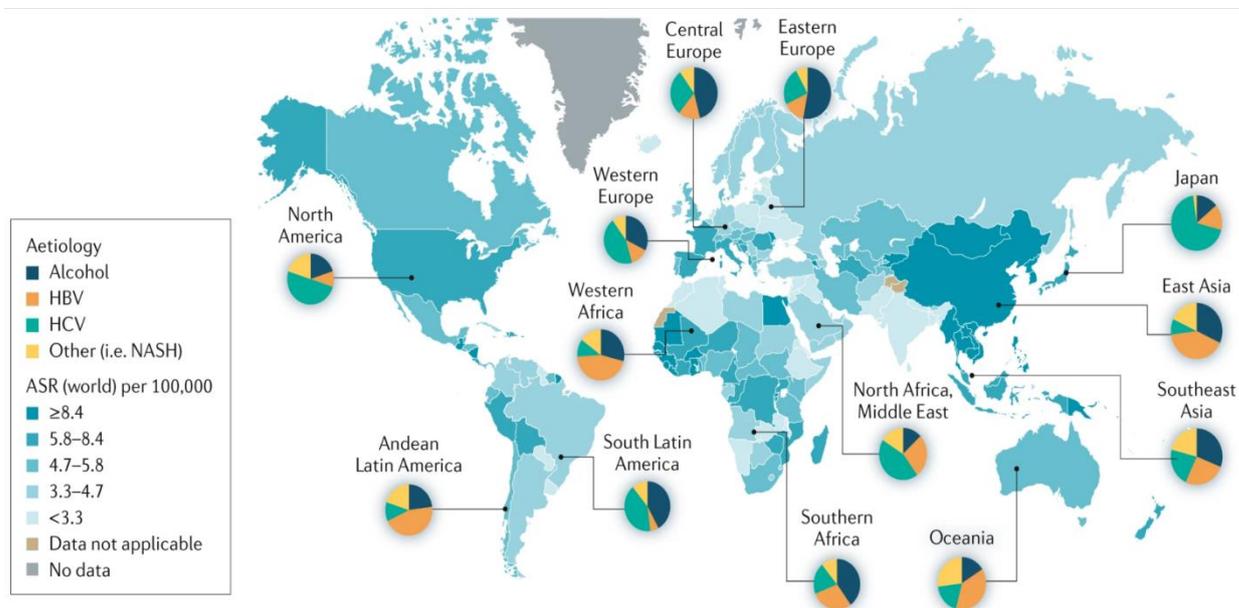


Рисунок 2 - Частота печёночноклеточного рака в мире в зависимости от географического района и этиологии

Согласно рисунку 5, наиболее высокие показатели заболеваемости ПКР выявляются в странах с переходной экономикой и низким индексом человеческого развития. Данный тревожный тренд проявляется в различных регионах мира, включая некоторые страны Африки, такие как Египет, Гамбия и Гвинея, а также в Восточной и Юго-Восточной Азии, где стоит выделить Монголию, Камбоджу и Вьетнам. Особенно впечатляющий случай - Монголия, где уровень заболеваемости ПКР существенно выше, чем в любой другой стране. Согласно данным 2018 года, заболеваемость ПКР среди мужчин в Монголии превысила уровень в Китае и Республике Корея более чем в четыре раза. Эти статистические данные подчеркивают важность внимания к проблеме ПКР в странах с низким уровнем развития и переходной экономикой.

Борьба с ПКР является приоритетной задачей общественного здравоохранения. Внедрение лабораторных мер и общественных инициатив, таких как скрининг крови и продуктов крови, идентификация и консультирование, а также лечение инфицированных лиц и групп риска, играют важную роль в снижении уровня инфицированности гепатитами В и С и тем самым способствуют снижению риска развития ПКР. Эффективные меры профилактики и раннего обнаружения помогают своевременно выявлять ПКР и предоставлять подходящее лечение для улучшения прогноза и снижения смертности от данной формы рака.

## 1.2 Современные методы диагностики печёночноклеточного рака

### 1.2.1 Лабораторные методы исследования

Печёночноклеточный рак является наиболее распространенным гистологическим подтипом первичного рака печени (составляет примерно 90% всех случаев [42, с. 194]) с возрастающей заболеваемостью [43]. В то же время в настоящее время он признан третьей по частоте причиной смерти во всем мире [44-46]. На момент постановки диагноза только небольшой процент пациентов поддается лечению, наиболее частой причиной чего является запущенная стадия опухоли [47].

Исследования показывают, что основными факторами риска развития печёночноклеточного рака (ПКР) являются хронические вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные гепатиты, неалкогольный стеатогепатит, а также генетические и эпигенетические изменения в печени [48–52]. Прогноз пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени или циррозом, независимо от их причины, значительно ухудшается при развитии ПКР, даже если они ранее получили противовирусное лечение [45, р. 185].

Следовательно, заболевание представляет собой постепенный процесс, характеризующийся генетическими и молекулярными изменениями в гепатоцитах, за которыми со временем следует появление опухолевого поражения, обнаруживаемого с помощью визуализации.

За последние десять лет акцент сместился в сторону раннего выявления ПКР, который, как известно, влияет на лечение, излечимость заболевания и долгосрочную выживаемость [53]. В настоящее время стратегии лечения диверсифицированы, включая хирургическую резекцию, медикаментозное лечение, чрескожное лечение (абляцию или химиоэмболизацию) и трансплантацию печени. Современные методы рекомендуют, чтобы у пациентов из группы риска стратегия скрининга основывалась на дополнительном обследовании [54], таком как определение альфа-фетопротеина в сыворотке крови и УЗИ брюшной полости через 3–6 месяцев для раннего выявления ПКР в группах риска [55-60].

Однако УЗИ брюшной полости остается исследованием с важными ограничениями (зависящими от пациента или врача-радиолога), поскольку оно не может обнаружить небольшие опухолевые образования с желательной точностью [61,62].

Одним из традиционных сывороточных опухолевых маркеров для выявления и отслеживания ПКР является альфа-фетопротеин (АФП) [63-65], роль которого меняется с течением времени [64, р. 283]. Однако несмотря на то, что АФП широко используется и является неинвазивным и доступным методом, согласно исследованиям в литературе, он имеет неоптимальную эффективность для раннего выявления гепатокарциномы [66]. Как правило, уровень АФП в сыворотке крови 20 нг/мл считается пограничным значением для дифференциации ГЦК от неопухолевой патологии [54, р. 11].

Таким образом, АФП имеет высокую частоту ложноотрицательных результатов - около 40% - при выявлении опухолей на ранних стадиях [67-70].

В то же время высокая доля пациентов с циррозом печени или хроническим вирусным гепатитом без ассоциирования с ПКР часто показывает ложноположительные результаты [64, р. 283]. В этих условиях диагностическая точность определения уровня АФП в сыворотке крови неудовлетворительна из-за низкой чувствительности (по оценкам от 39% до 64%) и специфичности (в диапазоне 76–91%).

На момент постановки диагноза внепечёночные очаги печёночноклеточного рака (ПКР) обнаруживаются приблизительно в 15% случаев, а мультифокальный рост опухоли фиксируется - в 75% случаев. Рандомизированные контролируемые исследования показывают, что проведение скрининга не реже двух раз в год снижает уровень смертности на 37% [71].

Основными методами скрининга являются ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и использование серологических маркеров. Применение онкомаркера PIVKA-II позволяет выявлять ПКР на ранней стадии, что существенно повышает эффективность терапии.

Альфа-фетопроtein (АФП) представляет собой гликопротеин, синтезируемый в эмбриональных тканях, таких как желточный мешок, печень и эпителий кишечника плода. Его молекулярная масса составляет около 70 000 дальтон, а период полураспада равен 5–7 дням. У плода АФП выполняет функции, аналогичные альбумину у взрослых: участвует в транспортировке веществ, связывании эстрогенов и защите от иммунной системы матери [72].

Причины повышения уровня альфа-фетопроteина (АФП) при раке печени у взрослых остаются не до конца изученными. Предполагается, что это связано с нарушениями межклеточно-матриксных взаимодействий, приводящие к появлению эмбриоспецифических клеток в опухолевой ткани. При низкой степени дифференцировки опухолевые клетки возобновляют синтез АФП [73]. Уровень АФП выше 10 мкг/л регистрируется в 75% случаев ПКР [74]. Однако повышенные значения АФП могут также наблюдаться при доброкачественных заболеваниях печени, таких как гепатит или цирроз, а низкие значения — у части пациентов с ПКР [75].

Дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП), известный как PIVKA-II, является перспективным биомаркером для диагностики ПКР. Повышение уровня ДКП выявляется у 67% пациентов с ПКР, но только у 8% пациентов с опухолями размером менее 2 см. PIVKA-II представляет собой патологически неактивный протромбин с нарушением карбоксилирования, что связано с метаболическими особенностями опухолевых клеток [75].

Исследования показывают, что PIVKA-II может быть более эффективным маркером, чем АФП, для диагностики ПКР. Тем не менее, большинство экспертов считают, что их комбинированное использование позволяет значительно повысить точность диагностики по сравнению с использованием каждого маркера по отдельности [76]. Чувствительность PIVKA-II зависит от размера опухоли и становится сопоставимой с чувствительностью АФП при опухолях размером более 5 см [77].

В 2009 году японские ученые (М. Kobayashi, К. Ikeda, Y. Kawamura и др.) продемонстрировали, что уровень PIVKA-II у пациентов с ПКР значительно превышает показатели у пациентов с доброкачественными заболеваниями печени и у здоровых людей [76]. Это явление может быть связано с аномальной активностью ферментов, участвующих в метаболизме витамина К, которые появляются в процессе злокачественной трансформации гепатоцитов [77].

Исследования подтверждают, что PIVKA-II показывает умеренную диагностическую эффективность у пациентов с низкими уровнями АФП, что делает его полезным дополнением в диагностике ПКР [79]. Кроме того, у пациентов с метастазами уровень PIVKA-II значительно выше, что позволяет использовать его для оценки прогноза [80, 81, 82].

Несмотря на перспективность использования PIVKA-II, остаются вопросы о корреляции между PIVKA-II и АФП, а также о возможности полного замещения АФП этим маркером [20, р. 732]. Однако изменения уровня PIVKA-II после операции происходят быстрее из-за более короткого периода его полувыведения (40–72 часа) по сравнению с АФП (5–7 дней) [83, 84].

Таким образом, PIVKA-II является многообещающим биомаркером для диагностики и прогноза ПКР. Его использование в скрининговых программах доказывает актуальность и значимость в улучшении диагностики и оценки прогноза этого заболевания.

### 1.2.2 Инструментальные методы исследования

ПКР является наиболее распространенным первичным раком печени, который требует тяжелого бремени заболевания и является третьей по распространенности причиной смерти от рака во всем мире [85-87]. В основном встречается у пациентов с хроническими заболеваниями печени, при этом наиболее частыми причинами являются хронические вирусные инфекции гепатита В и С [85, р. 589]. Одной из уникальных и важных характеристик в диагностике ПКР является то, что он может быть диагностирован неинвазивно с помощью методов визуализации без инвазивного подтверждения у пациентов с высоким риском, что делает необходимой правильную диагностику на визуализации [88].

Во многих профессиональных сообществах, таких как Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD), Система отчетности и данных визуализации печени (LI-RADS), Европейская ассоциация по изучению печени (EASL), Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) и Корейская ассоциация рака печени - Национальный онкологический центр (KLCA-NCC), разработаны руководящие принципы, направленные на стандартизацию процесса получения, интерпретации и составления отчетов по визуализирующим исследованиям для диагностики ПКР [89-93]. Данные рекомендации были обновлены в 2018 году с учетом последних обновленных данных, которые включали магнитно-резонансную томографию гепатобилиарного контрастного вещества (HBA-MRI) и ультразвуковое исследование с контрастным усилением (CEUS) в алгоритме диагностики ПКР [94]. Названные методы включены в качестве диагностических тестов в

несколько более поздних обновленных руководств других обществ, включая Общество рака печени Китая (2019 г.) и Тайваньскую ассоциацию рака печени, и Гастроэнтерологическое общество Тайваня (2020 г.) [95,96]. Соответственно, с 2018 года применение и эффективность обновленных руководств с использованием НВА-MRI или CEUS для диагностики оценивались в нескольких исследованиях [97-103].

Ультразвуковое исследование является наиболее часто используемым методом визуализации печени в клинической практике, поскольку оно обеспечивает простоту работы, результаты в реальном времени, неинвазивность и портативность. Существует ряд различных методов УЗИ с разной клинической полезностью. Обычное УЗИ в серых оттенках может обнаружить очаговые поражения печени на ранней стадии с высокой степенью чувствительности и может точно идентифицировать поражения как кистозные или паренхиматозные, доброкачественные или злокачественные. Серо-чешуйчатая УЗИ также способна обнаружить метастатическое заболевание в печени или брюшной полости и выявить инвазию внутривенных сосудов и желчных протоков. Цветная доплеровская визуализация при УЗИ может быть использована для оценки кровоснабжения в поражении и, кроме того, может определить характер опухоли и ее смежные отношения с важными внутривенными кровеносными сосудами. УЗИ с контрастным усилением может визуализировать гемодинамические изменения в опухоли печени и предоставить информацию для постановки дифференциального диагноза. Кроме того, УЗИ с контрастированием полезно для оценки микрососудистой перфузии опухолей печени, а также для руководства интервенционной терапией и оценки эффекта лечения. Сочетание УЗИ с МРТ с помощью передового программного обеспечения для навигации по объему обеспечивает эффективное средство для точной локализации опухолей печени и минимально инвазивной абляции ПЖР в режиме реального времени [104].

Интраоперационное УЗИ и интраоперационное УЗИ с контрастным усилением обладают достаточной чувствительностью для выявления микроопухолей (около 5 мм в диаметре) в печени и обеспечивают координацию во время хирургического лечения [105] (уровень доказательности 3). Ультразвуковая эластография позволяет неинвазивно измерять жесткость паренхимы печени и очаговых поражений и дает дополнительную информацию при определении целесообразности хирургического лечения [106,107] (уровень доказательности 3). Интеграция нескольких методов УЗИ играет важную роль в точной предоперационной диагностике, интраоперационной локализации и послеоперационной оценке ПЖР [108].

Динамическая компьютерная томография (КТ) с контрастным усилением и мультимодальное МРТ являются методами визуализации первого выбора для диагностики пациентов с аномальными результатами скрининга печени и АФП в сыворотке крови. В дополнение к широкому применению в клинической диагностике и постановке ПЖР, динамическая КТ с контрастным усилением также используется для оценки ответа ПЖР на локорегионарное лечение, в частности, при наблюдении за осаждением йодированного масла после

трансартериальной химиоэмболизации (ТАСЕ). Кроме того, КТ имеет и другие распространенные применения в клинической практике, такие как 3D-реконструкция сосудов, измерение объема печени и объема опухоли, а также оценка внепеченочных метастазов [109].

Мультимодальная МРТ является предпочтительным методом визуализации для обнаружения, диагностики, определения стадии и оценки ответа ПКР, поскольку она не связана с ионизирующим излучением и имеет высокое тканевое разрешение. Кроме того, МРТ является многонаправленной и позволяет использовать сложные методы, как, например, многопараметрическая визуализация, которая сочетает в себе морфологические изображения с функциональной визуализацией, такой как диффузионно-взвешенная визуализация. Мультимодальная МРТ обладает лучшей способностью выявлять и диагностировать небольшие опухоли печени (диаметр  $\leq 2,0$  см), чем динамическая КТ с контрастным усилением [110] (уровень доказательности 3).

Частота выявления опухолей печени диаметром  $\leq 1,0$  см, а также точность диагностики и дифференциальной диагностики ПКР улучшаются за счет использования гепатоцитарно-специфического контрастного агента МРТ династрия гадоксетовой кислоты (Gd-EOB-DTPA) [111-115] (уровень доказательности 2). По сравнению с динамической КТ с контрастным усилением мультимодальная МРТ лучше подходит для оценки вовлечения воротной вены, главного ствола и ветвей печеночной вены, а также для выявления метастазов в брюшные или забрюшинные лимфатические узлы.

Характерный паттерн усиления «смывается и вымывается» является ключевым критерием для постановки диагноза ПКР по данным визуализации [116-118] (уровень доказательности 1). На изображениях КТ и МРТ с динамическим контрастным усилением опухоли печени демонстрируют отчетливое однородное или неоднородное усиление «промывки» в артериальной фазе (в основном в поздней артериальной фазе) и «вымывание» в фазе портальной венозной и/или равновесной фазе. МРТ, усиленная Gd-EOB-DTPA, демонстрирует усиление опухоли (опухолей) печени в артериальной фазе, вымывание в фазе воротной вены и часто очевидную гипоинтенсивность в гепатобилиарной фазе, при этом только 5–12% небольших хорошо дифференцированных ПКР демонстрируют гиперинтенсивность, связанную с поглощением контрастного вещества в гепатобилиарной фазе [119] (уровень доказательств 3).

Диагностика ПКР с помощью МРТ с контрастным усилением требует подтверждения других характерных результатов визуализации, таких как капсулообразное усиление, умеренная гиперинтенсивность при T2-взвешенной визуализации и ограничение диффузии [120] (уровень доказательности 3). Гипоинтенсивность в гепатобилиарной фазе и усиление в артериальной фазе МРТ и ограничение диффузии с усилением Gd-EOB-DTPA значительно улучшают диагностическую чувствительность небольших опухолей печени и помогают дифференцировать предраковые поражения, такие как высокодиспластические узелки [121] (уровень доказательности 3).

Приблизительно 5-12% ПКР могут быть обнаружены с изо-или гиперинтенсивностью из-за сверхэкспрессии OATP1B3 во время гепатокарциногенеза. Сообщалось, что гепатобилиарная изо-или гиперинтенсивная ПКР связана с активацией генов-мишеней  $\beta$ -катенина или Wnt/ $\beta$ -катенина, что, следовательно, указывает на умеренную дифференцированную степень и лучший исход [122,123]. Создание радиомных номограмм на основе анализа данных КТ и/или МРТ в случаях ПКР может помочь улучшить процесс принятия клинических решений, таких как выбор схем лечения, оценка эффективности и прогноз [124-126] (уровень доказательности 3).

Таким образом, инструментальные методы исследования являются неотъемлемой частью диагностики и мониторинга печёночноклеточного рака, обеспечивая точность и стандартизацию подходов к выявлению, оценке и лечению заболевания. Благодаря внедрению современных технологий, таких как ультразвуковое исследование с контрастным усилением, динамическая компьютерная томография и мультимодальная магнитно-резонансная томография с использованием гепатоцитарно-специфического контрастного вещества, значительно повысилась эффективность диагностики как крупных, так и мелких очагов печени.

Интеграция различных методов визуализации в алгоритмы диагностики печёночноклеточного рака способствует повышению качества диагностики и унификации подходов. Эти инновационные методы позволяют не только улучшить выявление и постановку стадии заболевания, но и оценить эффективность терапии и прогноз пациента. Таким образом, совершенствование инструментальных методов исследования остаётся важным направлением в борьбе с печёночноклеточным раком, предоставляя новые возможности для повышения качества медицинской помощи и улучшения клинических исходов.

### **1.3 Факторы риска и патогенез печёночноклеточного рака**

ПКР составляет около 80% всех случаев первичного рака печени и занимает четвертое место среди причин смертности от онкологических заболеваний в мире [127]. Хотя последние достижения в системной терапии, такие как таргетные препараты и ингибиторы иммунных контрольных точек, значительно улучшили результаты лечения пациентов с поздними стадиями ПКР, своевременная диагностика остается ключевой, так как позволяет провести эффективное лечение на ранних стадиях заболевания. Выявление факторов риска и проведение эпидемиологического наблюдения за группами риска играют важную роль в раннем обнаружении и улучшении прогноза у пациентов с ПКР [128-131].

Основные факторы риска включают хронический гепатит В и С, злоупотребление алкоголем, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), воздействие афлатоксина, курение и сахарный диабет 2 типа. Вклад каждого из этих факторов может варьироваться в зависимости от региона,

однако цирроз печени, часто являющийся следствием перечисленных состояний, остается наиболее значимым фактором риска для развития ГЦК [132-136].

Ежегодно в мире фиксируется порядка 600 тысяч новых случаев ПКТ, причем более 80% из них ассоциированы с хроническими инфекциями вирусами гепатитов В и С, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Данные ВОЗ показывают, что регионы с самой высокой распространённостью вируса гепатита В — это западная часть Тихого океана и Африка, где инфицировано 6,2% и 6,1% населения соответственно. В Восточном Средиземноморье этот показатель составляет 3,3%, в Юго-Восточной Азии — 2,0%, в Европе — 1,6%, а в Америке — 0,7% [137].

После инфицирования вирусом гепатита В у большинства людей (87-90%) формируется иммунитет, что приводит к полному выздоровлению. Однако в других случаях инфекция может переходить в хроническую форму, когда человек становится носителем вируса. У части таких пациентов со временем развиваются патологии печени или хронический активный гепатит, что повышает риск возникновения цирроза и рака печени [138].

Смертность, вызванная заболеваниями, связанными с гепатитом В, остается высокой: ежегодно около 600 тысяч человек умирают от последствий этой инфекции [54,р. 11]. На глобальном уровне вирусы гепатита являются причиной 73% всех случаев смерти от рака печени, при этом данный показатель выше в странах с низким и средним уровнем дохода [139].

В Республике Казахстан также сохраняется проблема гепатита В в сочетании с дельта-инфекцией (HDV), которая утраивает риск развития ПКТ, и удваивает вероятность смертности среди пациентов с циррозом печени и положительным HBsAg. Хотя точные данные о распространенности HDV-инфекции продолжают уточняться, исследования показывают, что постоянная репликация HDV повышает годовые риски развития цирроза и ПКТ на 4% и 2,8% соответственно, служа предиктором смертности от заболеваний печени [140,141].

Казахстан классифицируется как страна с высоким уровнем эндемичности гепатита В, и показатель его распространенности превышает 8%. По данным экспертов, скрининг среди групп риска в 2014 году выявил наличие HBsAg у 2,3% населения, а распространенность среди беременных и доноров крови составила 1,3% в 2013 году и 1,2% в 2014 году. Внедрение вакцинации против гепатита В в национальный календарь профилактических прививок значительно сократило заболеваемость: с 29,3 случая на 100 000 человек в 1997 году до 0,8 на 100 000 в 2014 году — почти в 40 раз. В целом, за последние двадцать лет заболеваемость снизилась в 23,7 раза, а среди детей — в 52 раза [142].

Инфекции ВГВ могут перерасти в ПКТ при наличии или отсутствии цирроза печени из-за генетической мутации, вызванной ВГВ [143]. Генетический материал HBV проникает в нормальные гепатоциты и прерывает их функцию, что приводит к образованию раковых клеток. Фрагменты генома HBV часто обнаруживаются в этих клетках гепатокарциномы [144]. HBV имеет

частично двухцепочечную ДНК, которая включает вирус, связанный с семейством *Hepadnaviridae* [145]. ПКР индуцируется этим вирусом как прямыми, так и косвенными путями. Инфекция HBV в печени является причиной поражения гепатоцитов и хронического некровоспаления, сопровождающегося пролиферацией гепатоцитов, фиброзом и циррозом [146-148].

Непрерывная регенерация при циррозе печени убеждает гепатоциты в размножении, обороте и накоплении мутаций в геноме хозяина, что приводит к генетическим изменениям, хромосомным перестройкам, инактивации генов-супрессоров опухолей и активации онкогенов [149]. Тем не менее, при отсутствии цирроза печени ВГВ также может вызывать ПКР [150]. Однако HBV может вести себя как мутагенный фактор, приводя к вторичной хромосомной перестройке и усиливая геномную мутабельность за счет интеграции своей ДНК в клетки-хозяева [151].

В то время как большинство случаев ПКР развиваются в циррозе печени, критический фрагмент, связанный с ВГВ, может иметь место на фоне хронического гепатита В при отсутствии цирроза печени. Тот факт, что более низкая частота цирроза печени при ПКР, ассоциированном с ВГВ, аналогична другим этиологиям, что, таким образом, свидетельствует о более прямой роли ВГВ в процессе образования опухоли. Кроме того, различные профили экспрессии генов были диагностированы в неопухоловой печени хронических носителей ВГВ. Например, активирующая экспрессия генов, связанных в проапоптотических, воспалительных и репарирующих реакциях ДНК, указывает на определенные пути, активируемые хроническим гепатитом В [152,153]. Ген вируса гепатита В X (HBx) играет важную роль в развитии ПКР, связанного с ВГВ. Кроме того, HBx функционирует как активатор огромного разнообразия вирусных промоторов. Следовательно, экспрессия гена HBx имеет первостепенное значение для размножения вируса в живых клетках [154-155]. Белок HBx HBV или белок NS5A ВГС могут вызывать хронические инфекции, которые запускают путь PI3K/Akt/STAT3 в опухолевых клетках [156].

Острые инфекции гепатита С, как правило, протекают бессимптомно и редко приводят к угрожающим жизни состояниям. Примерно 30% (15–45%) инфицированных людей избавляются от вируса в течение шести месяцев после заражения без необходимости лечения. У оставшихся 70% (55–85%) развивается хроническая инфекция HCV. Среди пациентов с хронической инфекцией риск развития цирроза печени в течение 20 лет составляет от 15% до 30% [157].

Согласно последним исследованиям, распространённость РНК вируса гепатита С значительно различается в зависимости от региона. Наибольшие показатели зарегистрированы в Центральной Азии и Восточной Европе, где заражено более 3% населения. Высокая распространённость также отмечается в Центральной Европе, Северной Африке, Центрально-Африканской Республике, Западной Африке, на Ближнем Востоке и в Австралии, достигая около 3%. В других регионах мира, включая страны Западной Европы, распространённость

значительно ниже и составляет менее 1% (средний показатель в Западной Европе — 0,5%). Мигранты из Азии, стран Африки к югу от Сахары и Восточной Европы способствуют увеличению распространённости ВИЧ в странах Западной Европы и Северной Америки. [158].

ВГС связан с родом гепацивирусов происхождения Flaviviridae и ежегодно заражает около 170 миллионов человек во всем мире [159]. По сравнению с неинфицированными субъектами, у людей, инфицированных ВГС, существует в 15-20 раз повышенная угроза ПКР [160]. На протяжении 30 лет персистирующей инфекции импульс ПКР в когортных исследованиях лиц, затронутых ВГС, увеличивается от 1% до 3%. После того, как цирроз печени, связанный с ВГС, подтвержден, ПКР развивается с ежегодной скоростью от 1% до 8%, в среднем на 3,5% [161,162]. В отличие от ВГВ, который может интегрироваться в геном хозяина, что приводит к прямой канцерогенной активности, известно, что ВГС является РНК-вирусом с ограниченным включением его генетической информации в геном хозяина [163]. Следовательно, канцерогенная перспектива ВГС связана с косвенными механизмами [164]. Хотя элиминация ВГС может играть роль в предотвращении прогрессирования ПКР, другими факторами, которые играют важную роль в развитии ПКР, являются перегрузка железом, окислительный стресс, стресс эндоплазматического ретикулума, стеатоз в гепатоцитах и воспаление [165].

Тем не менее, ВГС может также непосредственно прогрессировать до ПКР путем изменения различных регуляторных путей хозяина, которые необходимы для эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза, апоптоза, пролиферации и репарации ДНК. Недавние исследования выявили прямые мишени белков ВГС, таких как белок ретинобластомы (Rb), который отвечает за сдерживание пролиферации клеток, в первую очередь путем подавления активации E2F, фактора транскрипции, необходимого для проникновения S-фазы в клеточный цикл [166-169].

**Двойная инфекция.** Есть несколько заметных сходств, общих для ВГВ и ВГС, таких как способы передачи, большая диффузия во всем мире и способность вызывать хроническую инфекцию, которая может прогрессировать до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [170]. Собранные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что коинфекция ВГВ и ВГС повышает риск прогрессирования ПКР. Огромный объем данных показал, что распространенность эзоотерической инфекции ВГВ, то есть устойчивая персистенция геномов ВГВ у человека, отрицательного на поверхностный антиген ВГВ (HBsAg), особенно повышена у людей с ВГС [171-173]. Недавние исследования показали, что коинфекция имеет долгосрочную острую эволюцию по сравнению с моноинфекцией ВГВ или ВГС. Кроме того, двойная инфекция связана с повышенным риском развития фиброза и прогрессирования цирроза печени и является дискретным предиктором прогрессирования ПКР [174,175]. Таким образом, коинфекция ВГВ или ВГС представляет собой сложную клиническую/вирусологическую форму [176], что связано с различными проявлениями хронических заболеваний печени и является

основным фактором риска прогрессирования ГЦК [177,177].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) считается еще одним основным модулятором ПКР. Исследования показали, что коинфекция ВИЧ может ускорить клиническое прогрессирование хронической инфекции ВГВ или ВГС и увеличить риск цирроза печени и ПКР [178,179].

Таким образом, факторы риска и патогенез печёночноклеточного рака демонстрируют сложное взаимодействие генетических, вирусных, метаболических и экологических компонентов. Наиболее значимыми факторами остаются вирусные инфекции гепатитов В и С, которые оказывают прямое и косвенное влияние на канцерогенез. Хроническое воспаление и регенерация тканей, сопровождающиеся генетическими мутациями, создают условия для прогрессирования цирроза и трансформации гепатоцитов в злокачественные клетки. При этом роль коинфекций и метаболических заболеваний, таких как неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет, растёт, особенно в контексте глобальных изменений образа жизни и эпидемии ожирения. Для Казахстана проблема печёночноклеточного рака остаётся актуальной в связи с высокой распространённостью гепатита В, включая его сочетание с дельта-инфекцией, что утяжеляет течение заболевания и увеличивает риски прогрессирования. Несмотря на значительные успехи в снижении заболеваемости благодаря вакцинации и скрининговым программам, эпидемиологические данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего усиления профилактических мероприятий, особенно среди групп высокого риска.

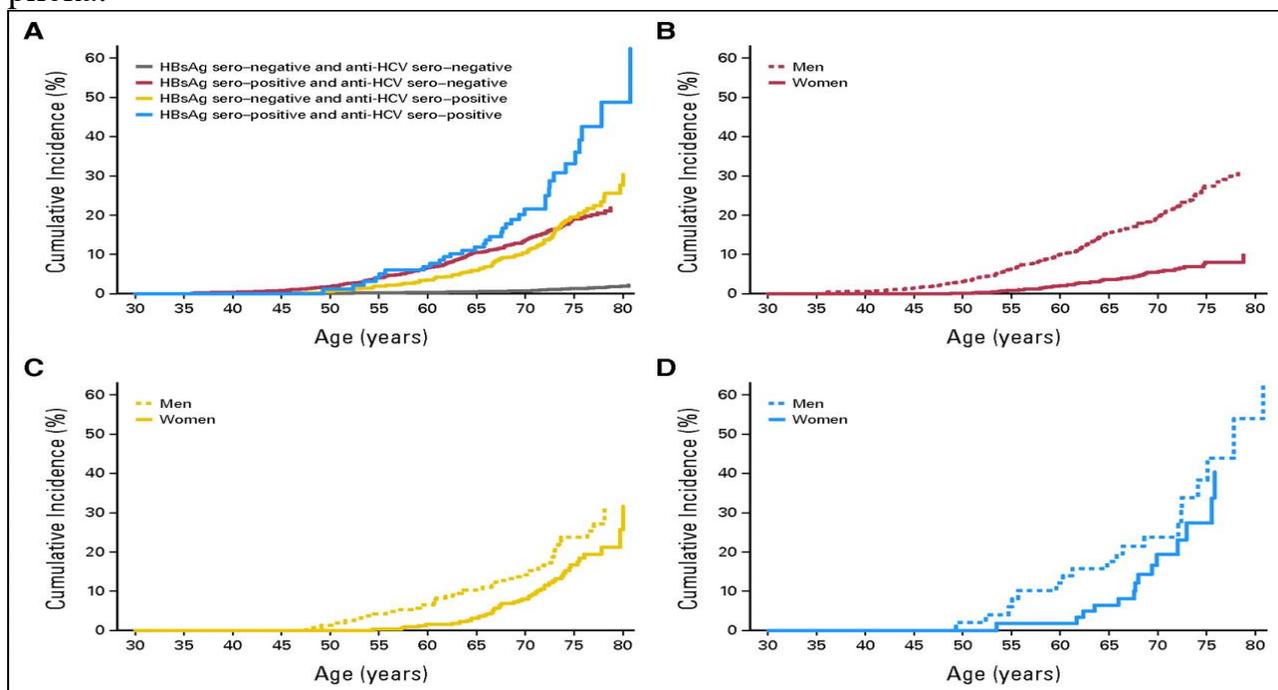


Рисунок 3 - Многофакторная скорректированная кумулятивная заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой по серостатусу поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител против вируса гепатита С (анти-НСV)

Примечание – Источник [173, р. 167]

Как видно из рисунка 3, риск развития ПКР значительно выше у пациентов с двойной инфекцией HBV и HCV по сравнению с моноинфекцией, особенно у женщин. Интерактивное влияние HBV и HCV на развитие ПКР оказалось более значимым, чем их мультипликативное взаимодействие. Преобладание мужчин среди заболевших ПКР отмечено только у хронических носителей HBV, в то время как половых различий для других серостатусов не выявлено. Возрастная динамика риска варьирует: у HBsAg-серопозитивных мужчин риск снижается с возрастом, а у женщин с анти-HCV-серопозитивностью увеличивается. У лиц с двойной инфекцией ЧСС ПКР остаются ниже до 65 лет, после чего риск стабильно превышает при моноинфекции, особенно у женщин [173,р. 167].

Влияние ВГВ или ВГС на ВИЧ, однако, является спорным, и некоторые исследования показали, что ВИЧ-положительные пациенты с коинфекцией ВГС и/или ВГВ имеют более быстрое развитие СПИДа и связанную с ним смерть, чем пациенты без коинфекции [180]. Кроме того, ВИЧ и ВГВ имеют сходный путь передачи, поскольку распространенность основных антител к гепатиту В (HBcAb) и HBsAg у ВИЧ-положительных пациентов исключительно повышена. Могут восприниматься дискретные, обычно жизненно важные, вирусологические профили, которые особенно связаны с протеканием одного или обоих вирусов с течением времени [181]. Для постановки точного диагноза и терапевтического подхода необходимо провести тщательную продольную оценку титров ВГВ и ВГС.

Гетерогенность пациента является частью естественных изменений, которые могут быть отнесены к атрибутам этих пациентов [182,183]. Межпациентная гетерогенность описывается несоответствием популяций опухолевых клеток внутри пациентов [184,185]. Гепатоцеллюлярная карцинома имеет различные модификации, которые зависят от размера опухоли и гистологической степени. Недавние исследования показали, что ПКР размером около 1,0 см имеют артерии, подобные сосудам, которые не выращены должным образом с расплывчатой капилляризацией кровеносного пространства и основным портальным снабжением в раковых узелках [186]. На отдельных фазах развития опухоли ангиогенные сдвиги происходят из-за баланса между проангиогенными и антиангиогенными элементами.

Следовательно, ангиогенная гетерогенность связана с ангиогенными молекулами, такими как VEGF, PEDF и HIF-1 альфа. Терапия ангиогенными элементами имеет решающее значение для сдерживания рецидива у пациентов с ПКР [187]. Существуют различные мишени антиангиогенеза, такие как VEGF, VEGFR, bFGF, рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и ангиопоэтин Ang-1 и Ang-2. Одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) ингибитор киназы, сорафениб, может уменьшить экспрессию VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR [188]. Необходимо учитывать ангиогенную гетерогенность ПКР, поскольку ангиогенные элементы могут различаться между опухолями разных размеров и промежутком времени на протяжении всего процесса гепатокарциногенеза [189]. Фактор роста соединительной ткани (CTGF) сверхэкспрессируется у людей с вышеуказанным заболеванием, но также

известно, что подавление STGF может препятствовать его развитию [190]. Потенциально это может быть будущей терапевтической мишенью для лечения ПКР. Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) является жизненно важным направлением гепатокарциногенеза, который включает связь между клетками и внеклеточным матриксом (ECM), опосредованную трансформирующим фактором роста-1 (TGF 1) или передачей сигналов PDGFR. Ингибирование белков ECM является обременительным моментом из-за нескольких белков ECM и сложных механизмов, и поэтому важно учитывать его для таргетной терапии [191]. Иммунное микроокружение при ГЦК также неоднородно. Типы клеток, заключенные в окружающие опухоли, включают CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), регуляторные Т-клетки (Treg), естественные клетки-киллеры (NK), естественные Т-киллеры (NKT) и миелоидные клетки-супрессоры (MDSC) [192]. Клетки могут быть вовлечены в развитие или ингибирование развития ПКР. Развитие иммунотерапии требует осмысления гетерогенного микроокружения, регуляции цитокинов на различных стадиях ПКР, функциональной активности CTL и NK-клеток и др. [193]. Гетерогенность клеток ПКР обусловлена отличительной экспрессией генов и генетическими вариациями, которые изменяют сигнальные пути и функцию белка [194]. В одном из исследований выявлено, что внутриопухолевая гетерогенность обнаруживается в 87% случаев ПКР. В том же исследовании также было высказано предположение, что только на основании морфологии опухоли 26% случаев были гетерогенными [195]. Различные ингибиторы киназы находятся в стадии разработки или рассматриваются на предмет их клинического значения. Кроме того, важно разработать новую терапию, направленную против лекарственно-устойчивых раковых стволовых клеток. Для последующего дизайна клинического исследования необходимо подумать о том, как устранить смешанные эффекты от генетической межпациентной и внутриопухолевой гетерогенности. Нацеливание на гетерогенность раковых клеток/раковых стволовых клеток, ангиогенез, инвазию и иммунные реакции может быть многообещающей стратегией для индивидуальных вариантов лечения.

Риск развития ПКР, особенно у людей с циррозом печени, повышается при наличии гепатита В или гепатита С, или жировой болезни печени, либо при чрезмерном употреблении алкоголя. НАЖБП, в частности неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), сопровождается хроническим воспалением, которое может привести к циррозу. В связи с ростом ожирения и метаболического синдрома НАЖБП становится одной из наиболее частых причин в странах с высоким уровнем жизни [196-199].

По оценкам, четверть населения земного шара страдает НАЖБП. По прогнозам, в ближайшие 10 лет заболеваемость неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) возрастет на 56%. НАЖБП уже является самой быстрорастущей причиной ПКР в США, Франции и Великобритании. Во всем мире распространенность ПКР, связанной с НАЖБП, вероятно, будет увеличиваться одновременно с растущей эпидемией ожирения. Предполагаемая ежегодная частота развития данного заболевания колеблется от 0,5% до 2,6%

среди пациентов с циррозом печени по НАСГ. Частота ПКР среди пациентов с нецирротической НАЖБП ниже и составляет примерно 0,1-1,3 на 1000 случаев в год. Хотя частота ПКР, связанных с НАЖБП, ниже, чем частота ПКР другой этиологии, таких как гепатит С, у большего числа людей НАЖБП встречается чаще, чем другие заболевания печени. Чтобы снизить риск развития ПКР, связанного с НАЖБП, необходимы срочные меры, которые повысят осведомленность во всем мире и устранят метаболические факторы риска. Появляющиеся данные указывают на то, что снижение иммунного надзора, усиление воспаления кишечника и дисбактериоз кишечника являются потенциальными ключевыми этапами в развитии опухолей [200–204].

НАЖБП является значимой причиной ПКР и может составлять до 38% всех случаев в некоторых регионах, будучи самой быстрорастущей причиной данного вида рака в мире. Исследование Karim и его коллег в США, использовавшее данные из базы Surveillance, Epidemiology and End Results–Medicare, выявило, что у 5098 пациентов с ПКР наиболее частой причиной заболевания стала НАЖБП (35,6% случаев).

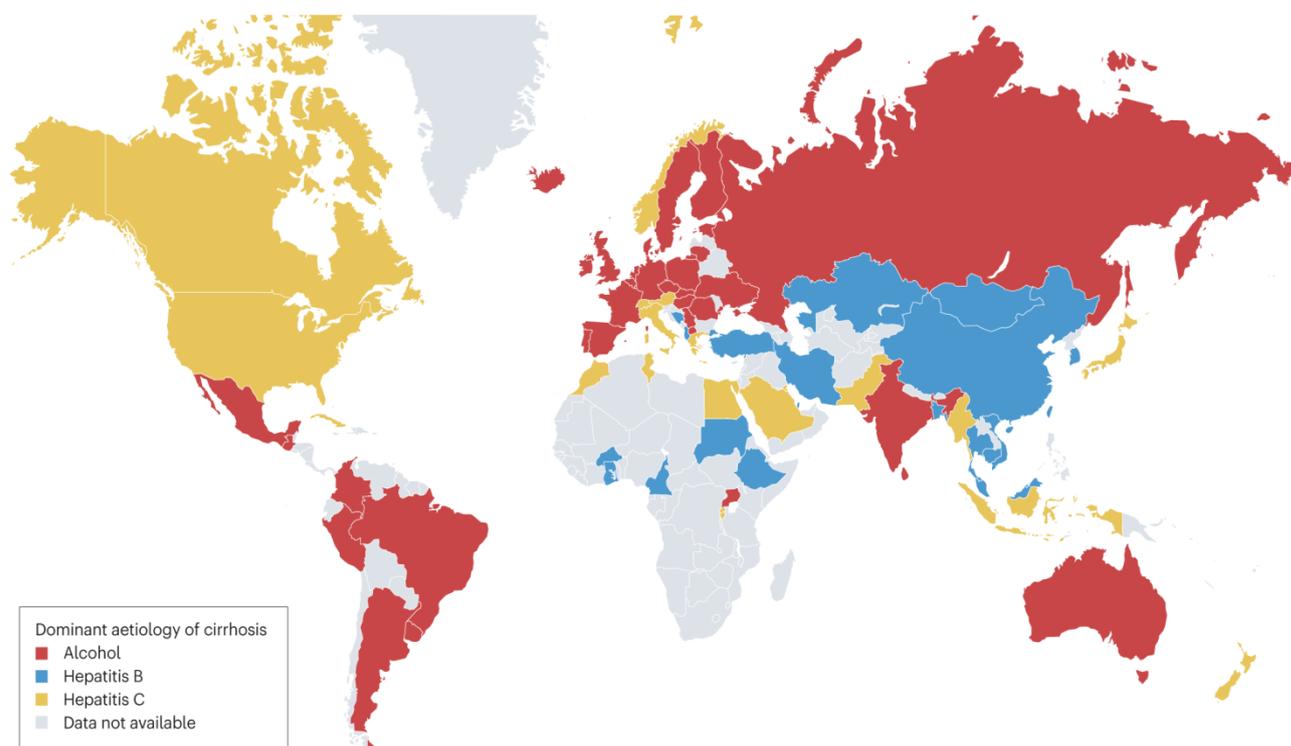


Рисунок 4 - Систематический обзор цирроза печени, который включал исследования, опубликованные в период 1993-2021 годов  
Примечание – Источник [196, p. 2]

Согласно рисунку 4, авторы также отметили, что пациенты с НАЖБП реже проходили регулярное обследование (снижение шансов на 69%) и чаще имели не выявленный ранее цирроз при диагностике ПКР (увеличение шансов в 4,4 раза) [205].

В другом исследовании Dyson и его коллеги показали, что доля случаев

ГЦК, связанных с НАЖБП, возросла с менее 10% в 2000 году до 35% в 2010 году. Этот показатель, вероятно, ещё выше, поскольку диагноз НАЖБП ставили только тем, у кого были явные гистологические или радиологические признаки, а у половины пациентов с ПКР и без известного хронического заболевания печени был хотя бы один метаболический фактор риска [206].

Прогнозы на будущее также указывают на значительный рост числа ПКР, связанной с НАЖБП. Например, по оценкам Эстеса и его коллег, частота таких случаев в Великобритании может возрасти на 88% с 2016 по 2030 год. К этому же времени в Германии ожидается самый высокий уровень заболеваемости. В Китае, Франции и США рост случаев ПКР, связанных с НАЖБП, составит 82%, 117% и 122% соответственно. Основной причиной роста этих показателей является увеличение распространённости ожирения, которое ведёт к росту случаев диабета и НАЖБП, а также к более частому развитию ПКР на фоне НАЖБП [207].

Исследование Lee и его коллег, проведенное в США, показало умеренную положительную связь между увеличением частоты ПКР и распространённостью ожирения в разных штатах. Кроме того, в тех штатах, где больше физической активности, наблюдались более низкие темпы роста ГЦК, что говорит о значительном влиянии НАЖБП на увеличение заболеваемости ПКР [208].

Метанализ, охватывающий 18 исследований с участием более 470 тысяч пациентов, показал, что у пациентов с НАЖБП частота ПКР составляла 0,03 на 100 человеко-лет, тогда как у пациентов с циррозом — 3,78 на 100 человеко-лет. В отличие от ПКР, связанной с вирусным гепатитом или алкоголем, которая обычно развивается при наличии цирроза, ПКР, связанная с НАЖБП, может возникать и без цирроза. Так, в одном исследовании в США лишь 57,9% пациентов с ПКР, связанной с НАЖБП, имели подтверждённый цирроз. Другой метаанализ показал, что у 38,5% пациентов с ПКР на фоне НАЖБП цирроза не было. Уровень заболеваемости ПКР среди пациентов с НАЖБП без цирроза оценивается от 0,01 до 0,08 на 100 человеко-лет. Отсутствие цирроза часто приводит к поздней диагностике ПКР у пациентов с НАЖБП, поскольку рак обычно обнаруживают, когда появляются симптомы, без программ регулярного скрининга [209].

Афлатоксины являются естественным преобладающим вспомогательным метаболитом грибов *Aspergillus flavus* и *Aspergillus parasiticus* [210]. Известно, что он является пищевым загрязнителем и хорошо известным гепатокарциногеном человека, который является основным агентом в патологическом процессе ПКР [211]. Афлатоксины могут присутствовать в широком спектре продуктов питания, включая арахис, мясо, молоко, семена масличных культур, кукурузу и сухофрукты. Существует множество факторов, влияющих на развитие *Aspergillus* и количество загрязнения афлатоксинами в пищевых продуктах. Одним из факторов, повышающих восприимчивость растений к *Aspergillus*, приводящим к загрязнению афлатоксином, является стресс от засухи [212]. После употребления AFB1 метаболизируется до функционального переходного соединения, AFB1-экзо-8,9-эпоксида, которое

может прикрепляться к ДНК [213]. AFB1 генерирует мутацию в сирине 249 в опухолевом супрессоре p53, которая была диагностирована в 30-60% образцов ГЦК, собранных у людей в регионе, где преобладает афлатоксин, большинство из которых страдали от болезни HBV [214]. Были созданы анализы для диагностики специфических мутаций ДНК, связанных с афлатоксином, в тканях и для расчета метаболитов в моче и аддуктов AFB1-альбумина в сыворотке [215].

**Метаболический синдром.** Сообщается, что по сравнению с пациентами без метаболического синдрома пациенты с метаболическим синдромом, таким как ожирение и сахарный диабет, имеют более высокую заболеваемость ПКР [216].

**Ожирение.** Исследование проявлений рака печени показало, что индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> связан с более высоким риском развития первичного рака печени [217]. Связь между раком печени и ИМТ не зависит от употребления алкоголя, географического положения и диабетической истории. Тем не менее, связь между ИМТ и ПКР намного выше у людей с инфекцией ВГС, чем у людей с инфекцией ВГВ [218]. Мужчины с ожирением имели более высокий риск первичного рака печени, чем женщины с ожирением [219]. Кроме того, люди с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) часто имеют метаболические синдромы, такие как ожирение, резистентность к инсулину и гиперлипидемия. Считается, что широко распространенное наличие ожирения и ряд гистологических повреждений печени связаны с НАСГ [220]. Тем не менее, ожирение увеличивает воспаление печени, что приводит к фиброзу и дальнейшему прогрессированию в направлении цирроза печени, связанного с НАСГ [221].

**Генетические факторы.** В дополнение к установленной роли инфекций, вызванных вирусом гепатита, и употребления алкоголя в прогрессировании ПКР, различные генетические аспекты или синдромы также играют жизненно важную роль. Семейные исследования показали, что генетический локус на 4-й хромосоме, кодирующий ген-кандидат 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфатсинтазы 1 (PAPSS1), может регулировать риск развития ПКР у HBV-положительных людей в китайском сообществе. Установлено, что ежегодная распространенность ПКР составляет 4% у пациентов с наследственным гемохроматозом. Более того, представляется, что сочетание этих генетических состояний с известными компонентами риска ПКР, такими как вирусный гепатит и алкоголизм, увеличит их онкогенный потенциал. Таким образом, пациентам с семейными генетическими нарушениями печени следует часто консультировать, чтобы избежать токсического и экологического повреждения печени.

Таким образом, печёночноклеточный рак – это многогранное заболевание, развитие которого связано с сочетанием вирусных, метаболических, генетических и экологических факторов. Метаболический синдром, включающий ожирение, инсулинорезистентность и гиперлипидемию, стал одним из ведущих факторов риска, особенно на фоне неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита. Увеличение

распространённости ожирения и связанных с ним метаболических нарушений предсказывает значительный рост числа случаев печёночноклеточного рака в ближайшие годы, что делает решение этой проблемы приоритетным для здравоохранения.

Генетические факторы также играют значительную роль в предрасположенности к печёночноклеточному раку. Наследственные синдромы, мутации генов и хромосомные перестройки, такие как активация онкогенов и инактивация генов-супрессоров опухолей, усиливают риск развития рака печени. Эти механизмы особенно значимы у пациентов с вирусными инфекциями или метаболическими нарушениями, где генетические изменения могут ускорить процесс канцерогенеза.

Таким образом, стратегия борьбы с печёночноклеточным раком должна учитывать не только вирусные и экологические факторы, но и рост метаболических нарушений и генетической предрасположенности. Комбинированный подход, включающий профилактику, скрининг групп риска, модификацию образа жизни и развитие таргетных методов лечения, станет ключом к снижению заболеваемости и улучшению прогноза для пациентов.

#### **1.4 Скрининг печёночноклеточного рака для раннего выявления заболевания**

Скрининг на ПКТ соответствует многим требованиям программы скрининга, так как заболевание имеет известное клиническое течение, выявляемую на ранней стадии и представляет собой важную проблему здравоохранения. Цель скрининга состоит в том, чтобы определить пациентов с высоким риском развития ПКТ, например, с хроническими заболеваниями печени, и пригласить их к участию в программе. Однако ПКТ часто развивается у людей с недиагностированным циррозом печени [222].

Пациенты с недиагностированным циррозом или хроническими заболеваниями печени могут не попасть под охват программ скрининга, основанных на этом подходе. Кроме того, скрининг может быть сопряжен с определенными рисками. Например, инвазивные процедуры, такие как биопсия печени, могут вызвать осложнения: гематома возникает в 0,5% случаев, риск инфицирования составляет 0,1%, а риск смерти — 0,05%. Негативные психосоциальные последствия отмечаются у 3–20% пациентов, прошедших скрининг. Тем не менее, отсутствие эффективного метода раннего выявления пациентов с ПКТ на ранней стадии приводит к тому, что большинство пациентов умирают от заболевания [223].

Наблюдательные исследования показывают, что пациенты, прошедшие скрининг, имеют более раннюю стадию заболевания по сравнению с теми, кто его не проходил [224]. Однако нерандомизированные исследования подвержены предвзятости, связанной с временем опережения диагноза и продолжительностью жизни. Время опережения означает, что диагноз ставится раньше за счет скрининга, но это не влияет на исход болезни. Предвзятость в отношении времени жизни связана с тем, что чаще выявляются медленно

прогрессирующие формы заболевания, что завышает оценку выживаемости [225].

Согласно исследованиям, эффективность скрининга на выживаемость зависит от предполагаемого времени удвоения опухоли. Например, в одном исследовании выявлено, что время выживания значительно увеличивалось в группе со скринингом при времени удвоения опухоли менее 90 дней, но это преимущество исчезало при более длительном времени удвоения [226] (Wang et al., 2017). Несмотря на это, клинические руководства, такие как NICE (2016) [227], AASLD (2018) [228], ACR (2017) [229], APASL (2017) [230], EASL (2018) [231], JSH (2014) [232], и LAASL (2014) [233], продолжают рекомендовать проведение скрининга каждые 6 месяцев для пациентов с циррозом печени или другими хроническими заболеваниями печени.

Таблица 1- Краткое изложение современных рекомендаций по скринингу ПКР

Организация	Год публикации	Рекомендации
1	2	3
NICE	2016	УЗИ каждые 6 месяцев для взрослых с циррозом печени
		УЗИ каждые 6 месяцев с измерением АФП для взрослых с хроническим гепатитом В
AASLD	2018	УЗИ с АФП или без него каждые 6 месяцев
ACR	2017	Рекомендуется УЗИ, за исключением подгрупп с техническими ограничениями, где рекомендуется КТ или МРТ (например, ожирение, жировая печень, узловатая цирротическая печень)
APASL	2017	УЗИ и АФП каждые 6 месяцев
		Только АФП не рекомендуется
EASL	2018	УЗИ каждые 6 месяцев
		АФП не рекомендуется
JSH	2014	Пациенты с очень высоким риском: УЗИ каждые 3-4 месяца, АФП каждые 3-4 месяца, компьютерная томография/магнитно-резонансная томография (по желанию) каждые 6-12 месяцев
		Высокий риск: УЗИ и АФП каждые 6 месяцев
LAASL	2014	У пациентов с циррозом печени УЗИ следует проводить каждые 6 месяцев. Если качественное УЗИ недоступно, то уровень АФП может рассматриваться в качестве биомаркера

Продолжение таблицы 1

1	2	3
NICE - National Institute of Clinical Excellence (Национальный институт клинического совершенства); AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases (Американская ассоциация по изучению болезней печени); ACR - American College of Radiology (Американский колледж радиологии); APASL - Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени); EASL - European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению печени); JSH - Japan Society of Hepatology (Японское общество гепатологии); LAASL - Latin American Association for the Study of the Liver (Латиноамериканская ассоциация по изучению печени)		

Примечание – Источник [222, р. 3]

Например, NICE [234] рекомендует проводить УЗИ каждые 6 месяцев для пациентов с циррозом печени, не инфицированных вирусом гепатита В, а для пациентов с хроническим гепатитом В — УЗИ в сочетании с измерением АФП. JSH рекомендует для пациентов с очень высоким риском развития ГЦК проводить УЗИ каждые 3–4 месяца, измерение АФП каждые 3–4 месяца, а также КТ или МРТ каждые 6–12 месяцев.

В метаанализе, проведенном Zhang et al., [235] было показано снижение смертности от ГЦК на 37%, однако при корректировке на кластеризацию эти результаты не подтверждались. Использование небольшого коэффициента внутрикластерной корреляции могло существенно повлиять на доверительные интервалы. Это демонстрирует сложность интерпретации результатов скрининговых исследований и необходимость строгого учета статистических поправок.

Существует мнение, что отсутствие доказательств эффекта скрининга не означает отсутствия самого эффекта. Например, в исследованиях Chen et al. [236] и Zhang et al. [235] пациенты с низким риском развития ПКР могли снижать значимость результатов для пациентов с циррозом. Кроме того, данные исследования, проведенные в регионах с высокой распространенностью ГЦК, могут быть неприменимы к регионам с более низкой распространенностью.

Также важно учитывать, что пациенты с хроническими заболеваниями печени умирают по многим причинам, не связанным с ПКР. Это могло повлиять на выбор первичного исхода в исследовании, где использовалась смертность от всех причин. Тем не менее, несмотря на раннюю диагностику и проведение лечения, включая трансплантацию печени, большинство исследований не показали значительного снижения смертности, что может указывать на недостаточную эффективность текущих методов лечения.

Для раннего выявления ПКР должны быть доступны биомаркеры с достаточной чувствительностью и специфичностью. Однако наиболее часто используемый биомаркер для диагностики ПКР — альфа-фетопротейн — имеет недостаточные диагностические характеристики. Существует несколько

кандидатов на роль биомаркеров, таких как серумные протеомные, гликомные и генетические маркеры, которые прошли начальные этапы валидации и продемонстрировали перспективность для раннего обнаружения ПКТ. Однако эти маркеры требуют дополнительной валидации в тщательно подобранных когортах [237].

Использование биомаркеров, таких как PIVKA-II в сочетании с АФП, увеличивает чувствительность и специфичность диагностики. Например, в Японии комбинированный подход позволил выявить опухоли размером менее 2 см на 25% чаще, что способствует раннему началу лечения и снижению затрат [238].

Контрастная МРТ с использованием гепатобилиарного контраста (Gd-EOB-DTPA) зарекомендовала себя как золотой стандарт для точного стадирования ПКТ. В Южной Корее этот метод увеличил выявляемость мелких опухолей на 20%, что позволило сократить расходы на позднее лечение.

Программы массовой вакцинации против вирусного гепатита В в странах Азии (например, Южной Корее и Тайване) привели к снижению числа случаев ПКТ, ассоциированных с HBV, на 80%. Это позволило снизить затраты на лечение цирроза и ПКТ до 50% за последние 20 лет [239].

В Казахстане уровень внедрения систематического скрининга остаётся низким, особенно в сельских регионах. Это приводит к позднему выявлению ПКТ, что значительно увеличивает экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Внедрение регулярного УЗИ и анализа АФП может снизить эти затраты, как это было продемонстрировано в других странах [240].

Расчёты показывают, что стоимость лечения ПКТ на ранних стадиях составляет \$3000–5000, тогда как на поздних стадиях расходы достигают \$50 000 на одного пациента. Развитие скрининга и внедрение современных методов диагностики может значительно снизить это бремя [241].

Таким образом, несмотря на наличие проблем и рисков, связанных с проведением скрининга на ГЦК, ранняя диагностика с использованием современных методов скрининга, таких как УЗИ и измерение уровня АФП, а также использование биомаркеров, таких как PIVKA-II, является важным шагом в снижении заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярного карциномы. Однако для повышения эффективности скрининга необходимо учитывать различные факторы, такие как особенности течения заболевания, региональные различия и доступность современных диагностических методов. В Казахстане внедрение систематического скрининга на ПКТ может существенно улучшить результаты диагностики и лечения, снизив экономическую нагрузку на систему здравоохранения.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Задачей эпидемиологических исследований в отношении социально-значимых злокачественных заболеваний является анализ распространенности и смертности, выявление факторов риска и установление причинно-следственных связей между ними с целью разработки мер по профилактике и управлению контролируемыми факторами для улучшения состояния здоровья населения. Отмечается, что до настоящего момента в Казахстане не проводились эпидемиологические исследования, посвященные печёночноклеточному раку, который также является злокачественным онкологическим заболеванием.

Для достижения целей исследования, проведен комплексный анализ заболеваемости печёночноклеточным раком среди взрослого населения Казахстана в течение последних десяти лет, в период с 2012 по 2021 годы. Анализ был проведён на основе данных, представленных в статистических сборниках и бюллетенях, опубликованных Комитетом по статистике Министерства национальной экономики Республики Казахстан, а также информации, предоставленной «Республиканским центром электронного здравоохранения» Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Данное научное исследование в области общественного здоровья и здравоохранения является комплексным статистическим и аналитическим исследованием. В исследовании использованы статистические, аналитические и социологические методы исследования. Для исследования была разработана программа исследования (табл. 2).

Таблица 2 – Программа исследования диссертационной работы

Задачи исследования	Материалы исследования	Методы исследования	Результаты исследования
1	2	3	4
Проведение литературного обзора	Диссертации отечественных и зарубежных авторов. Статьи в базах данных Cochrane Library, PubMed, Medline Complete, Wiley Online Library, Springer Link, Google scholar, eLibrary, опубликованные в период с 2012 по 2021 гг.	Информационно-аналитический	249 источников литературы
Выявление основных проблем диагностики и лечения		Информационно-аналитический; Статистический	Заболеваемость по полу и возрасту, прогнозные показатели числа случаев и

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
печёночноклеточного рака в РК	Для определения числа впервые выявленных случаев печёночноклеточного рака были использованы данные из: - <a href="http://www.rcrz.kz/">http://www.rcrz.kz/</a> , статистические		заболеваемости, распространенность печёночноклеточного рака в РК за 2012-2021 гг.
Проведение сравнительного анализа результатов и оценка качества жизни пациентов после медикаментозного, хирургического методов лечения печёночноклеточного рака	Разработаны анкеты на русском и казахском языках для врачей.	Информационно - аналитический; Статистический	156 респондентов – медицинских работников
Проведение социологического опроса оценки качества жизни и оценка физической активности у больных с печёночноклеточным раком после лечения	Разработаны анкеты на русском и казахском языках для оценки качества жизни на основе анкеты. Анкетный опрос проведен у 27 пациентов, которые получили лечение в ННЦХ им. А.Н. Сызганова.	Информационно -аналитический; Статистический	Больные печёночноклеточным раком в количестве 27 анкетированных. Получено одобрение ЛЭК НАО КазНМУ им. А.С. Асфендиярова.
Проведение математических моделирования для прогнозирования печёночноклеточного рака в Казахстане	Прогнозные оценки о заболеваемости от печёночноклеточного рака в Казахстане до 2027 года.	Статистический метод	Выводы и предложения
Разработка предложения по улучшению медицинской помощи больным с печёночноклеточным раком	Разработка рекомендации диагностики по печёночноклеточному раку.	Аналитический метод	Выводы и предложения

## 2.1 Общая характеристика материалов и методов исследования

Дизайн исследования: ретроспективный анализ – исследование результатов прошлых лет; социологический анализ – поперечное исследование пациентов с печеночно-клеточным раком с описательно оценочным (дескриптивным) исследованием.

- Методы исследования:

1. Информационно-аналитический метод;
2. Социологический опрос;
3. Статическая обработка данных.

- Объекты исследования:

Пациенты с циррозом печени различной этиологии с печёночноклеточным раком находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении в РК.

- Субъект исследования:

Пациент с печёночноклеточным раком.

В рамках данного исследования выполнены мероприятия для реализации задач исследования со специфичными для каждого фрагмента методами (программа исследования):

1. Анализ источников литературных данных по тематике «Эпидемиология печёночноклеточного рака» путем использования базы данных Cochrane Library, Pub Med, Medline Complete, Wiley Online Library, Springer Link, Google scholar, eLibrary.

2. Мониторинг первичной заболеваемости печёночноклеточного рака в разрезе регионов Республики Казахстан за период 2012-2021 годов. За данный период зарегистрировано 7072 пациента.

3. Анализ распределения официальных показателей заболеваемости печёночноклеточного рака по возрасту, полу и национальностей в разрезе регионов Республики Казахстан за период 2012-2021 годов.

4. Анализ результатов лечения пациентов с печёночноклеточным раком на базе АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», N=185.

5. Анализ мнений специалистов по результатам проведенного анкетирования по выявлению проблем диагностики, лечения и реабилитации пациентов с печёночноклеточным раком, количество респондентов составило 156 человек.

6. Анализ качества жизни и уровня физической активности у пациентов с печёночноклеточным раком с использованием краткого международного опросника для оценки физической активности (N=27).

7. Прогнозные оценки основных показателей по печёночноклеточному раку в Казахстане до 2027 года.

Первым этапом для выполнения данного исследования проведён обширный литературный обзор с использованием таких баз данных, как Cochrane Library, PubMed, Medline Complete, Wiley Online Library, Springer Link, Google Scholar и eLibrary. В обзор были включены публикации, доступные за период с 2012 по 2021 годы. На первом этапе исследования был проведен анализ научных работ,

рассматривающих вопросы, связанные с распространенностью заболеваемости и смертности от печёночноклеточного рака, как в Казахстане, так и за рубежом. Также изучили диагностические методы, лечение и организацию медицинской помощи пациентам с данным видом рака.

На втором этапе исследования анализ показателей заболеваемости печёночноклеточным раком проводился на основе данных из «Электронного реестра стационарных больных» (ЭРСБ) за период 2012–2021 гг.

ЭРСБ представляет собой систему учета госпитализированных пациентов в Казахстане и охватывает данные по всей территории страны. Собранные данные включают информацию о демографических характеристиках пациентов, такие как возраст, пол, регион проживания и национальность.

Статистический анализ данных позволил проникнуть глубже в тенденции заболеваемости печёночноклеточного рака в Казахстане. В процессе тщательного ретроспективного анализа данных, охватывающего десятилетний период с 2012 по 2021 годы, изучены показатели заболеваемости печёночноклеточным раком (гепатоцеллюлярная карцинома - ГЦК) с учетом важных факторов, таких как возраст и пол. Данные факторы выражены в отношении числа случаев ПКР на 100 000 населения и оказались крайне важными для полного и точного анализа распространенности заболевания.

Для объективного обеспечения сравнения показателей заболеваемости между разными периодами и регионами, был проведен анализ данных по возрасту. Данный метод позволил учесть влияние возрастной структуры населения, что является критическим аспектом при анализе заболеваемости. Это дало возможность сравнивать данные на более чистой основе, исключая искажения, вызванные разными возрастными группами в разных регионах и периодах времени.

Были выявлены общие тенденции заболеваемости ПКР в Казахстане за исследуемый период, а также учтены вариации в разных возрастных категориях и разница между мужчинами и женщинами. Это позволило получить более полное и точное представление о динамике заболеваемости ПКР и определить факторы, которые могут быть связаны с ее изменениями.

Анализ охватил все регионы Казахстана, в том числе крупнейшие города: Астану, Алматы и Шымкент. Кроме того, был вычислен средний уровень заболеваемости за весь исследуемый период с 2012 по 2021 годы. Для сравнения данных между регионами использовали метод прямой стандартизации, учитывая структуру населения в каждом регионе и его изменения со временем.

Чтобы оценить тенденции во времени, был применен метод наименьших квадратов и рассчитано среднегодовое процентное изменение уровня заболеваемости с использованием среднего геометрического. Анализ различий в заболеваемости между полом и возрастными группами был выполнен с использованием двустороннего анализа дисперсии, считая различия статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для получения данных о численности населения на уровне регионов и городов использовалась ежегодная таблица численности населения Казахстана,

подготовленная Казахстанским агентством статистики. Все вычисления и анализ данных были выполнены с использованием программного обеспечения Graph Pad Prism Pro (2021).

В результате исследования было не только расширено понимание заболеваемости ПКР в Казахстане, но и выявлены важные факторы риска. Данные результаты послужили основой для разработки рекомендаций по улучшению системы здравоохранения и проведению более эффективных мер по профилактике данного заболевания.

Третий этап исследования представлял собой изучение и анализ методов диагностики и лечения пациентов, страдающих печёночноклеточным раком, которые были госпитализированы в АО «Национальный научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова» в течение шестилетнего периода с 2017 по 2023 годы. Был собран объем данных для анализа из официальных статистических источников, которые были разработаны и поддерживаются внутри «ННЦХ им. А.Н. Сызганова».

Анализ результатов лечения был проведен на выборке из 185 респондентов с ГЦК, прошедших лечению в АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова». Охват всех 7072 случаев не требовался, поскольку целью исследования было детальное изучение лечения ПКР и исходов на базе данного центра.

Для оптимальной оценки качества жизни пациентов после оперативного и/или медикаментозного методов лечения ПКР существующих в Казахстане проанализированы 27 пациентов, подвергнутых данным методам лечения в АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова» за период с 2017 по 2023 годы. Для этого использовалась русскоязычная версия опросника EORTC QLQ-HCC 18. Опросник был предоставлен всем 27 пациентам для получения данных о качестве их жизни после соответствующей терапии.

Анкета для опроса по оценке физической активности была отправлена 185 респондентам, однако ответ получен только от 27 респондентов, поэтому выборка оказалась ограниченной данным количеством, достаточным для выявления основных тенденций без необходимости массового охвата, как это требуется для эпидемиологических исследований.

Был проведен онлайн-опрос, который охватил врачей-хирургов, специалистов по лучевой диагностике и онкологов, химиотерапевтов, гастроэнтерологов из разных регионов Республики Казахстан, с целью изучения аспектов, связанных с диагностикой и лечением ПКР. Для сбора данных была использована специально разработанная онлайн-анкета под названием «Опросник по гепатоцеллюлярной карциноме печени» (ПКР), которая была размещена на платформе Google Forms. Опросник направлен 162 врачам специалистам, занимающимся непосредственно проблемой ПКР по Республике Казахстан согласно цифровой медицинской платформе "МедЭлемент". Нами получены ответы от 156 участников. После выгрузки полученных данных в формате Excel, был проведен их анализ с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 20.

Опросник EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) является одним из наиболее

распространенных неспецифических методик для оценки качества жизни и широко используется в США и странах Европы для проведения исследований в данной области. Данный опросник был адаптирован для разных популяций, включая здоровых людей и тех, у кого имелись хронические заболевания.

Дополнительно мы провели сравнительный анализ 27 пациентов, подвергшихся различным методам лечения, с использованием короткой международной анкеты EORTC QLQ-C30 в онлайн-формате через платформу Google Forms. Данный опрос оценивает физическую активность пациентов за последнюю неделю и является одним из наиболее широко используемых инструментов для измерения этого параметра.

Анкетирование было проведено среди пациентов, прошедших лечение от ПКР, и анонимность была обеспечена. Для участия в исследовании были установлены строгие критерии, включая возраст и соответствие классификации ультразвуковых исследований ВОЗ.

После сбора данных был проведен их анализ с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 20.

Четвертым этапом исследования решена задача прогнозирования основных показателей по ПКР в Казахстане до 2027 года, используя методологию эпидемиологии Барояна О.В. и Рвачева Л.А. Методология Барояна О.В. и Рвачева Л.А. основывается на эпидемиологических моделях, которые описывают процесс распространения заболеваний с помощью системы дифференциальных уравнений. Население разделяется на несколько групп: восприимчивые (S), инфицированные (I) и выздоравливающие (R). Переходы между группами описываются уравнениями, учитывающими скорость инфицирования и выздоровления.

Коэффициент заболеваемости ( $\beta$ ) определяет, как быстро заболевание распространяется среди восприимчивых людей, и зависит от контактов между инфицированными и восприимчивыми.

Коэффициент смертности ( $\mu$ ) характеризует вероятность летального исхода среди инфицированных, и его значение может различаться в зависимости от возраста, пола и сопутствующих заболеваний.

Число восприимчивых — это часть населения, которая может быть инфицирована в будущем, и этот параметр особенно важен для оценки риска распространения болезни в группах с высоким уровнем факторов риска, таких как пациенты с хроническими заболеваниями печени.

Подход Барояна О.В. и Рвачева Л.А. применяется для построения прогнозов, где важна динамика изменения численности групп населения с течением времени, а также влияние различных факторов (например, профилактических мер) на распространение заболевания [219, р. 481].

Для описания динамики заболеваемости и смертности от ПКР с помощью математического моделирования можно использовать различные модели. Один из классических подходов для моделирования распространения заболеваний — это дифференциальные уравнения эпидемиологии. Рассмотрим основные компоненты модели SIR, где было описана эпидемиологическая модель выше. Приводим для ПКР уравнения модели SIR:

Уравнение для восприимчивых (S):

$$dS(t)/dt = -\beta S(t) I(t)$$

Уравнение для заболевших (I):

$$dI(t)/dt = \beta S(t) I(t) - \gamma I(t)$$

Уравнение для выздоровевших или умерших (R):

$$dR(t)/dt = \gamma I(t)$$

и после приводим модифицированные уравнения для онкологических заболеваний.

Уравнение для заболевших (I):

$$dI(t)/dt = r S(t) - \gamma I(t)$$

Уравнение для смертности:

$$dD(t)/dt = \mu I(t)$$

и в результате приводим формулы прогноза:

Прогноз заболеваемости:

$$I(t+1) = I(t) + (\beta S(t) I(t) - \gamma I(t)) \Delta t$$

Прогноз смертности:

$$D(t+1) = D(t) + \mu I(t) \Delta t$$

Эти уравнения можно использовать для численного моделирования динамики заболевания и смертности от ПКР в Казахстане, учитывая исторические данные и прогнозы на будущее.

Дизайн исследования, включая ключевые этапы и методологию, представлен на рисунке 5.



Рисунок 5 - Дизайн исследования

Заключительный этап исследования включал анализ полученных данных и разработку практических рекомендаций по улучшению диагностики и лечения пациентов с ПКР. Также проанализирован уровень медицинской помощи, предоставляемой данным пациентам, и выявлены потенциальные трудности, которые могут возникнуть в ходе лечения. На основе полученных результатов и анализа, выведены научно обоснованные выводы и предложены практические мероприятия для улучшения уровня диагностики и лечения ПКР.

Таким образом, использованные методы и методология исследования, включая социологические, математические и статистические подходы, были строго адаптированы к целям и позволили получить существенные результаты и выводы.

### 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

#### 3.1 Анализ эпидемиологической ситуации печёночноклеточного рака в Республике Казахстан

В рамках поперечного исследования, проведённого в Республике Казахстан пациентов с печёночноклеточным раком, выполнен углублённый анализ динамики заболеваемости и смертности в различных социальных и возрастных группах. Рассмотрены потенциальные факторы риска, влияющие на изменение данных показателей, а также текущие меры общественного здравоохранения.

Для анализа показателей заболеваемости использованы данные из Электронного реестра стационарных больных (ЭРСБ) за период 2012–2021 гг. Расчёт уровней заболеваемости выполнен для случаев ПКР, зарегистрированных в каждом регионе страны, включая города Астана, Алматы и Шымкент. Для обеспечения сопоставимости данных применён метод прямой стандартизации с учётом мирового стандарта численности населения, рекомендованного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Данные о численности населения по регионам и городам предоставлены Казахстанским агентством статистики на основе ежегодных демографических отчётов.

За весь анализируемый период, начиная с января 2012 года и заканчивая декабрем 2021 года, в Республике Казахстан было зарегистрировано 7072 случая ПКР. Эти статистические данные служат отправной точкой для более тщательного исследования тенденций распространения данной онкологической болезни в стране и выявления ключевых факторов, влияющих на ее распространение.

На рисунке 6 отражено географическое распределение заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой у зарегистрированных пациентов в стационаре (ЭРСБ) в Республике Казахстан. Частота заболеваемости ПКР в Казахстане представлена на рисунках 6, 7, 8.

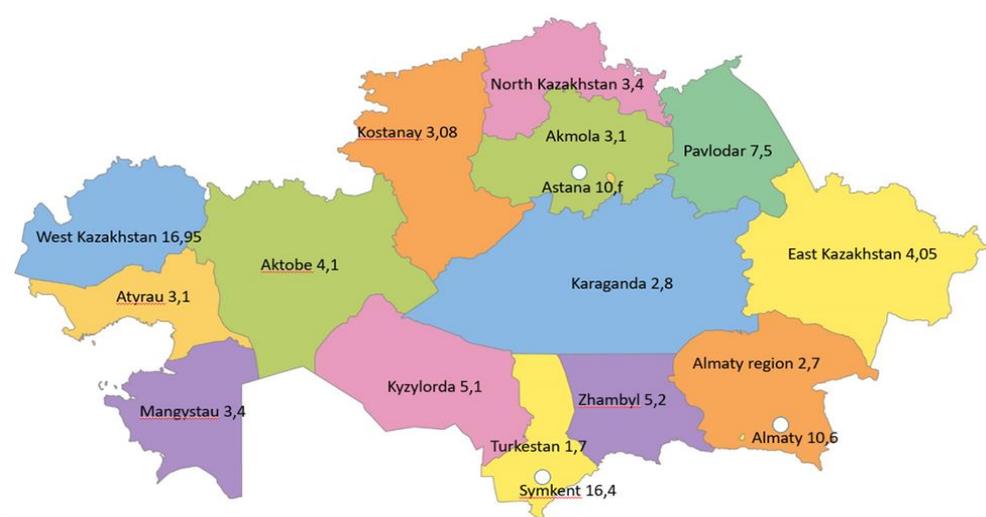


Рисунок 6 - Частота заболеваемости ПКР в – регионах Казахстана

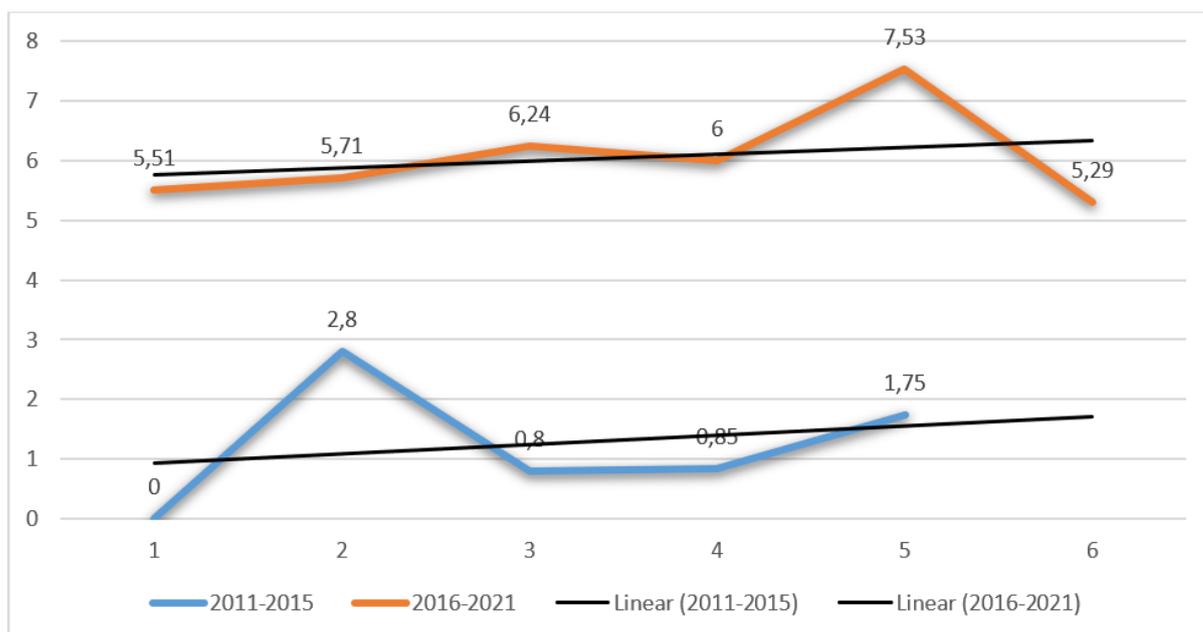


Рисунок 7 - Ежегодные стандартизированные показатели заболеваемости ПКР для Казахстана, на 100 000 населения

Исходя из рисунков 6 и 7, анализ частоты заболеваемости ПКР в различных регионах Казахстана за период с 2012 по 2021 годы выявил тревожную динамику, которая требует серьезного внимания и дальнейших исследований. За рассмотренный период общий уровень заболеваемости ПКР вырос с крайне низких 0,06 случая на 100 000 населения до значительных 7,53 случаев на 100 000 населения ( $R^2 = 0,8261$ ,  $P = 0,001$ ). Значительный и статистически значимый рост заболеваемости ПКР свидетельствует о наличии стабильной и восходящей тенденции в распространении данной формы рака в республике, что наглядно подтверждается на графическом представлении в рисунке 7.

Данное явление представляет собой значительную проблему общественного здравоохранения, и его причины требуют дополнительного изучения. Возможно, на этот рост оказывают влияние различные факторы, такие как изменения в образе жизни, диетические привычки, экологические факторы и другие.

Однако следует отметить, что в период с 2013 по 2017 годы в некоторых регионах Республики Казахстан был реализован скрининговый проект, направленный на раннее выявление рака печени. Этот проект позволил повысить диагностическую эффективность и улучшить показатели ранней диагностики заболевания, что может способствовать снижению уровня смертности и улучшению прогноза для пациентов.

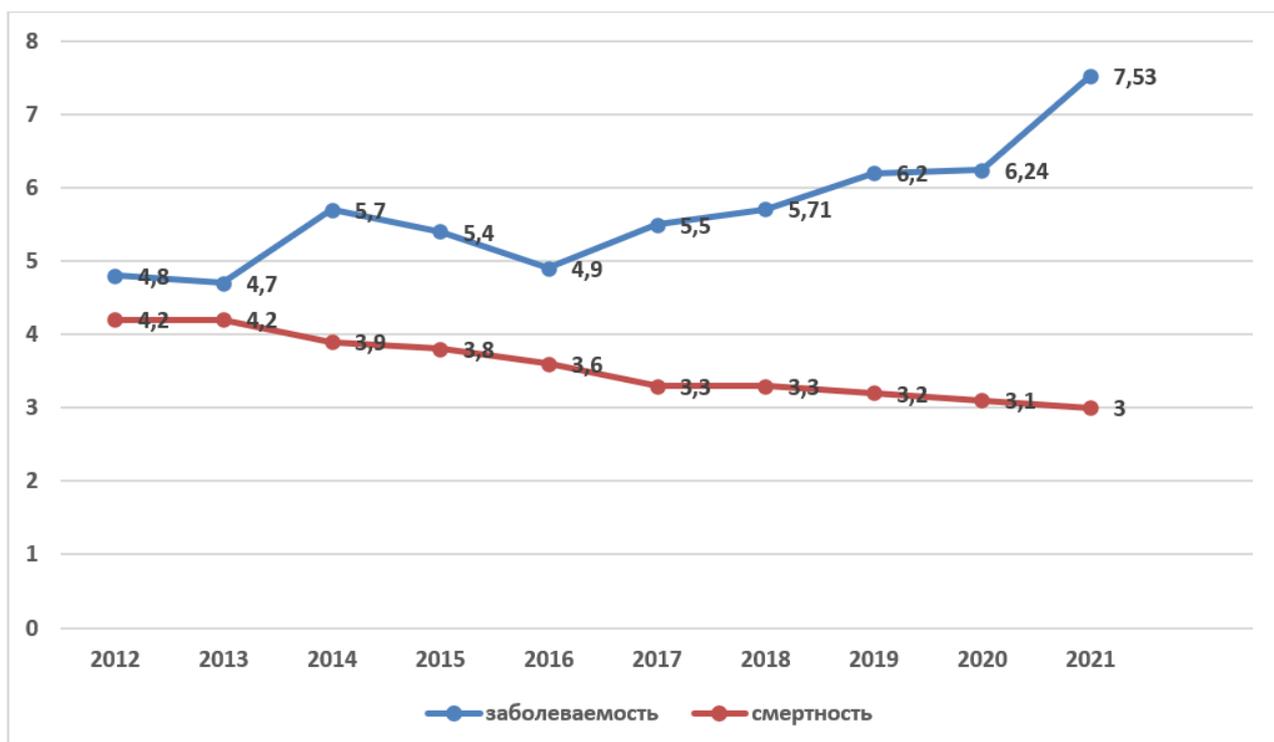


Рисунок 8 - Изменение уровня заболеваемости и смертности от ПКР в Казахстане с 2012 по 2021 год на 100 000 человек

Как видно из рисунка 8, за последние десять лет, начиная с 2012 года и заканчивая 2021 годом, в Республике Казахстан было зарегистрировано 7072 случая первичного рака печени. Данные, полученные на 2021 год, показали, что уровень заболеваемости у обоих полов занимал 10-е место в структуре онкологических заболеваний. Это свидетельствует о значительной важности и распространенности данного типа рака в республике.

При анализе уровня заболеваемости первичным раком печени (ПКР) в Казахстане за период с 2012 по 2021 годы выявлена устойчивая тенденция роста, при этом среднегодовой прирост составил 5,7%. В 2012 году показатель заболеваемости составлял 4,8 случая на 100 000 населения. К 2015 году он увеличился до 5,7 случаев, что на 5,56% выше предыдущего года. Динамика роста продолжалась: в 2017 году заболеваемость достигла 6,4 случая (+4,92%), в 2018 году — 6,8 случая (+6,25%), в 2019 году — 7,2 случая (+5,88%). В 2020 году показатель составил 7,4 случая на 100 000 населения (+2,78%), а в 2021 году достиг пика — 7,53 случая (+1,76%). Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований причин роста заболеваемости и усиления профилактических мероприятий.

Таким образом, за анализируемый период уровень заболеваемости ПКР вырос с 4,8 до 7,53 случаев на 100 000 населения, что отражает общий прирост более чем на 56,88% за десятилетие. Среднегодовой прирост за этот период составил около 5,7%.

В течение исследуемого десятилетия показатель смертности от печёночно-клеточного рака оставался относительно стабильным, занимая 10-е

место в структуре онкологических заболеваний в Казахстане. В 2021 году смертность от ПКР составила 3% от общей смертности, связанной с онкологическими заболеваниями. Анализ динамики смертности показал, что за этот период среднегодовое снижение смертности составило 1,4%. В 2021 году абсолютное количество смертей от ПКР снизилось на 14,0% по сравнению с 2012 годом. Тем не менее, несмотря на уменьшение смертности, высокий уровень заболеваемости ПКР остается актуальной проблемой общественного здоровья и требует продолжения усилий по его контролю и предупреждению.

Таким образом, в целом, анализ данных о заболеваемости ПКР в Казахстане за последние десять лет подчеркивает важность разработки и внедрения эффективных мер по предотвращению, ранней диагностике и лечению данной онкологической болезни. Рост числа заболеваемости ПКР свидетельствует о необходимости значительного внимания в области общественного здравоохранения и медицинской практики с целью снижения бремени этого заболевания на население страны и улучшения прогнозов для пациентов.

### **3.2 Региональная, половозрастная и этническая характеристика заболеваемости печёночноклеточным раком в Республике Казахстан**

В данном исследовании проанализировали влияние региональных, половозрастных и национальной принадлежности на динамику заболеваемости ПКР. Выявили особенности и тенденции, которые характеризуют данное заболевание в различных группах населения.

Важным шагом в анализе был расчет среднего стандартизованного уровня заболеваемости за период 2012-2021 годов. Этот показатель позволил выявить общие тенденции в распространении ПКР за длительный период времени.

Данные, отражающие регистрацию случаев ПКР в период с января 2012 по декабрь 2021 года, были тщательно собраны и проанализированы в рамках данного исследования. Общее количество зарегистрированных случаев составило 7072. Таким образом, вся собранная информация детализирована и представлена в таблице 3, охватывающей широкий спектр информации о случаях ПКР, включая информацию о половозрастной, а также этнической принадлежности.

Общий уровень заболеваемости ПКР вырос с 0,06 до 7,53 случая на 100 000 населения за период с 2012 по 2021 годы ( $R^2 = 0,8261$ ,  $P = 0,001$ ), что свидетельствует о тенденции к росту числа в течение исследуемого периода, как было показано на рисунке 9.

Таблица 3 - Исходные данные заболеваемости ПКР по регионам

Показатель и	Регионы															Города			ПК
	Ақмолин. обл.	Ақтөбинс. обл.	Алматын. обл.	Атырауск. обл.	Жамбылс. обл.	Қарағанд. обл.	Қостанайс. обл.	Қызылорд. обл.	Манғыстау. обл.	Түркістан. обл.	Павлодарс. обл.	СКО	ЮКО	ЗКО	ВКО	Алматы	Астана	Шымкент	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
всего, n (%)	87	258	219	175	346	253	151	334	196	248	143	92	248	357	298	1477	1065	1125	7072
возраст, среднее ± SD	±64,2	±60,9	±60,6	±62,4	±64,8	±62,0	±63,6	±65,0	±64,1	±62,3	±60,4	±62,1	±66,0	±64,7	±65,5	±61,3	±62,4	±63,7	±63,1
лет, n (%)																			
20 – 30	0	8	2	0	5	6	0	4	0	2	0	0	5	4	3	11	15	8	73
31 – 40	2	7	15	1	6	4	1	6	5	0	1	7	12	9	12	54	48	31	221
41 – 50	3	30	22	12	23	17	21	41	23	15	15	11	31	34	24	154	102	122	700
51 – 60	14	76	68	70	77	74	44	71	47	56	44	24	71	65	54	341	254	282	1732
61 – 70	36	101	68	61	134	103	61	134	75	105	46	35	74	141	152	512	401	356	2595
71 – 80	23	35	44	31	101	49	24	78	46	70	37	15	55	104	98	405	245	326	1786
пол, n (%)																			
мужчины	53	169	125	129	198	159	91	205	105	160	98	62	125	213	196	854	612	512	4066

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
женщины	34	89	94	46	148	94	60	129	91	88	30	30	12 3	14 4	102	62 32	453	613	2991
национальность, n (%)																			
Европейская этническая группа	36	33	24	41	60	52	33	88	44	52	23	26	35	57	43	42 5	256	321	1649
Азиатская этническая группа	51	225	195	134	286	201	118	246	152	196	120	66	21 3	30 0	255	10 52	809	803	5422
Другие																			
Примечание: СКО – Северо-Казахстанская область; ВКО – Восточно-Казахстанская область; ЮКО – Южно-Казахстанская область; ЗКО – Западно-Казахстанская область; РК – Республика Казахстан; SD – стандартное отклонение; n- количество.																			

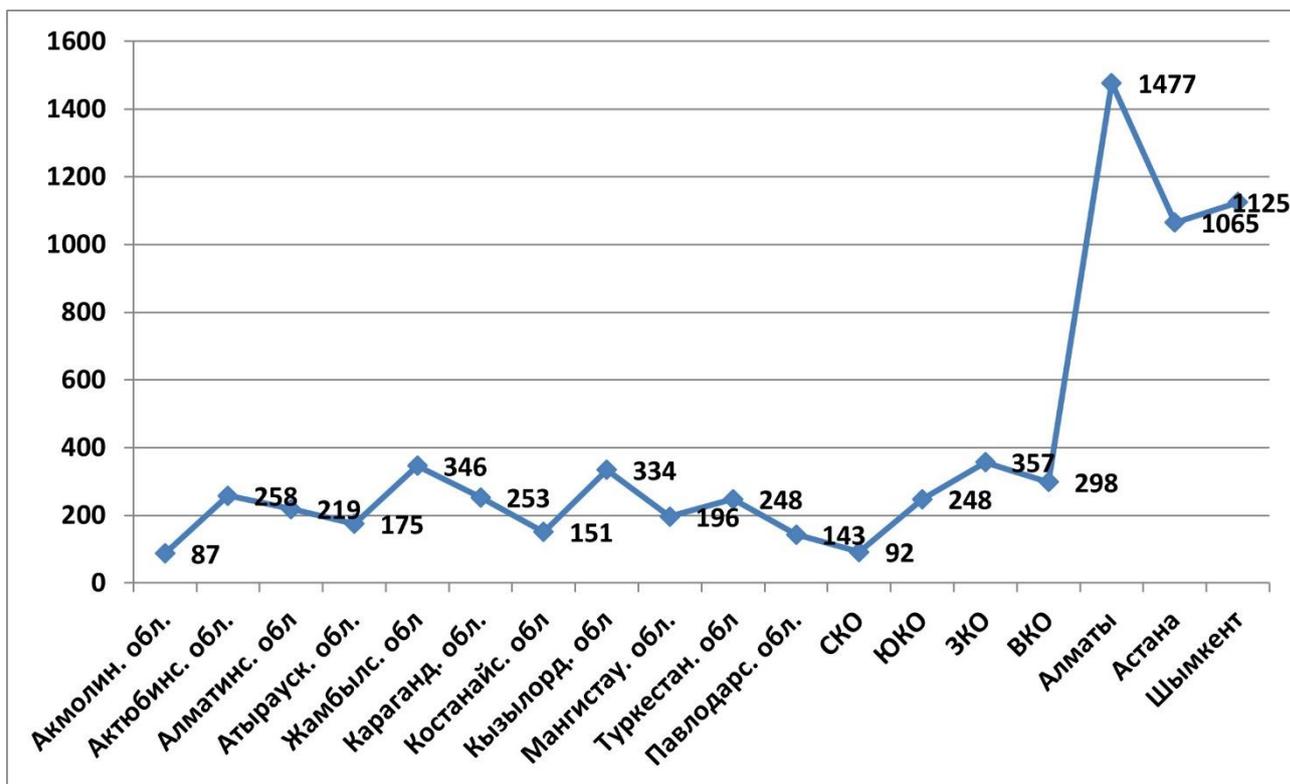


Рисунок 9 – Заболеваемость ПКР по регионам/городам Казахстана

При статистическом анализе выявлено, что самые высокие показатели заболеваемости ПКР зарегистрированы в Алматы, Астане и Шымкенте, что связано с высокой плотностью населения, лучшей доступностью медицинской помощи и концентрацией специализированных учреждений. Среди областей самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в Жамбылской, Кызылодской и Западно – Казахстанской областях, в то время как самые низкие уровни наблюдаются в Акмолинской области.

Необходимо отметить, что самые высокие показатели заболеваемости были зафиксированы в трех городах республиканского значения: Астана, Алматы и Шымкент, в то время как самые низкие показатели наблюдались в Акмолинской области. Средний уровень заболеваемости по всей стране составил 7,53 случая на 100 000 населения (95% доверительный интервал: 4,91–5,47).

Данное исследование направлено на анализ возрастно-стандартизированных тенденций заболеваемости печёночноклеточным раком в различных регионах Казахстана.

Анализ выявил, что общий уровень заболеваемости ПКР в стране демонстрирует устойчивый рост в период с 2012 по 2021 годы. Наиболее заметное увеличение стандартизированного по возрасту уровня заболеваемости отмечено в Акмолинской области, что подчёркивает необходимость усиления профилактических мер и контроля за факторами риска в отдельных регионах.

Кроме того, существует четкий градиент распространения заболевания с севера на юг. Зарегистрированный уровень заболеваемости ПКР на уровне

страны в 7,53 случая на 100 000 населения в 2021 году выше, чем показатель в 2,8 случая на 100 000 населения, который был зафиксирован в 2012 году. В целом, более высокий уровень заболеваемости может быть частично объяснен улучшением возможностей диагностики ПКТ, а также увеличением осведомленности о этой болезни среди населения и медицинского сообщества. Это также подтверждается тем фактом, что большинство случаев в наборе данных были новыми. Информация о хирургических процедурах, использованных для лечения, недоступна в данной версии базы данных.

При исследовании выявлен самый высокий уровень заболеваемости ПКТ у пожилых людей, что ожидаемо, так как ПКТ чаще всего диагностируется в пожилом возрасте ввиду того, что опухоли требуют длительного времени для развития и становятся симптоматичными. Более того, пациенты данной возрастной группы часто проходят медицинские обследования по другим причинам.

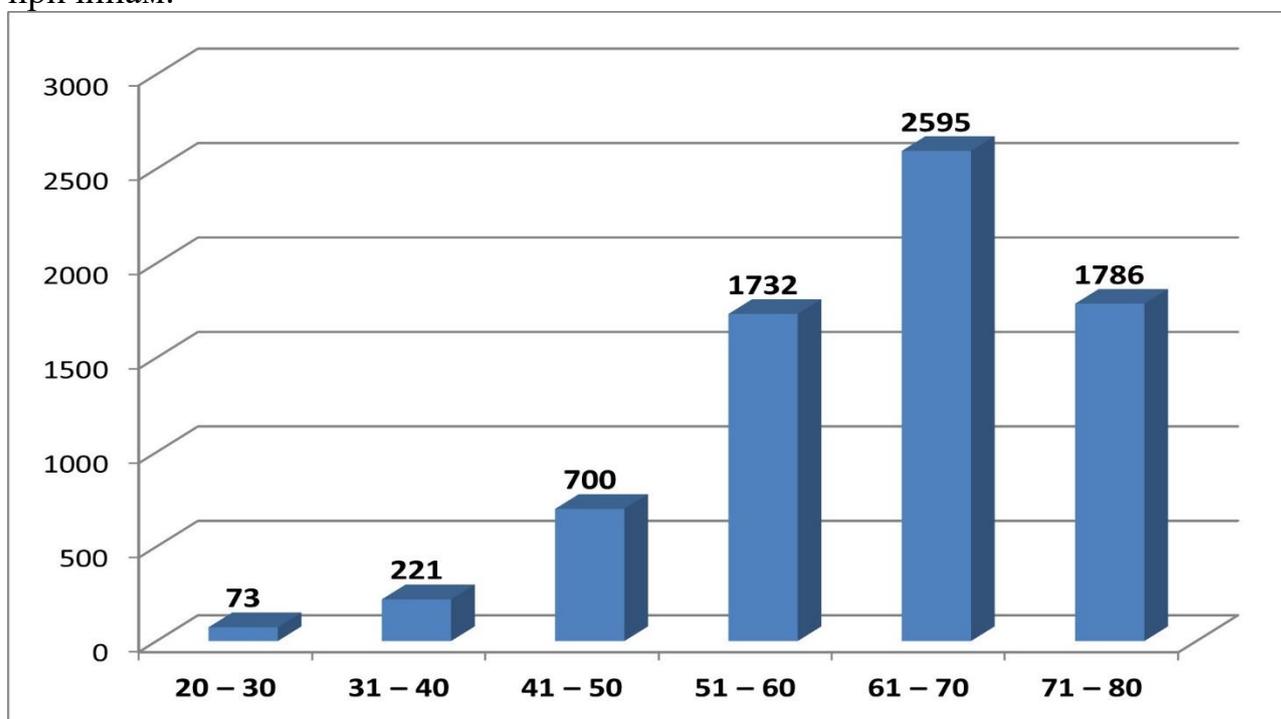


Рисунок 10 – Заболеваемость ПКТ по возрасту

Возраст при установлении диагноза варьировался от 11 месяцев до 80 лет. Из общего числа случаев заболеваемости ПКТ (7072 случая) на возрастную группу 20-30 лет приходится 2% (141 случай), на возрастную группу 31-40 лет — 4% (283 случая), на группу 41-50 лет — 8% (566 случаев), на группу 51-60 лет — 15% (1061 случай), на группу 61-70 лет — 35% (2475 случаев) и на группу 71-80 лет — 30% (2122 случая). Таким образом, наибольшее количество случаев заболевания наблюдается в возрастных группах старше 60 лет, в то время как среди молодого населения (20-30 лет) заболеваемость остается значительно низкой. Средний возраст составил 63,1 года, и 57,4% случаев приходилось на мужчин. ПКТ чаще всего диагностируется у лиц старше 61 года и редко встречается среди молодых людей младше 20 лет.

Известно, что мужчины чаще подвержены высокому риску развития ПКР по сравнению с женщинами. Уровень заболеваемости среди детей младше 20 лет оказался ниже. В данном исследовании также установлено, что в целом у мужчин выше уровень заболеваемости ПКР по сравнению с женщинами, что соответствует данным международных исследований.

Анализ демонстрирует, что мужчины чаще страдают ПКР, чем женщины, во всех регионах Казахстана. Например, в Астане и Алматы число заболевших мужчин значительно превышает число женщин и 57,4% случаев приходились на мужчин в общей заболеваемости.

По сравнению с европейской этнической группой, азиатская этническая группа имеет более высокий уровень заболеваемости генетически контролируруемыми заболеваниями ПКР на 3,4 раза случаев. Заболеваемость в азиатской этнической группе составляет 5422 случая на 100 000 человек, что значительно превышает уровень заболеваемости в европейской этнической группе (рисунок 11).



Рисунок 11 – Заболеваемость ПКР по этнической принадлежности

Это обозначает важное различие в частоте заболеваемости между двумя этническими группами и подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований и внедрения мер для профилактики ПКР среди азиатского населения, особенно учитывая связь между ПКР и гепатитами В, С, Д. Важным ограничением данного исследования является неполнота данных, так как в Казахстане не все случаи ПКР учитываются в системе Экстренной медицинской статистической отчетности из-за ограниченной диагностики в некоторых регионах. Многие пациенты диагностированы слишком поздно. Поскольку данное исследование основано на хирургических данных, результаты могут отражать заниженную частоту заболевания, так как не учитывают амбулаторных пациентов, получающих медикаментозное лечение, и бессимптомные случаи. Следовательно, для более точной оценки

распространенности заболевания необходимо включать эти группы в будущие программы эпиднадзора.

В заключение, данное исследование представляет собой первую попытку оценить тенденции в стандартизированных по возрасту показателях заболеваемости ПКР в разных регионах Казахстана. В целом, уровень по данной заболеваемости продолжает расти в течение последнего десятилетия. Однако даже в условиях роста уровня заболеваемости, особенно в крупных городах, необходимо активно стремиться к раннему выявлению заболевания с помощью ультразвукового скрининга и профилактических мероприятий среди групп высокого риска, чтобы снизить бремя ПКР по всей стране.

### **3.3 Анализ заболеваемости вирусными гепатитами в Республике Казахстан**

При изучении эпидемиологических аспектов печёночноклеточного рака (ПКР) ключевое значение имеют сопутствующие заболевания и факторы риска, включая метаболический синдром, ожирение, цирроз печени, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, курение и вирусные гепатиты В и С. Однако в Республике Казахстан данные о таких заболеваниях зачастую регистрируются по различным кодам Международной классификации болезней (МКБ), что делает их интеграцию и комплексный анализ затруднительным.

Несмотря на направленные запросы в Министерство здравоохранения Республики Казахстан и Республиканский центр развития здравоохранения (РЦРЗ), систематизированные данные о распространённости указанных факторов риска получить не удалось. Это обусловлено фрагментарностью данных, отсутствием унифицированной системы регистрации факторов риска и их распределением по различным категориям в медицинских базах данных.

В связи с этим для анализа эпидемиологических аспектов ПКР были использованы официальные данные филиала «Научно-практический центр санитарно-эпидемиологической экспертизы и мониторинга» за период 2012–2021 годов. Основное внимание уделялось статистике заболеваемости вирусными гепатитами В и С, которые являются ведущими факторами риска развития ПКР в Казахстане.

Настоящая глава представляет данные по заболеваемости вирусными гепатитами в Республике Казахстан за указанный период и анализ их вклада в эпидемиологическую картину ПКР. Приведённые материалы помогут выявить ключевые тенденции и определить направления для профилактических мероприятий и дальнейшего исследования.

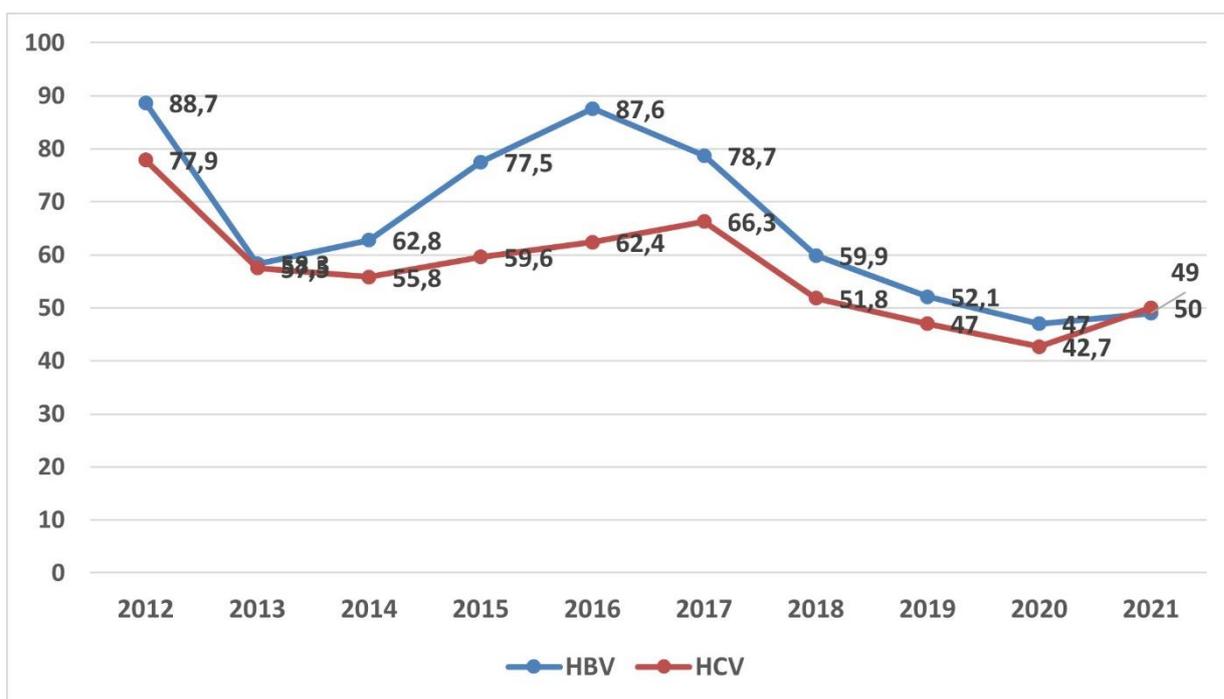


Рисунок 12 – Частота случаев вирусного гепатита В и С. Динамика по годам на каждые 100 тысяч населения в РК

На рисунке 12 представлена динамика заболеваемости вирусными гепатитами В и С в Республике Казахстан за период 2012–2021 гг. Показаны изменения частоты случаев вирусного гепатита В (HBV) и вирусного гепатита С (HCV) на 100 тысяч населения, отражающие тенденции и колебания заболеваемости за данный десятилетний период.

В период с 2012 по 2021 годы в Республике Казахстан наблюдается общая тенденция к снижению заболеваемости вирусными гепатитами В (HBV) и С (HCV), однако динамика сопровождается временными колебаниями показателей. В 2012 году уровень заболеваемости HBV составил 88,7 на 100 тысяч населения, а HCV — 77,9. Уже в 2013 году произошло значительное снижение обоих показателей: HBV до 58,3, а HCV до 57,5 на 100 тысяч населения. В 2014 году заболеваемость HBV несколько возросла до 62,8, тогда как HCV продолжила снижаться и достигла 55,8. В 2015 году вновь зафиксирован рост показателя HBV до 77,5, а HCV — до 59,6 на 100 тысяч.

В 2016 году наблюдается пик заболеваемости HBV за десятилетний период — 87,6 на 100 тысяч населения, при этом показатель HCV также вырос до 62,4. В 2017 году заболеваемость HBV снизилась до 78,7, но показатель HCV продолжил рост и достиг 66,3 на 100 тысяч. С 2018 года началось последовательное снижение обоих показателей: уровень HBV снизился до 59,9, а HCV — до 51,8. В 2019 году продолжилось уменьшение заболеваемости: HBV составил 52,1, а HCV — 47 на 100 тысяч. В 2020 году был достигнут минимальный уровень заболеваемости HBV — 47, а HCV снизился до 42,7. Однако в 2021 году отмечается небольшой рост: HBV увеличился до 49, а HCV — до 50 на 100 тысяч населения.

Таким образом, за десятилетний период с 2012 по 2021 годы уровень заболеваемости вирусным гепатитом В снизился на 44,8%, а вирусным гепатитом С — на 35,8%. Несмотря на общий тренд к снижению, временные колебания и неравномерность динамики указывают на необходимость усиления профилактических мер, регулярного мониторинга групп риска и совершенствования скрининговых программ для раннего выявления вирусных гепатитов, которые являются ключевыми факторами риска развития печёночноклеточного рака.

### **3.4 Результаты лечения пациентов с ПКР в условиях ННЦХ им. А.Н. Сызганова**

С января 2017 года по август 2023 года АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова» оказал специализированное лечение 185 пациентам с печёночноклеточным раком. В рамках данного исследования были проанализированы архивные данные, включая истории болезни, амбулаторные карты, результаты компьютерной томографии, а также цитологические и гистологические исследования. Эти данные охватывают всех 185 пациентов со злокачественными опухолями печени, прошедших специализированное лечение.

Наши исследовательские усилия направлены на более глубокое понимание характеристик и профиля пациентов, страдающих от ПКР. Анализ этих архивных данных позволил более детально изучить эту группу пациентов, выявить особенности их заболевания и исследовать эффективность специализированного лечения.

На рисунке 13 представлена информация о лечениях пациентов с ПКР. Ретроспективный анализ позволил оценить эффективность каждого проводимого лечения и выявить факторы, которые повлияли на результаты терапии ГЦК у данной категории пациентов.

Проведенное исследование имеет важное значение для улучшения понимания характеристик ПКР и определения эффективных методов лечения для пациентов с данным заболеванием.



Рисунок 13 - Выбор методов лечения пациентов с ПКР в ННЦХ

Как видно на рисунке 13, по результатам ретроспективного анализа из 185 человек 14 пациентов получили медикаментозное лечение, 14 пациентов прошли резекцию печени, 118 пациентов были подвергнуты трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЕ), 14 пациентов получили радиочастотную абляцию печени (РЧА), а 18 пациентов прошли трансплантацию печени.

Проводя анализ выборки из 185 человек, изучены такие параметры, как возраст, пол, уровень АФП, наличие цирроза печени, а также исходы, включая случаи летального исхода. Цель состояла в том, чтобы более глубоко понять характеристики и факторы, влияющие на результаты лечения у этих пациентов.

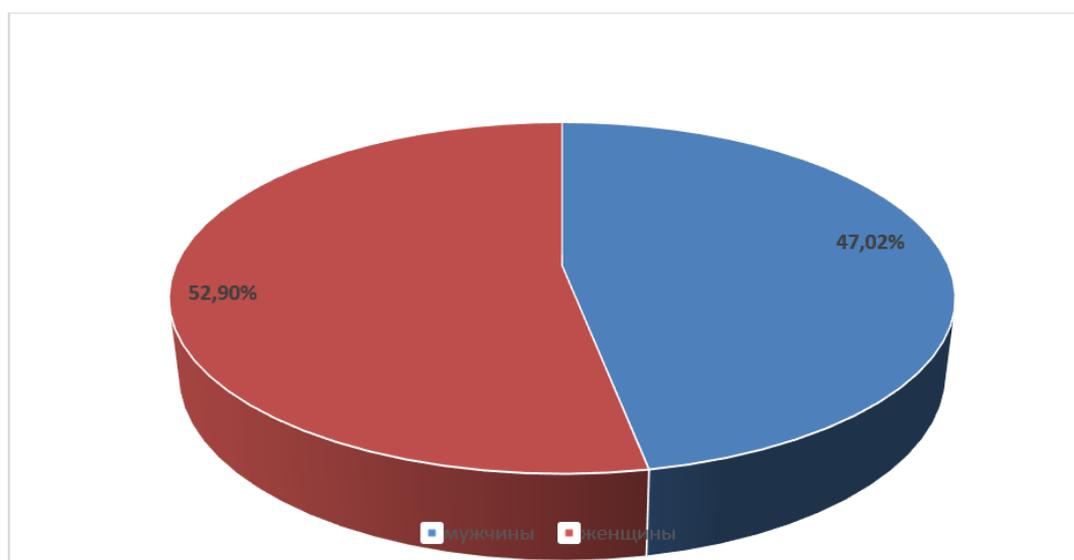


Рисунок 14 - Распределение больных по полу

Из представленного рисунка 14, видно, что среди исследованных пациентов женщин было 98, что составило 52,90% от общего числа, в то время как мужчин было 87, что соответствует 47,02%.

Эти данные позволили нам более детально рассмотреть распределение пациентов по половому признаку в данной группе и провести анализ возможных различий в характеристиках и исходах лечения между мужчинами и женщинами. Подробно в таблице 4 представлены характеристики нашей выборки.

Таблица 4 - Характеристика пациентов с ПКР

Наименование	Показатели
1	2
Возраст (среднее)	62,5 года (40-79 лет)
Гендерное соотношение	Муж 87 (47,02%) Жен 98 (52,90%)
Цирроз печени	122 (65,9%)
АФП (Среднее)	925,2 (0,5-18779)
ТАХЭ	118 случаев
РЧА	14 случаев
Резекция	14 случаев
Трансплантация печени	18 случаев
Летальный исход	77 (41,6%)

Согласно таблицы 4, средний возраст, который наблюдаем в группах, разделенных по гендерному признаку, оказался приблизительно одинаковым и составил около 62,5 лет. Это говорит о том, что возраст не представляет значительной разницы между мужчинами и женщинами, что может быть важным фактором при анализе результатов лечения.

Цирроз печени был обнаружен у 122 (65,9%) пациентов, что составило значительную долю от всей исследуемой группы.

Средний уровень альфа-фетопротеина составил 925,2 пг/мл. Этот показатель может быть важным индикатором степени развития гепатоцеллюлярной карциномы и влияния лечения на уровень данного биомаркера.

Что касается исходов после различных методов лечения, важно отметить, что летальный исход был зарегистрирован у 77 пациентов, что составило 41,6% от общего числа случаев. Эти данные подчеркивают важность дальнейшего исследования и разработки эффективных методов лечения для улучшения результатов и уменьшения летальных исходов у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой. Далее был рассмотрен уровень альфа-фетопротеина у пациентов, что помогло лучше оценить данный биомаркер в

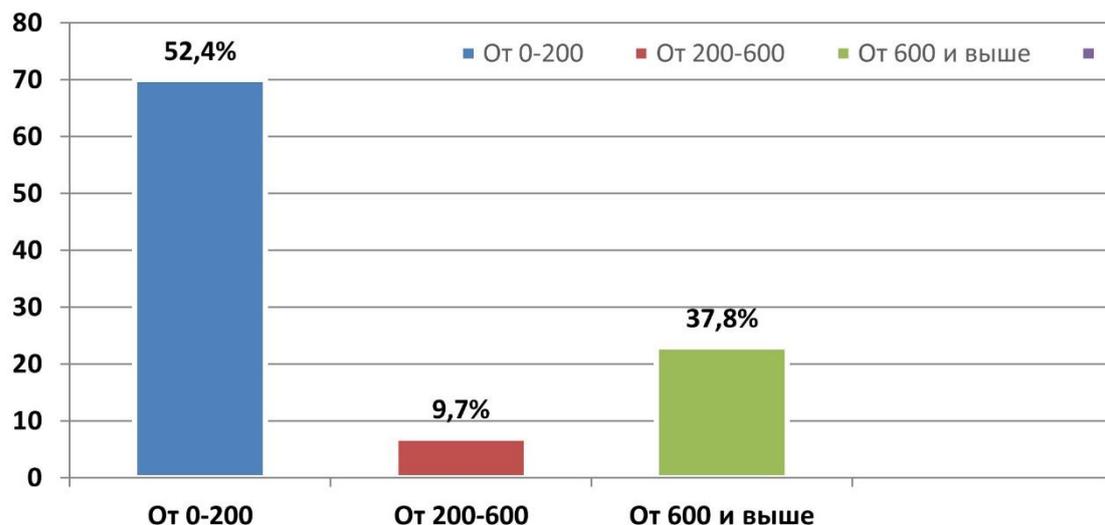


Рисунок 15 - Уровень АФП у пациентов с ГЦК

На рисунке 15 видно, что у 97 пациентов уровень АФП составил от 0 до 200 пг/мл. У 18 пациентов этот показатель был в диапазоне от 200 до 600 пг/мл, в то время как у 70 пациентов он превышал 600 пг/мл. Уровень АФП предоставляет информацию о разнообразии уровней АФП среди исследуемых пациентов. Повышенные уровни АФП могут служить индикатором степени развития гепатоцеллюлярной карциномы и могут иметь значение при выборе стратегии лечения. Результаты данного анализа позволили лучше понять характеристики пациентов в нашей выборке.

PIVKA-II, также известный как дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП), является одним из современных маркеров гепатоцеллюлярного рака печени. Повышение уровня ДКП выявляется у 67% пациентов с данным заболеванием, однако только у 8% пациентов с опухолями малого размера (<2 см) фиксируется увеличение этого показателя. Важно отметить, что тестирование на PIVKA-II было внедрено в лабораторную диагностику центра в 2020 году. В настоящее время данный метод не включён в ретроспективный анализ, однако его можно использовать в будущих исследованиях.

Все пациенты прошли многофазную компьютерную томографию брюшной полости, выполненную на 64-срезах томографах «Light Speed CT» (GE) и «Aquilion 64» (Toshiba). Исследование проводилось по следующим параметрам: 130 мА, 120 кВ, коллимация 0,75, шаг 0,9 мм, толщина среза 1,0 мм. Процедура включала четыре фазы сканирования: нативную, артериальную, портально-венозную и отсроченную. После нативного сканирования пациентам вводилось внутривенно болюсное неионное контрастное вещество в дозировке 1 мл на 1 кг массы тела с помощью инжектора со скоростью 3,5 мл/с. Сканирование выполнялось на 30-й, 60-й и 120-й секунде после введения контраста.

Для подтверждения диагноза злокачественного новообразования печени

65,9% (122) пациентов прошли тонкоигольную аспирационную биопсию под ультразвуковым контролем. Трепан-биопсия под наблюдением ультразвука была выполнена у 8,1% (15) пациентов (рисунок 16).

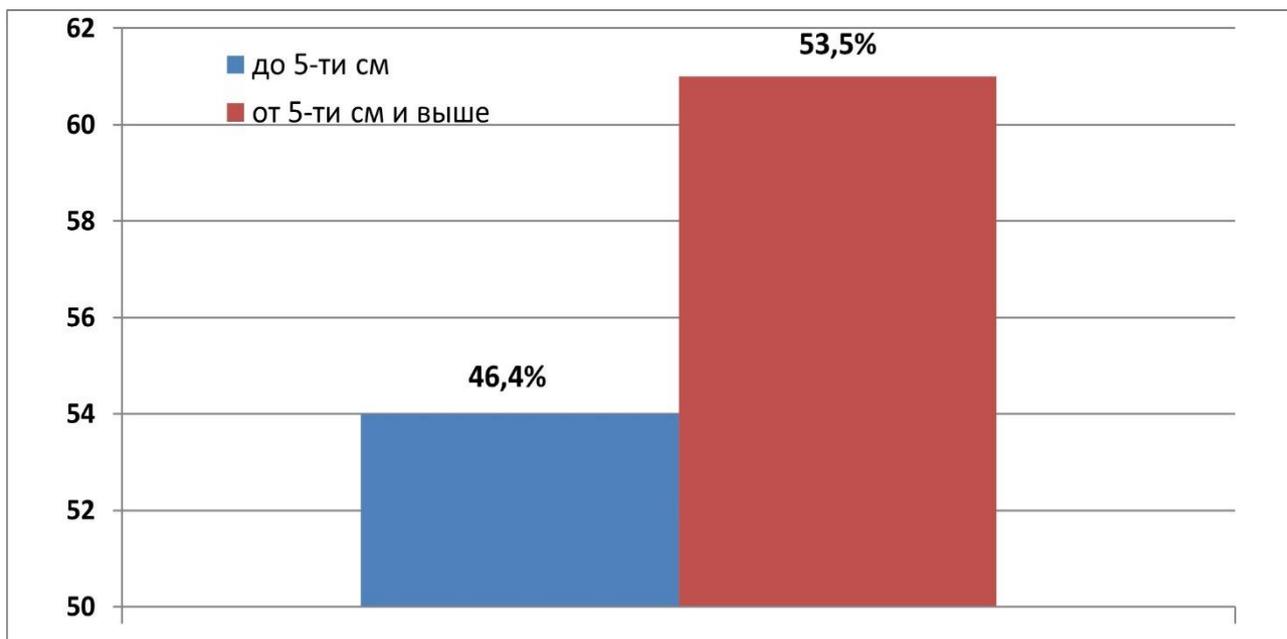


Рисунок 16 - Показатели размера опухолей у пациентов с ПКР

На рисунке 16 представлен анализ характеристик опухолей печени у наших пациентов. В 83,7% случаев (155 пациента) наблюдали увеличение размеров печени. У 10,2% пациентов (19) с диагнозом цирроза печени были выявлены неровные, тонко очерченные контуры органа.

Среди всех выявленных опухолевых образований печени у 75,6% пациентов (140 случаев) была обнаружена узловая форма опухоли, тогда как у 23,7% (44 пациента) диагностирована многоузловая форма. Интересно, что в 60% случаев опухоль локализовалась в правой доле печени, в 18% — в левой, а в 22% — поражала обе доли органа.

Наибольшее количество узловых образований выявлено в 4, 6 и 7 сегментах печени. Размеры опухолей варьировали от 1 см до 21,1 см, при этом средний размер составлял 10,6 см.

При характеристике текстуры и структуры опухолей отмечено, что в 91,8% случаев (170 пациентов) контуры образований были неровными, но при этом чётко визуализировались. Гиподенсивная структура с неоднородной плотностью, включающей участки повышенной и пониженной плотности, наблюдалась в 93,5% случаев (173 пациента). Центральный некроз в виде «звёздочки» был выявлен у 8,1% пациентов (15 случаев), а у 3,7% пациентов (7 случаев) узлы имели кистозно-солидную структуру.

Важно отметить, что названные детальные характеристики опухолей имеют большое значение при понимании их природы и могут существенно содействовать в процессе диагностики и выборе оптимальной стратегии лечения для каждого пациента.

Кроме того, при анализе временных характеристик опухолей печени выявлено следующее:

- 1) в 5,9% случаев (11 пациентов) наблюдалось неинтенсивное неоднородное повышение плотности в артериальной фазе, с последующим «вымыванием» в порто-венозной фазе;
- 2) порто-венозные и отсроченные фазы были отмечены в 11,8% случаев (22 пациента);
- 3) у 80% случаев (148 пациентов) было выявлено повышенное давление как в артериальной, так и в венозной фазах;
- 4) полное выщелачивание опухолей наблюдалось в 60% случаев (111 пациентов), в то время как неполное выщелачивание было зарегистрировано в 20% случаев (37 пациентов).

Эти результаты анализа временных характеристик опухолей также имеют важное значение для более точной диагностики и выбора стратегии лечения.

В «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» для оценки стадии гепатоцеллюлярного рака (ГЦК) применяется Барселонская система стадирования (BCLC), которая рекомендована как стандарт лечения печёночноклеточного рака (ПКР) в Республике Казахстан. Алгоритм выбора лечебных мероприятий зависит от стадии заболевания по классификации BCLC. Данная система учитывает степень распространённости опухоли, функциональное состояние печени, общее состояние пациента и предполагаемую эффективность терапии.

Согласно BCLC, выделяется пять стадий заболевания: от стадии 0 (очень ранней) и A (ранней) до стадии D (терминальной). Эта классификация имеет высокую прогностическую ценность для пациентов с ПКР, включая тех, у кого диагностирован цирроз печени (ЦП).

В последней версии системы BCLC, утверждённой в 2018 году, вместо классификации цирроза A–B по системе Child–Pugh введён термин «сохранная функция печени», что соответствует показателю менее 8 баллов по шкале Child–Pugh.

BCLC также включает алгоритмы лечения, которые варьируются в зависимости от стадии заболевания. Стоит отметить, что стадия рака, прогноз и тактика лечения могут изменяться в зависимости от динамики заболевания или эффективности применяемой терапии. Такой подход обеспечивает более персонализированное и эффективное управление ПКР у пациентов (рисунок 17).

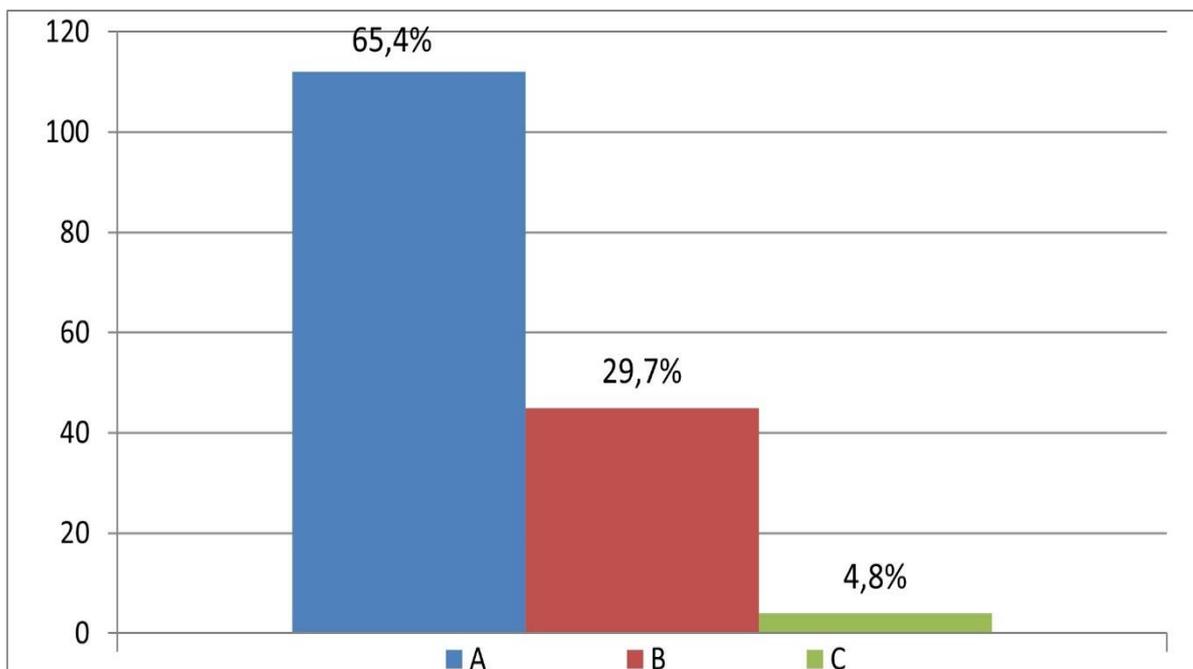


Рисунок 17 - Показатели по категориям по Child-Pugh

На рисунке 17 представлены показатели, оценка которых проводилась в соответствии с категориями Child-Pugh для определения функционального состояния печени. Для этой оценки использовались баллы А, В и С. Согласно данным, большинство пациентов попадали в категорию А, что соответствует диапазону баллов от 5 до 6. В этой категории был 121 пациент, что составляет 65,4% от общего числа. Категория В (баллы от 7 до 9) была представлена 55 пациентами, что составило 29,7%. Категория С, с наиболее высокими баллами (10 и более), включила 9 человек, что составило 4,8% от общего числа.

Важно отметить, что данные по категориям Child-Pugh играли ключевую роль при принятии решения о дальнейшем лечении пациентов. Эти показатели позволили оценить функциональное состояние печени и выбрать оптимальные стратегии лечения для каждой категории пациентов. В связи с этим, дальнейший анализ и мониторинг по этим категориям имеют большое значение для обеспечения эффективного лечения и ухода за пациентами.

Далее в ходе нашего ретроспективного анализа, мы обратили внимание на специализированное лечение, которое было предоставлено пациентам, страдающим гепатоцеллюлярной карциномой. В начале лечения многие из них подверглись процедуре трансартериальной химиоэмболизации, которая проводилась в течение 3-5 курсов, и радиочастотной абляции печени. Этот этап направлен на уменьшение опухолевого объема и подготовку к более радикальным методам лечения (рисунок 18).

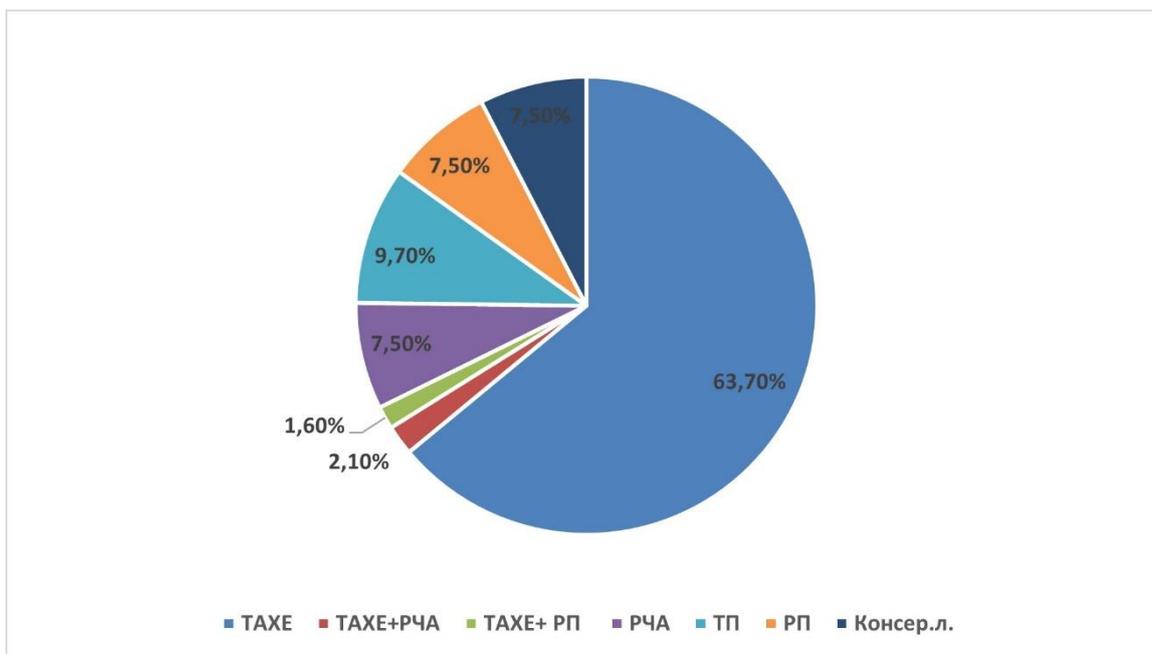


Рисунок 18 - Показатели лечения TAXE и РЧА

Исходя из рисунка 18, по результатам нашего обширного ретроспективного анализа мы оценили данные 118 (63,7%) пациентов, которые получили TAXE. Кроме того, 4 (2,1%) пациента получили комбинированное лечение, включая TAXE + РЧА, и еще 3 (1,6%) пациента были подвергнуты TAXE в сочетании с резекцией печени.

Трансартериальная химиоэмболизация (TAXE) проводилась у пациентов с промежуточной (BCLC B) и ранней (BCLC A) стадиями печёночноклеточного рака (ПКР) в случаях, когда хирургическое лечение было противопоказано. Критерии для проведения TAXE включали: функциональный статус пациента не ниже ECOG 0-1, наличие компенсированного заболевания печени, хорошая переносимость процедуры эмболизации. Процедура могла выполняться как за один этап, так и поэтапно для обработки всех опухолевых узлов. TAXE также рекомендовалась пациентам с узловой формой ПКР, как при отсутствии цирроза печени, так и при наличии цирроза класса C по системе Child–Pugh (СТР), но без признаков сосудистой инвазии.

14 пациентов из выборки получили радиочастотную абляцию печени в качестве альтернативы хирургической резекции. РЧА была проведена у 7,5% пациентов, у которых имелись единичные опухоли размером 2–3 см. Выбор метода зависел от различных технических аспектов, таких как локализация опухоли, функция печени и наличие внепеченочной патологии.

Консервативное лечение, метод радиочастотной абляции (РЧА), трансплантация печени (ТП) и метод резекции печени (РП) занимают приблизительно равные доли, около 7,5-9,7% каждый. Комбинированные методы, такие как TAXE с радиочастотной абляцией (TAXE+РЧА) и TAXE с резекцией печени (TAXE+РП), применялись реже и составляют 2,1% и 1,6% соответственно. Эти данные подчеркивают разнообразие и индивидуальный

подход в выборе методов лечения в зависимости от клинических особенностей и стадии развития гепатоцеллюлярного рака. Это также демонстрирует сложность принятия решений при выборе оптимальной стратегии лечения для каждого пациента.

После проведения диагностической оценки большинство из наших пациентов перешли к хирургическому лечению. Один из важных вариантов хирургического вмешательства, который был широко использован, — это расширенная комбинированная резекция печени. Однако стоит отметить, что не все пациенты были подходящими кандидатами для данной процедуры, и это зависело от ряда факторов, включая как показания, так и противопоказания.

Показания для расширенной комбинированной резекции печени включали следующие параметры:

1. Радикальное лечение ранних стадий гепатоцеллюлярного рака в соответствии с классификацией BCLC 0–A;
2. Наличие солитарной опухоли любого размера;
3. Достаточный объем остающейся паренхимы печени (минимум 30% при отсутствии цирроза и 50% при наличии цирроза печени по классификации Child-Pugh A);
4. Отсутствие далеко распространенных метастазов.

Противопоказания, которые могли исключить пациентов из кандидатов на проведение данной процедуры, включали:

1. Стадии ГЦК по классификации BCLC B-D;
2. Наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации;
3. Недостаточный объем оставшейся части печени;
4. Обнаружение метастазов;
5. Выраженный асцит;
6. Вовлечение в опухолевый процесс всех трех печеночных вен;
7. Низкие функциональные показатели работы печени и почек.

Важно отметить, что этот метод хирургического лечения был применен только у ограниченного числа пациентов, а именно 7,02%. Кроме того, у 0,54% пациентов была проведена частичная резекция печени, известная как сегментэктомия.

После выполнения хирургических процедур, для более детального изучения тканей и определения характера заболевания, проводилось гистологическое исследование макропрепаратов.

Несмотря на успешное выполнение хирургических вмешательств, необходимо отметить, что в случае резекции печени у некоторых пациентов наблюдался рецидив ПЖР или развитие новых опухолей в течение 3 лет после операции. Частота возникновения печеночной недостаточности после резекции варьировала от 1% до 34%, в зависимости от объема резекции печени. Пятилетняя выживаемость после резекции печени составляла от 60% до 75%. В таких случаях в качестве альтернативного решения рассматривалась пересадка печени.

После рассмотрения методов хирургического лечения и проведения резекции печени мы подробно рассмотрели процедуры трансплантации печени.

Трансплантация печени является одним из ключевых методов лечения пациентов с ПКР, особенно в случаях, когда другие методы лечения оказываются недостаточно эффективными или противопоказаны. Процедура требует хирургической замены больной печени здоровой донорской печенью. Это сложное и многозвенное медицинское вмешательство, и его успешное проведение имеет критическое значение для выживаемости пациента.

Критерии выбора пациентов для трансплантации печени включают в себя стадию заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, функциональное состояние организма, доступность донорского органа и другие факторы. Процедура требует строгой оценки и выбора кандидатов, чтобы максимизировать успех операции и улучшить прогноз пациента.

После успешной трансплантации печени, пациентам требуется постоянное медицинское наблюдение и поддержание иммуносупрессивной терапии, чтобы предотвратить отторжение пересаженного органа. Следующие этапы после трансплантации играют решающую роль в долгосрочном успехе процедуры и выживаемости пациента.

В дальнейшем анализе мы подробно рассмотрим результаты трансплантации печени у наших пациентов, включая выживаемость, осложнения и долгосрочные последствия данной процедуры

После проведения комплексного лечения 18 (9,7%) пациентам была выполнена трансплантация печени (ТП). Важно отметить, что 15 из них перенесли пересадку печени до хирургического вмешательства, в то время как 3 пациента получили трансплантацию печени после него.

При проведении трансплантации печени руководствовались Критериями Миланской классификации, которые определяют кандидатов для данной процедуры. Критерии включают следующие параметры:

- одиночный узел размером  $\leq 5$  см;
- три узла размером  $\leq 3$  см;
- отсутствие отдаленных метастазов;
- отсутствие васкулярной инвазии.

Соблюдение критериев является ключевым фактором при выборе пациентов для трансплантации печени. Они позволяют определить пациентов, у которых больше шансов на успешный результат данной процедуры.

Важно отметить, что трансплантация печени предоставляет пациентам значительный шанс увеличить пятилетнюю выживаемость после операции. Этот показатель играет важную роль при оценке эффективности трансплантации печени.

Критерии Миланской классификации, учитывая размер и характер опухолей, позволяют выделить тех пациентов, у которых прогноз на пятилетний срок выживания более благоприятен. Когда пятилетняя выживаемость составляет более 70%, а вероятность рецидива опухоли менее 15%, это свидетельствует о благоприятном результате и успешной трансплантации печени.

В таблице 5 представлена основная информация о 18 пациентах, которые прошли трансплантацию печени. Анализируя данную информацию, мы можем

сделать несколько ключевых наблюдений.

Таблица 5 – Характеристика пациентов с ПКР при ТП

Наименование	Показатели
1	2
Возраст (год, средний диапазон)	52 (48 - 56)
Пол	
Женщина	10
Мужчина	8
Причина цирроза	
Гепатит В и D	10
Гепатит С	8
Классификация по Child–Pugh	
В	9
С	9
а-фетопроtein	398 (2.2 - 2119)
Предтрансплантационное лечение	
ТАХЕ	8
Без лечение	10

Как видно из таблицы 5, средний возраст пациентов, подвергшихся трансплантации печени, составил  $52 \pm 1,3$  года. Это интересное наблюдение, и оно предоставляет контекст в возрастной характеристике этой группы пациентов. Из этой группы 10 пациентов были женщинами, а 8 - мужчинами. Основным заболеванием, что привело к трансплантации печени у большей части пациентов, был гепатит В и D, которым страдали 10 пациентов. Остальные 8 пациентов имели гепатит С. Это свидетельствует о высокой роли вирусных гепатитов в патогенезе ПКР, приводящих к необходимости трансплантации печени.

Кроме того, при анализе данных таблицы можно заметить, что в соответствии с классификацией по Child–Pugh, количество пациентов в каждой из В и С категорий равномерно распределилось и составило по 9 человек. Это говорит о том, что у пациентов, подвергшихся трансплантации печени, было разнообразное клиническое состояние печени и его функциональная активность.

Дальнейший анализ данных, представленных в таблице 6, позволит изучить характеристики данной группы пациентов и оценить результаты выживаемости после трансплантации печени в зависимости от различных факторов.

Таблица 6 – Характеристики ПКР на предоперационном и послеоперационном гистологическом исследовании при РП

Показатели	ПКР по исследованиям (n = 14)	ПКР после полного гистологического исследования печени (n = 4)
1	2	3
Диаметр (средний, диапазон) (мм)	2,9 (1,6 – 5,5)	1,5 (1,6 - 2)
Дифференциация	5	2
Класс 1	8	1
Класс 2		
Шкала MELD	12 (9 - 16)	14 (19 - 25)
АФП	594 (12-2119)	6 (2-13)
Количество опухоли перед операцией	15	0
Количество опухоли после операции	17	5

Данные, представленные в таблице 6, подчеркнули важность гистологического исследования в контексте трансплантации печени. В каждом случае проводится анализ приблизительно 100-200 гистологических блоков, что обеспечивает полное гистологическое исследование всей печени после трансплантации. Гистологическое исследование играет ключевую роль в выявлении скрытых изменений, которые могли остаться незамеченными до трансплантации, особенно в цирротической печени. Эти изменения могут включать тромбы, низкую дифференцировку клеток опухоли и другие патологические проявления. Понимание и выявление таких изменений имеют большое значение для долгосрочной выживаемости пациентов.

Выживаемость пациентов после трансплантации печени тесно связана с временем возникновения рецидива заболевания и наличием васкулярной инвазии гепатоцеллюлярного рака. Гистологическое исследование позволяет более точно оценить эти факторы и, следовательно, спрогнозировать результаты трансплантации.

Гистологические исследования могут дать более глубокое понимание влияния гистологических параметров на выживаемость (таблица 6) после трансплантации печени, что является важным шагом в повышении эффективности данной процедуры и улучшении качества жизни пациентов.

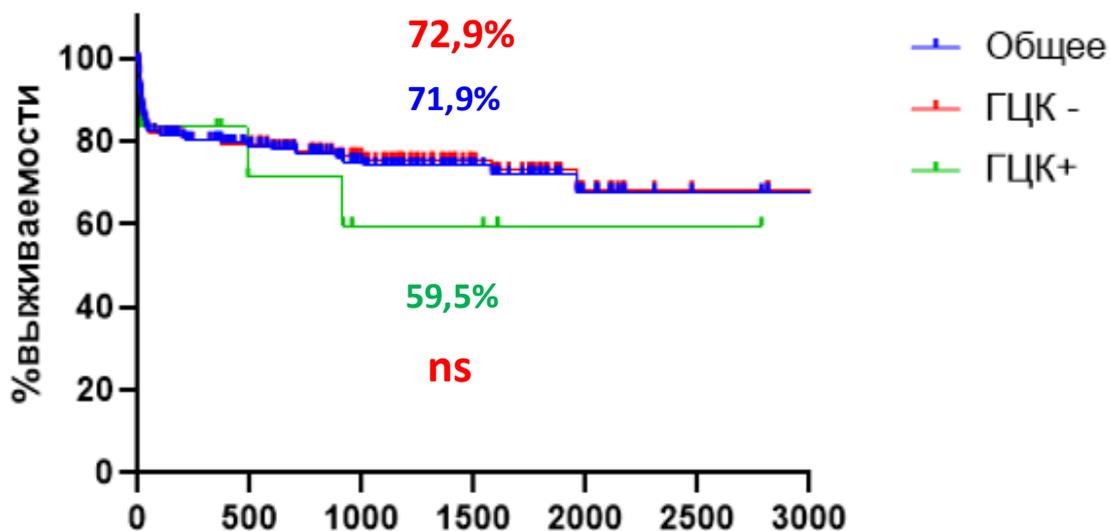


Рисунок 19 - Выживаемости реципиентов после ТП

Из проведенного анализа, представленного на рисунке 19, видно, что общая выживаемость пациентов после трансплантации печени была высокой и составила 72,9% в течение 3000 дней, что эквивалентно примерно 8 годам. Следует отметить, что среди реципиентов, получивших трансплантацию печени, пациенты с гепатоцеллюлярным раком продемонстрировали высокий уровень выживаемости, достигнув 71,9% в течение заданного периода. Также стоит обратить внимание, что пациенты с ГЦК, имевшие васкулярную инвазию, достигли выживаемости на уровне 59,5% в течение названных 8 лет. Эти данные подчеркивают важность факторов, таких как васкулярная инвазия, влияющих на выживаемость после трансплантации печени.

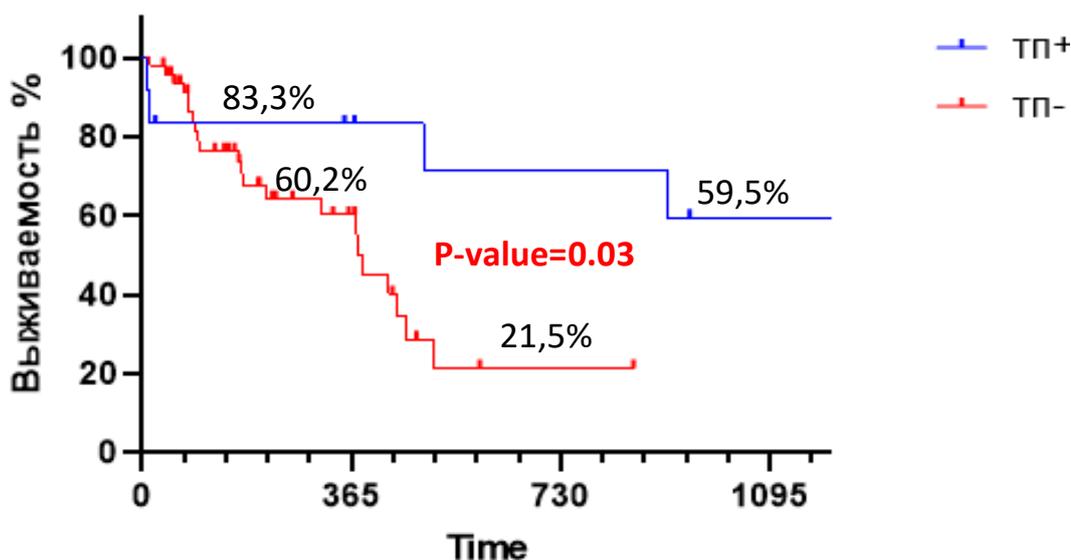


Рисунок 20 - Выживаемости реципиентов с ПКР

Как показано на рисунке 20, анализ выживаемости реципиентов с гепатоцеллюлярным раком в течение первого года после трансплантации печени демонстрирует высокий уровень выживаемости, составивший 83,3%. Сравнительно, у пациентов, не подвергшихся ТП, выживаемость была ниже и составила 60,2% в течение первого года ( $p=0,03$ ).

Однако более интересными становятся результаты второго и третьего года после ТП. Группа пациентов, которые не проходили ТП, продемонстрировала существенное снижение выживаемости, которая составила всего 21,5% во второй и третий год. В то время как у тех, кто получил трансплантацию печени, выживаемость была гораздо более высокой и составила примерно 59,5% в течение заданного периода.

Эти данные подчеркивают важность трансплантации печени в увеличении продолжительности жизни пациентов с ПЖР. Она способна значительно улучшить прогнозы для этой категории пациентов, особенно в долгосрочной перспективе. Этот анализ предоставляет ценную информацию для клиницистов и исследователей, оценивающих эффективность лечения ПЖР.

Таким образом, в данной главе проведен анализ стационарных пациентов с ПЖР, получавших лечение в ННЦХ им. А.Н. Сызганова. Анализ включал в себя характеристики пациентов, такие как возраст, пол, уровень альфа-фетопротеина, а также методы лечения, включая трансартериальную химиоэмболизацию, радиочастотную абляцию, резекцию печени и трансплантацию печени.

Важно отметить, что лечение ПЖР требует мультидисциплинарного подхода, и результаты анализа указывают на значительное улучшение выживаемости и прогнозов у пациентов, получивших трансплантацию печени. Этот метод лечения оказался эффективным, особенно в долгосрочной перспективе. Также была выделена важность проведения полного гистологического исследования печени реципиента после трансплантации, чтобы выявить наличие не выявленных до операции, что является значимым для оценки и последующего управления заболеванием.

Эти усилия могут привести к более индивидуализированным и эффективным подходам к лечению ПЖР, что в итоге может улучшить прогноз и качество жизни пациентов в РК.

### **3.5 Анализ факторов риска у пациентов с ПЖР**

В рамках исследования проанализировано данные 185 пациентов с диагнозом ПЖР, прошедших лечение в ННЦХ им. А.Н. Сызганова в период с 2017 по 2023 год. Анализ включал оценку распространённых факторов риска, включая хронические вирусные гепатиты, употребление алкоголя, табакокурение и ожирение.

Среди 185 пациентов с подтвержденным диагнозом ПЖР была проведена оценка распространенности вирусных гепатитов, результаты которой представлены на рисунке 21.

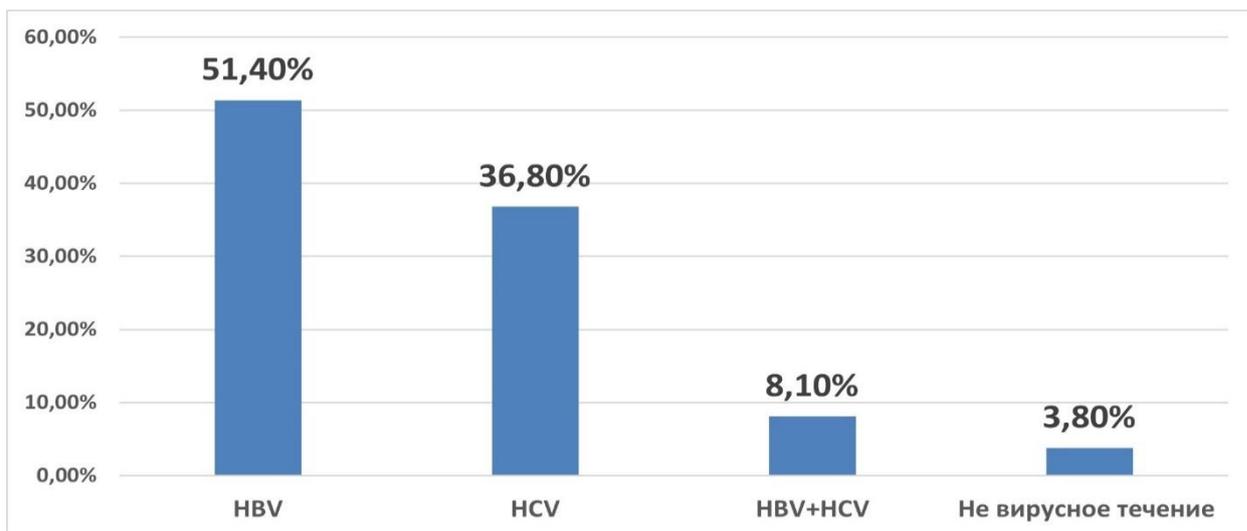


Рисунок 21 – Распределение пациентов с ПКР по хроническим гепатитам

Вирусный гепатит В (HBV) был диагностирован у 95 пациентов, что составляет 51,4% от общего числа, вирусный гепатит С (HCV) выявлен у 68 пациентов, доля которых составляет 36,8%, коинфекция HBV и HCV наблюдалась у 15 пациентов, что эквивалентно 8,1%, и невирусная этиология заболевания была зафиксирована у 7 пациентов, что составляет 3,8% от общего количества.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов имели вирусную природу заболевания (96,2%), при этом наиболее часто встречался вирусный гепатит В, за которым следовал вирусный гепатит С, а коинфекция HBV и HCV и невирусное течение заболевания были менее распространены.

У 185 пациентов с ПКР хроническое употребление алкоголя было зарегистрировано у 72 человек, что составляет 38,9% от общего числа исследуемых (рис. 22).

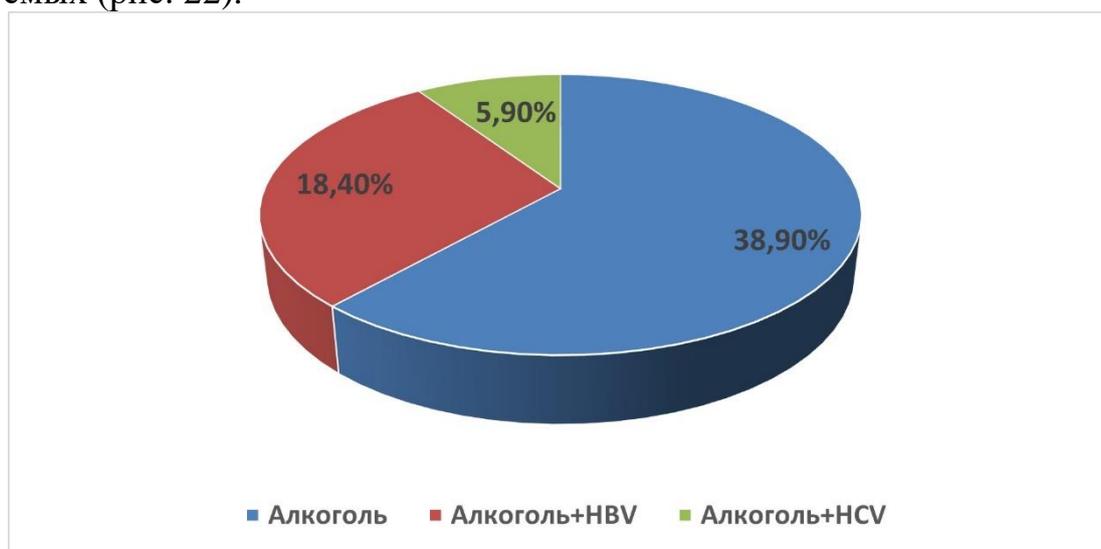


Рисунок 22 – Распределение пациентов с ПКР по употреблению алкоголя и в сочетании с хроническими гепатитами

Из этих пациентов 45 (24,3%) имели сочетание алкогольной этиологии заболевания с вирусными гепатитами, что значительно увеличивает риск развития ПКР. В частности, 34 пациента (18,4%) страдали от алкогольного поражения печени в сочетании с вирусом гепатита В (HBV), что свидетельствует о том, что хроническое алкогольное употребление в сочетании с вирусным гепатитом В может усилить воспалительные процессы в печени и способствовать прогрессированию заболевания. В 11 случаях (5,9%) алкогольная зависимость сочеталась с вирусным гепатитом С (HCV), что также подтверждает важность взаимодействия этих двух факторов в развитии онкологического процесса.

Из 185 пациентов с ПКР 68 человек, или 36,8%, являются активными курильщиками, что подчеркивает значительную роль табакокурения как одного из факторов риска развития заболевания, поскольку курение является источником канцерогенных веществ, способствующих клеточным мутациям и прогрессированию рака. Кроме того, сочетание курения с другими факторами, такими как ожирение и алкоголь, было зафиксировано у 50 пациентов, что составляет 27,0% от общей группы (рис. 23).

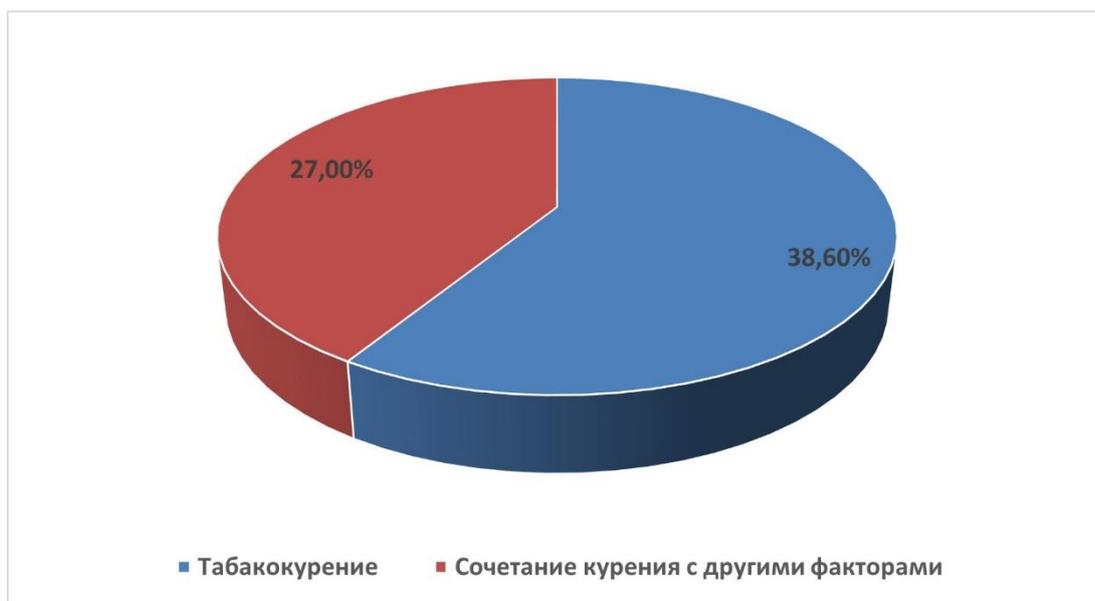


Рисунок 23 –Распределение пациентов с ПКР по табакокурению.

Среди 185 пациентов с ПКР ожирение (индекс массы тела (ИМТ) >30) было диагностировано у 42 пациентов, что составляет 22,7% от общего числа. Это указывает на значительную роль ожирения как одного из факторов риска, способствующих развитию почечно-клеточного рака, поскольку избыточная масса тела часто связана с метаболическими нарушениями и хроническим воспалением, которые могут повышать вероятность опухолевых заболеваний (рис. 24).

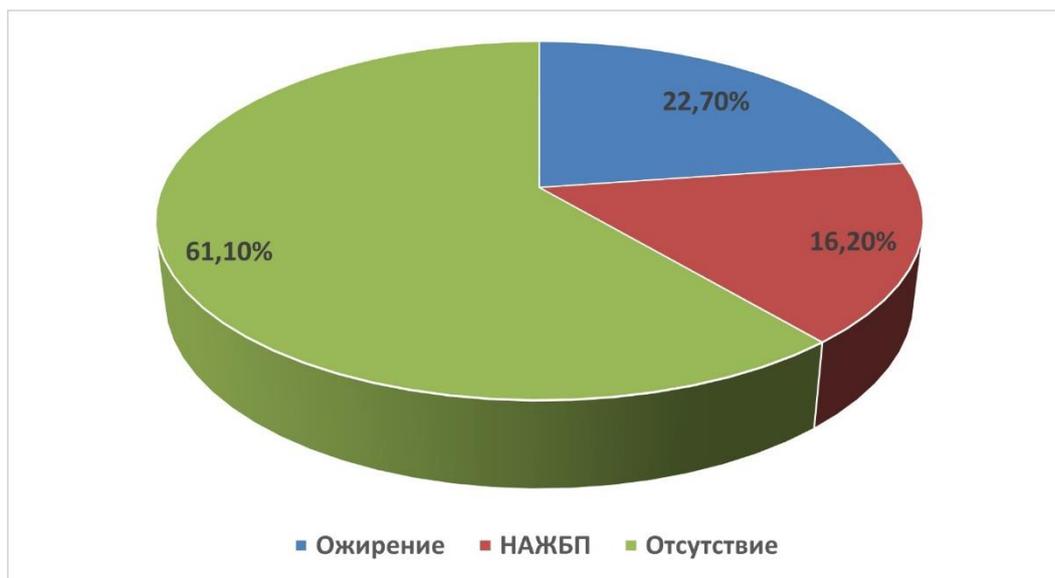


Рисунок 24 –Распределение пациентов с ПКР по наличию ожирения и НАЖБП.

Кроме того, наличие метаболического синдрома или неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) было зарегистрировано у 30 пациентов (16,2%), что также является важным фактором риска для развития онкологических заболеваний, включая ПКР. Метаболический синдром включает в себя комбинацию факторов, таких как повышенное артериальное давление, инсулинорезистентность, дислипидемия и абдоминальное ожирение, которые могут способствовать не только сердечно-сосудистым заболеваниям, но и ПКР. Неалкогольная жировая болезнь печени, в свою очередь, является состоянием, которое часто сопровождается хроническим воспалением печени и может привести к циррозу и раку печени, что повышает риски для других органов, в том числе почек.

Таким образом, эпидемиологические данные подчеркивают значительный вклад хронического употребления алкоголя, курения и метаболических расстройств, таких как ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени, в развитие ПКР. Особенно важным является сочетание этих факторов с вирусными инфекциями, такими как хронические гепатиты В и С, которые играют ключевую роль в патогенезе заболевания, повышая вероятность формирования цирроза и, как следствие, рака. Воздействие нескольких факторов одновременно, включая алкоголь, курение, метаболические нарушения и вирусные гепатиты, имеет синергетический эффект, значительно увеличивая риск развития онкологических заболеваний. Эти данные подчеркивают необходимость комплексного эпидемиологического подхода к профилактике и лечению ПКР, направленного на контроль и уменьшение воздействия факторов риска, таких как алкоголизм, табакокурение, метаболические расстройства и хронические гепатиты В и С, у пациентов с этим заболеванием.

## 4 РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Анализ социологического исследования специалистов по ПКР

В данной главе мы подробно рассматривали процесс проведения анкетирования среди специалистов в онлайн формате. Наш исследовательский опрос охватил различных врачей, включая хирургов, специалистов по лучевой диагностике, онкологов, химиотерапевтов и гастроэнтерологов из Республики Казахстан. Главной целью данного исследования было изучение различных аспектов, связанных с диагностикой и лечением ПКР. Врачи, участвовавшие в опросе, делились своими мнениями и опытом в ответах на вопросы опросника, и мы провели анализ полученных данных.

Исходя из результатов анализа опроса, можно утверждать, что среди 156 врачей, принявших участие в опросе: 32,1% работают в республиканских медицинских центрах, 19,9% - в районных медицинских центрах, 17,9% - в областных медицинских центрах, 30,1% являются работниками городских медицинских центров (рисунок 25).

Укажите пожалуйста центр где вы работаете  
156 ответов

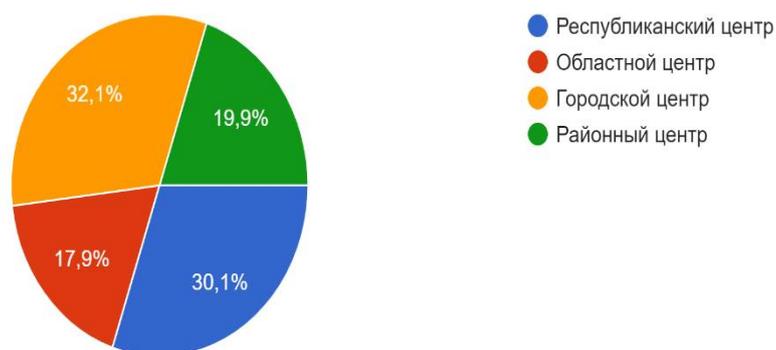


Рисунок 25 - Характеристика мест работы врачей

Согласно данным, представленным на рисунке 18, и анализу стажа работы медицинских специалистов, только 12,2% врачей имели стаж от 21 до 30 лет, а 12,8% — от 16 до 20 лет. Наибольшая доля опрошенных (32,7%) принадлежала категории врачей с опытом работы от 11 до 15 лет. Врачи со стажем от 6 до 10 лет составили 23,1% опрошенных, а специалисты с опытом от 1 до 5 лет — 19,2% от общего числа участников. Эти данные отражают распределение профессионального опыта среди медицинских работников, участвовавших в исследовании (рисунок 26).

Укажите стаж вашей работы

156 ответов

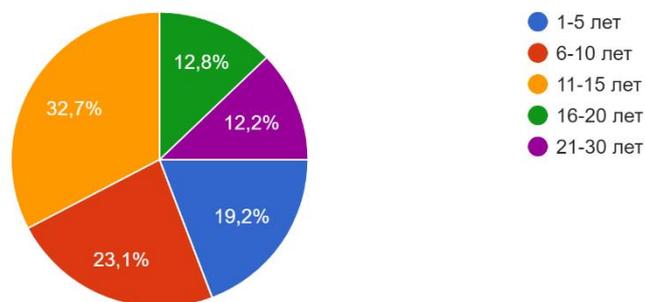


Рисунок 26 - Стаж работы врачей

Как видно из рисунка 26, то из общего числа анкетированных врачей, которых было 156 специалистов, можно выделить следующую структуру по специальностям:

- 50,6% представили хирурги;
- 19,9% являются гастроэнтерологами;
- 18,6% относятся к специалистам в области онкологии;
- единичные случаи включали химиотерапевтов и врачей лучевой диагностики (рисунок 27).

Ваша специализация

156 ответов

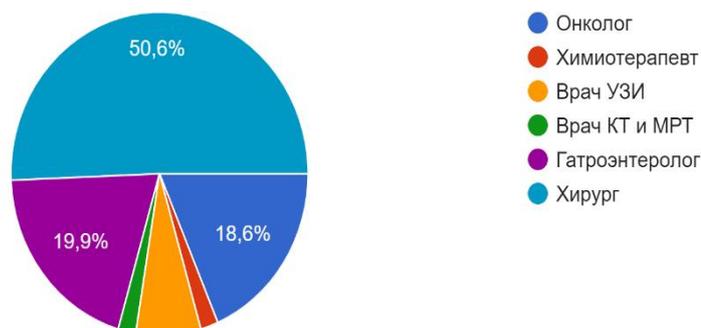


Рисунок 27 - Характеристика специальностей врачей

Исходя из данных анкетирования с рисунка 27, можно сделать следующий анализ о практике направления пациентов на различные диагностические процедуры:

- КТ с контрастом является наиболее распространенной процедурой для диагностики печёночноклеточного рака. Около 80,1% врачей указали, что они направляют пациентов на КТ с контрастом;
- для МРТ брюшной полости доля врачей, направляющих пациентов, составляет 48,7%;

- УЗИ используется в практике 28,8% специалистов;
- для анализа онкомаркера АФП, практически все врачи (91%) отправляют пациентов на соответствующие исследования;
- PIVKA-II используют лишь 25% хирургов республиканских центров;
- биопсия печени в основном проводится в республиканских центрах, причем только 23,1% врачей указали, что они не отправляют пациентов на эту процедуру. Дополнительно отмечается, что 44,9% врачей прибегают к биопсии только при наличии соответствующих показаний (рисунок 28).

Таким образом, полноценную комплексную диагностику врачи на диагностическом уровне не проводят, что требует дополнительного образовательного подхода по каждой специальности.

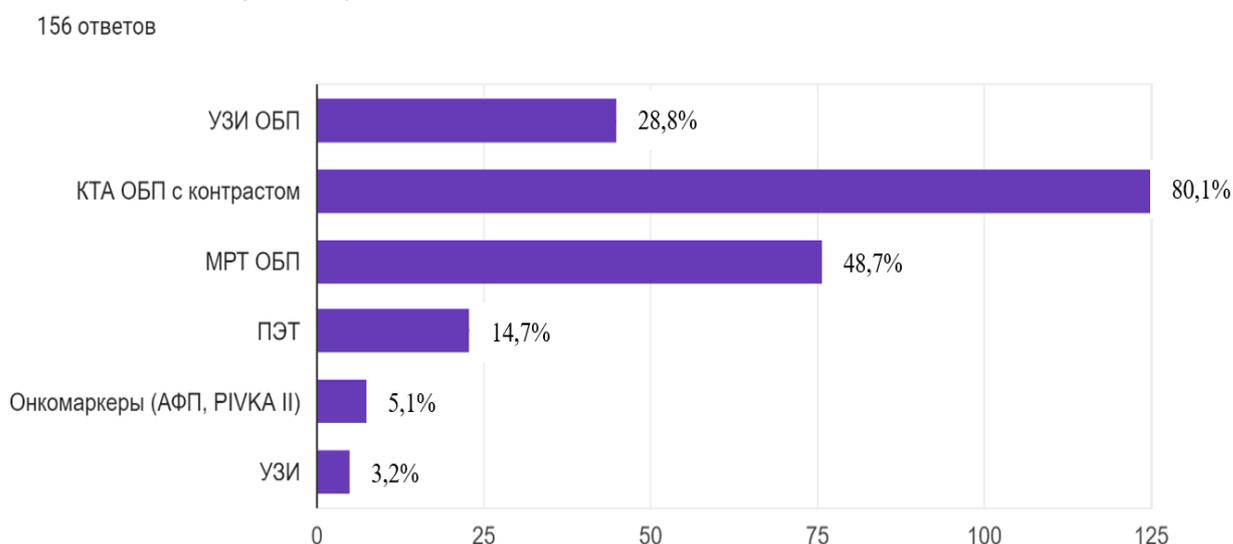


Рисунок 28 - Инструментальная диагностика при ПКР

Согласно рисунка 28, ответам врачей, причины развития гепатоцеллюлярного рака можно классифицировать следующим образом:

- 56,4% врачей указали, что одной из основных причин ПКР является гепатит В без гепатита D;
- гепатит С был назван причиной ПКР 48,1% опрошенных врачей, что соответствует 75 специалистам;
- другие виды гепатитов были указаны как причина в 30,1% случаев;
- НАЖБП был упомянут как фактор риска ПКР в 12,2% ответов;
- генетическая предрасположенность была выявлена в 13,5% случаев, указана врачами как одна из причин развития ПКР.

Эти данные позволяют лучше понять факторы риска, связанные с развитием указанного заболевания среди опрошенных медицинских специалистов (рисунок 29).

156 ответов

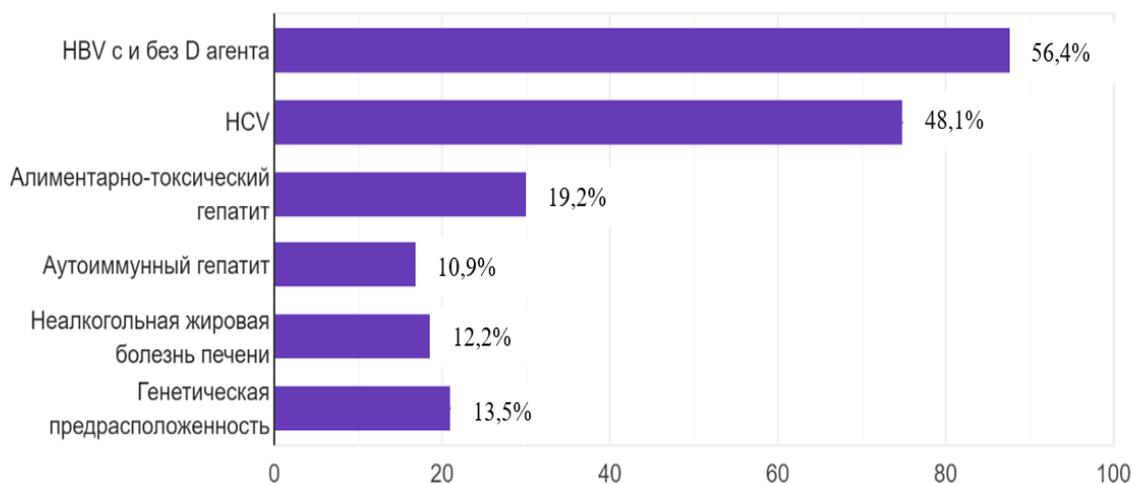


Рисунок 29 - Причины развития ПЖР

По данным анкетирования (рисунок 29), касающегося использования Барселонской классификации при лечении ПЖР, 41% врачей заявили, что они применяют данную классификацию в своей практике для определения тактики лечения. В то же время, 59% врачей утверждают, что они полагаются на другие стандарты и методики при выборе тактики лечения, не используя Барселонскую классификацию (рисунок 30).

Используете ли вы Барселонскую классификацию (BCLC) для определения тактики лечения  
156 ответов

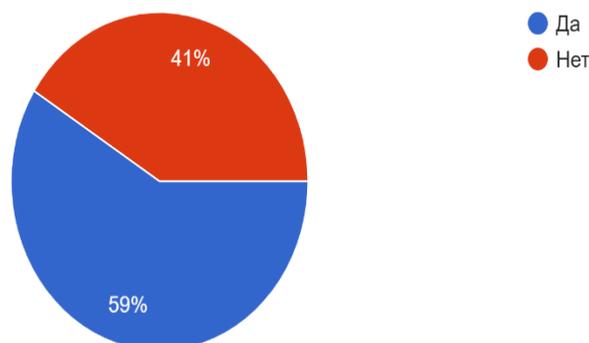


Рисунок 30 - Барселонская классификация при ПЖР

Согласно проведенному опросу (рисунка 31), врачи разнообразно подходят к выбору методов лечения ПЖР в зависимости от своей практики и места работы, 51,3% врачей указали, что они применяют резекцию печени как метод лечения.

При этом только 17,3% специалистов заявили, что они применяют трансплантацию печени в своей практике, причем это чаще всего врачи республиканских клиник.

ТАХЕ используют 34% врачей, а РЧА - 30,1%. Химиотерапию применяют

39,7% специалистов в своей практике.

В послеоперационном периоде 70,5% врачей назначали химиотерапию, в то время как 29,5% не назначают послеоперационную химиотерапию (рисунок 29).

Данные результаты подчеркивают различия в подходах к лечению ПКР среди врачей в зависимости от их места работы и практического опыта. С учетом разнообразной практики важно продолжать исследования и обмен знаний, чтобы разработать более эффективные и обоснованные методики лечения ПКР и повысить качество ухода за пациентами.

Какой метод лечения вы используете в вашей клинике

156 ответов

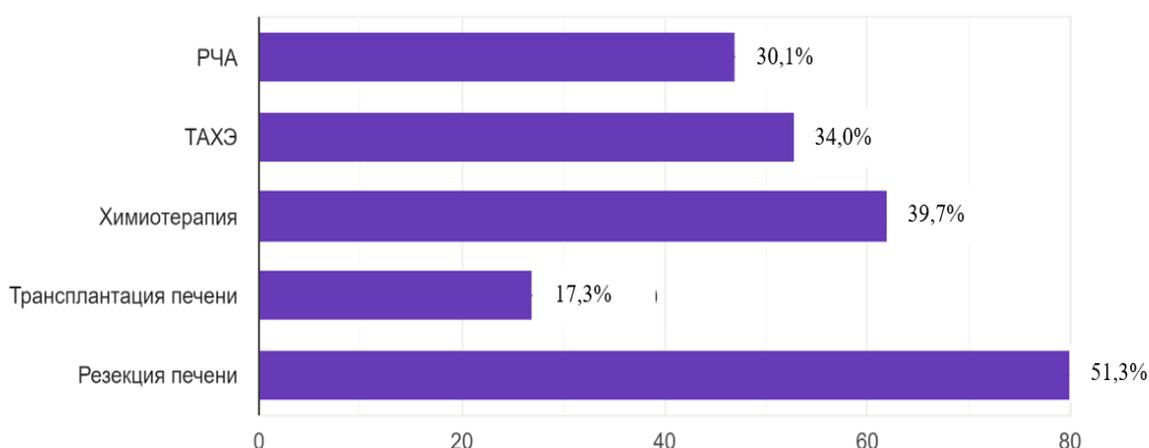


Рисунок 31 - Методы лечения ПКР

Таким образом, анализ результатов опроса среди медицинских специалистов подчеркивает разнообразие подходов и предпочтений при определении оптимальных методов диагностики и лечения ПКР. Важно отметить, что отсутствует единый и четкий стандарт лечения в регионах Казахстана. Эта ситуация поднимает вопросы о необходимости установления более конкретных и обоснованных рекомендаций для лечения ПКР в региональных медицинских учреждениях.

В качестве головного учреждения ННЦХ им. А.Н. Сызганова, в этой информации усмотрена основа для пересмотра и улучшения стандартов диагностики и лечения ПКР в Республике Казахстан. Это важное направление работы, которое может способствовать оптимизации ухода за пациентами, повышению качества медицинской помощи и обеспечению более эффективного лечения данного заболевания. Внимательное изучение разнообразия подходов, применяемых врачами, может послужить основой для разработки обновленных стандартов и рекомендаций в области диагностики и лечения. Это позволит создать более единые и обоснованные подходы к лечению ГЦК, улучшив качество здравоохранения и результаты лечения для пациентов в Республике Казахстан.

## 4.2 Оценка качества жизни пациентов с печёночноклеточным раком

В данном разделе представлен сравнительный анализ данных, полученных от 27 пациентов, получавших различные методы лечения ГЦК. Для оценки качества жизни использовалась краткая международная анкета EORTC QLQ-C30 (версия 3.0), предоставленная в онлайн-формате через платформу Google Forms [242, 243, 244].

Анкета EORTC QLQ-C30 (версия 3.0) является широко используемым и валидизированным инструментом для оценки качества жизни онкологических пациентов за последнюю неделю. Она включает в себя пять функциональных шкал (физическое, ролевое, эмоциональное, когнитивное и социальное функционирование), три шкалы симптомов (усталость, тошнота/рвота, боль), глобальную шкалу качества жизни и дополнительные вопросы, оценивающие различные симптомы. Этот инструмент широко применяется в клинических исследованиях и практике для оценки влияния рака и его лечения на качество жизни пациентов (1). Основной целью данного анализа было выявление различий в показателях качества жизни у пациентов, подвергшихся различным методам лечения ГЦК, с целью оценки их влияния на общее благополучие.

Результаты опроса EORTC QLQ-C30 были обработаны с использованием программы Excel для каждого пациента. Анализ включал расчет средних значений, стандартных отклонений и процентных распределений для каждой шкалы и вопроса анкеты. Статистический анализ проводился для выявления значимых различий между группами пациентов.

В таблицах (7-9) представлены результаты анкетирования, касающиеся физической активности, выраженности симптомов и общего состояния здоровья пациентов. Для каждого симптома указаны четыре уровня интенсивности: «Вовсе нет», «Слегка», «Существенно» и «Очень сильно», а также проценты пациентов, выбравших каждый из уровней. Для каждого вопроса, где наблюдались различия в ответах, указаны значения p-value. Результаты анкетирования пациентов по шкале EORTC QLQ-C30: физическая активность, ограничения в повседневной жизни и выраженность симптомов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Результаты анкетирования пациентов по шкале EORTC QLQ-C30: физическая активность, ограничения в повседневной жизни и выраженность симптомов.

В течение последней недели:	Вовсе нет (%)	Слегка (%)	Существенно (%)	Очень сильно (%)	р-значение
1	2	3	4	5	6
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных усилий?	29,6	33,3	18,5	18,5	< 0,01
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения совершая длительную прогулку?	18,5	48,1	22,2	11,1	0,054
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения совершая небольшую прогулку на улице?	51,9	25,9	18,5	3,7	0,122
Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	51,9	29,6	14,8	3,7	0,289
Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	92,6	0	3,7	3,7	0,876
Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вашей работы?	48,1	25,9	25,9	0	0,451
Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым	55,0	22,2	22,2	0	0,333

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6
делом?					
Была ли у Вас одышка?	59,3	33,3	7,4	0	0,098
Была ли у Вас боль?	37	33	25,9	3,8	0,156
Нуждались ли Вы в отдыхе?	18,5	25,9	37	18,5	0,077
Был ли у Вас нарушен сон?	33,3	33,3	29,6	3,8	0,222
Было ли у Вас чувство слабости?	25,9	40,7	18,5	14,8	0,354
Было ли у Вас снижение аппетита?	55,6	25,9	18,5	0	0,444

По данным таблицы 7, затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий: 29,6% пациентов не испытывали затруднений, 33,3% отмечали незначительные затруднения, 18,5% - существенные, и 18,5% - очень сильные затруднения ( $p < 0,01$ ). Это указывает на то, что у значительной части пациентов выполнение тяжелой физической работы вызывает серьезные трудности, что может быть связано с общей слабостью, болью или другими симптомами.

Затруднения при совершении длительной прогулки: 18,5% пациентов не испытывали затруднений, 48,1% отмечали незначительные, 22,2% - существенные, и 11,1% - очень сильные трудности ( $p = 0,054$ ). Большинство пациентов испытывают затруднения при длительных прогулках, что также может быть связано с усталостью и снижением физической выносливости.

Затруднения при совершении небольшой прогулки на улице: 51,9% пациентов не испытывали затруднений, 25,9% отмечали незначительные, 18,5% - существенные, и 3,7% - очень сильные трудности ( $p = 0,122$ ). Даже небольшие прогулки могут быть затруднительными для некоторых пациентов, что свидетельствует о значительном снижении физической активности.

Необходимость проводить большую часть дня в постели или кресле: 51,9% пациентов не испытывали такой необходимости, 29,6% отмечали незначительную необходимость, 14,8% - существенную, и 3,7% - очень сильную необходимость ( $p = 0,289$ ). У значительной части пациентов нет необходимости проводить много времени в постели, однако есть пациенты, которые нуждаются в этом, что указывает на их слабое состояние.

Необходимость в помощи при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом: 92,6% пациентов не нуждались в помощи, в то время как 3,7% нуждались в небольшой и существенной помощи ( $p = 0,876$ ). Большинство пациентов сохраняют способность к самообслуживанию, что является важным показателем качества жизни.

Ограничения при выполнении работы: 48,1% пациентов не испытывали ограничений, 25,9% отмечали незначительные, 25,9% - существенные ограничения, и 0% - очень сильные ограничения ( $p = 0,451$ ). Ограничения в работе могут быть связаны как с физическими, так и с когнитивными и эмоциональными факторами.

Ограничения при занятиях любимым делом: 55,0% пациентов не испытывали ограничений, 22,2% - незначительные, 22,2% - существенные ограничения, и 0% - очень сильные ограничения ( $p = 0,333$ ). Ограничения в любимых занятиях могут негативно влиять на эмоциональное состояние пациентов.

Одышка: 59,3% пациентов не испытывали одышки, 33,3% - незначительную, 7,4% - существенную, и 0% - очень сильную одышку ( $p = 0,098$ ). Одышка может быть связана с основным заболеванием или с сопутствующими заболеваниями легких.

Боль: 37% пациентов не ощущали боли, 33% испытывали незначительную боль, 25,9% - существенную и 3,8% - сильную боль ( $p = 0,156$ ). Боль является распространенным симптомом у пациентов с ГЦК и требует адекватного обезболивания.

Потребность в отдыхе: 18,5% пациентов не нуждались в отдыхе, 25,9% испытывали незначительную потребность, 37% - существенную, и 18,5% - сильную потребность ( $p = 0,077$ ). Высокая потребность в отдыхе указывает на усталость и слабость пациентов.

Нарушение сна: 33,3% пациентов не испытывали нарушений сна, 33,3% - незначительные нарушения, 29,6% - существенные, и 3,8% - сильные нарушения ( $p = 0,222$ ). Нарушения сна могут быть связаны с болью, усталостью, тревожностью или другими факторами.

Чувство слабости: 25,9% пациентов не испытывали чувства слабости, 40,7% - незначительное, 18,5% - существенное, и 14,8% - сильное чувство слабости ( $p = 0,354$ ). Слабость является распространенным симптомом у онкологических пациентов и может значительно снижать качество жизни.

Снижение аппетита: 55,6% пациентов не испытывали снижения аппетита, 25,9% - незначительное, 18,5% - существенное, и 0% - сильное снижение аппетита ( $p = 0,444$ ). Снижение аппетита может приводить к потере веса и ухудшению общего состояния пациентов.

Таблица 8 – Результаты анкетирования пациентов по шкале EORTC QLQ-C30: частота симптомов, эмоционального состояния и влияния заболевания на повседневную активность.

В течение последней недели:	Вовсе нет (%)	Слегка (%)	Существенно (%)	Очень сильно (%)	р-значение
1	2	3	4	5	6
Чувствовали ли Вы тошноту?	77,8	18,5	0	3,7	< 0,01
Была ли у Вас рвота?	88,9	14,9	3,8	0	0,123
Был ли у Вас запор?	48,1	37	11,1	3,8	0,234
Был ли у Вас понос?	70,4	18,5	11,1	0	0,345
Чувствовали ли Вы усталость?	22,2	48,1	14,8	14,8	0,456
Мешала ли Вам боль заниматься Вашими повседневными делами?	40,7	33,3	14,8	11,1	0,567
Было ли Вам трудно на чем-то сосредоточиться?	63	18,5	14,8	3,7	0,678
Испытывали ли Вы чувство напряженности?	33,3	51,9	11,1	3,7	0,789
Испытывали ли Вы чувство беспокойства?	63	18,5	14,8	3,7	0,890
Испытывали ли Вы чувство раздражения?	33,3	51,9	11,1	3,7	0,901
Испытывали ли Вы чувство подавленности?	44,4	37	14,8	3,8	0,091
Было ли Вам трудно что-то вспомнить?	40,7	40,7	18,7	0	0,192
Мешало ли Ваше физическое состояние или проводимое лечение Вашей семейной жизни?	81,5	7,4	11,1	0	0,293
Мешало ли Вам Ваше физическое состояние или проводимое лечение появляться на людях?	55,6	22,2	18,5	3,7	0,394

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6
Вызывало ли у Вас Ваше физическое состояние или проводимое лечение денежные затруднения?	51,9	18,5	18,5	11,1	0,495

Анализ результатов таблицы 8 показывает, что тошнота: 77,8% пациентов не испытывали тошноту, 18,5% испытывали незначительную тошноту, и 3,7% - очень сильную тошноту ( $p < 0,01$ ). Это указывает на то, что тошнота не является распространенным симптомом у большинства пациентов.

Рвота: 88,9% пациентов не испытывали рвоту, 14,9% испытывали незначительную рвоту, и 3,8% - существенную рвоту ( $p = 0,123$ ). Рвота также не является распространенным симптомом.

Запор: 48,1% пациентов не испытывали запор, 37% испытывали незначительный запор, 11,1% - существенный запор, и 3,8% - очень сильный запор ( $p = 0,234$ ). Запор является умеренно распространенным симптомом.

Понос: 70,4% пациентов не испытывали понос, 18,5% испытывали незначительный понос, и 11,1% - существенный понос ( $p = 0,345$ ). Понос не является распространенным симптомом.

Усталость: 22,2% пациентов не испытывали усталость, 48,1% испытывали незначительную усталость, 14,8% - существенную усталость, и 14,8% - очень сильную усталость ( $p = 0,456$ ). Усталость является распространенным симптомом, особенно в умеренной и сильной степени.

Боль, мешающая повседневным делам: 40,7% пациентов не испытывали боли, 33,3% испытывали незначительную боль, 14,8% - существенную боль, и 11,1% - очень сильную боль ( $p = 0,567$ ). Боль, мешающая повседневной активности, является значимой проблемой для некоторых пациентов.

Трудности с концентрацией: 63% пациентов не испытывали трудностей с концентрацией, 18,5% испытывали незначительные трудности, 14,8% - существенные трудности, и 3,7% - очень сильные трудности ( $p = 0,678$ ). Трудности с концентрацией могут быть связаны с усталостью, болью или побочными эффектами лечения.

Чувство напряженности: 33,3% пациентов не испытывали чувства напряженности, 51,9% испытывали незначительное чувство напряженности, 11,1% - существенное чувство напряженности, и 3,7% - очень сильное чувство напряженности ( $p = 0,789$ ). Чувство напряженности является распространенным эмоциональным симптомом.

Чувство беспокойства: 63% пациентов не испытывали чувства беспокойства, 18,5% испытывали незначительное чувство беспокойства, 14,8% - существенное чувство беспокойства, и 3,7% - очень сильное чувство

беспокойства ( $p = 0,890$ ). Чувство беспокойства также является распространенным эмоциональным симптомом.

Чувство раздражения: 33,3% пациентов не испытывали чувства раздражения, 51,9% испытывали незначительное чувство раздражения, 11,1% - существенное чувство раздражения, и 3,7% - очень сильное чувство раздражения ( $p = 0,901$ ).

Чувство подавленности: 44,4% пациентов не испытывали чувства подавленности, 37% испытывали незначительное чувство подавленности, 14,8% - существенное чувство подавленности, и 3,8% - очень сильное чувство подавленности ( $p = 0,091$ ). Чувство подавленности является важным эмоциональным симптомом, требующим внимания.

Трудности с памятью: 40,7% пациентов не испытывали трудностей с памятью, 40,7% испытывали незначительные трудности, и 18,7% - существенные трудности ( $p = 0,192$ ).

Влияние на семейную жизнь: 81,5% пациентов не отмечали влияния на семейную жизнь, 7,4% отмечали незначительное влияние, и 11,1% - существенное влияние ( $p = 0,293$ ).

Трудности с появлением на людях: 55,6% пациентов не испытывали трудностей с появлением на людях, 22,2% испытывали незначительные трудности, 18,5% - существенные трудности, и 3,7% - очень сильные трудности ( $p = 0,394$ ).

Денежные затруднения: 51,9% пациентов не испытывали денежных затруднений, 18,5% испытывали незначительные трудности, 18,5% - существенные трудности, и 11,1% - очень сильные трудности ( $p = 0,495$ ). Денежные затруднения могут быть связаны с затратами на лечение и потерей трудоспособности.

Таблица 9 – Результаты анкетирования пациентов по шкале EORTC QLQ-C30: пищеварительные симптомы, кожные реакции, общая слабость и влияние болезни на самочувствие.

В течение последней недели:	Вовсе нет (%)	Слегка (%)	Существенно (%)	Очень сильно (%)	p-значение
1	2	3	4	5	6
Вы испытывали жажду?	22,2	63	7,4	7,4	< 0,01
Испытывали ли вы проблемы со вкусовыми ощущениями?	63	29,6	7,4	0	0,102
Уменьшилась ли у Вас мускулатура на руках или ногах?	18,5	44,4	25,9	11,1	0,203
Было ли у Вас вздутие живота?	59,3	25,9	14,8	0	0,304

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6
Беспокоило ли Вас то, как выглядел Ваш живот?	18,5	44,4	25,9	11,1	0,405
Испытывали ли Вы зуд?	51,9	44,4	3,7	0	0,607
Были ли у Вас боли в плече?	51,9	37	11,1	0	0,708
Были ли у Вас боли в животе?	33,3	44,4	11,1	11,1	0,809
Была ли у Вас высокая температура?	81,5	11,1	3,7	3,7	0,910
Был ли у Вас озноб?	81,5	11,1	3,7	3,7	0,011
Были ли Вы обеспокоены тем, достаточное ли питание Вы получаете?	66,7	14,8	14,8	3,7	0,112
Быстро ли у Вас появлялось чувство насыщения после начала приема пищи?	44,4	33,3	22,2	0	0,213
Беспокоило ли Вас, что Вы чрезмерно похудели?	40,7	22,2	14,8	22,2	0,314
Были ли Вы менее активны, чем Вам бы хотелось?	18,5	37	37	7,4	0,415
Было ли Вам трудно закончить начатое дело?	44,4	22,2	29,6	3,8	0,516
Требовался ли Вам сон в течение дня?	14,8	44,4	22,2	18,5	0,617
Оказывало ли Ваше заболевание или его лечение какое-либо влияние на Вашу сексуальную жизнь?	55,6	14,8	25,9	3,7	0,718

Анализ результатов Таблицы 9: жажда: Большинство пациентов (63%) испытывали жажду в легкой степени, в то время как 22,2% не чувствовали жажды, а 7,4% испытывали ее в существенной и очень сильной степени ( $p < 0,01$ ).

Проблемы со вкусовыми ощущениями: 63% пациентов отметили легкие проблемы со вкусом, 29,6% - умеренные, и 7,4% - существенные ( $p = 0,102$ ).

Уменьшение мускулатуры: 44,4% респондентов заметили легкое уменьшение мускулатуры, 25,9% - значительное, а 18,5% не ощущали изменений ( $p = 0,203$ ).

Вздутие живота: 59,3% респондентов отметили легкое вздутие, 25,9% - умеренное, а 14,8% - значительное ( $p = 0,304$ ).

Беспокойство из-за внешнего вида живота: 44,4% участников испытывали легкое беспокойство, в то время как 18,5% не обращали на это внимания ( $p = 0,405$ ).

Желтушный цвет кожи или глаз: 14,8% опрошенных наблюдали легкую желтушность, и 3,3% - сильную ( $p = 0,506$ ).

Зуд: 51,9% респондентов ощущали легкий зуд и 44,4% - умеренный ( $p = 0,607$ ).

Боли в плече: 51,9% участников испытывали легкие боли, 37% - умеренные, а 11,1% - существенные ( $p = 0,708$ ).

Боли в животе: 44,4% респондентов отметили легкие боли, 33,3% - умеренные, и 11,1% - существенные ( $p = 0,809$ ).

Высокая температура: 81,5% опрошенных не имели высокой температуры, 11,1% отметили легкую температуру, и 3,7% - умеренную ( $p = 0,910$ ).

Озноб: Также 81,5% пациентов не ощущали озноб, при этом у 11,1% он был легким ( $p = 0,011$ ).

Беспокойство по поводу питания: 66,7% респондентов были обеспокоены недостаточностью питания, а 14,8% были обеспокоены в умеренной степени ( $p = 0,112$ ).

Чувство насыщения после еды: 44,4% респондентов ощущали быстрое насыщение, 33,3% отмечали его в легкой степени, а 22,2% - в существенной ( $p = 0,213$ ).

Беспокойство из-за потери веса: 40,7% участников беспокоились из-за легкой потери веса, 22,2% - умеренной, и 22,2% - сильной ( $p = 0,314$ ).

Низкая активность: 37% опрошенных были менее активными, чем хотели бы ( $p = 0,415$ ).

Трудности с завершением дел: 44,4% пациентов отметили легкие трудности, у 29,6% они были существенными ( $p = 0,516$ ).

Потребность в сне днем: 44,4% опрошенных нуждались во сне днем, 22,2% - в умеренной степени, и 18,5% - в сильной ( $p = 0,617$ ).

Влияние на сексуальную жизнь: 55,6% респондентов сообщали об отсутствии влияния заболевания на их сексуальную жизнь ( $p = 0,718$ ).

Таблица 10 - Средние результаты качество жизни путем опроса международной анкетой EORTC QLQ-C30

Оценки	Как бы Вы оценили в целом Ваше здоровье за последнюю неделю?		Как бы Вы оценили в целом Ваше качество жизни за последнюю неделю?	
	М ±SD	%	М ±SD	%
1 (очень плохое)	0	0	0	0
2	3,5	3,8	7,3	7,4
3	10,4	11,1	10,4	11,1
4	25,1	25,9	25,1	25,9
5	25,1	25,9	28,4	29,5
6	14,2	14,8	14,2	14,8
7 (отличное)	18,0	18,5	18,0	18,5

В таблице 10, указаны средние результаты оценок качества жизни и общего здоровья пациентов, полученные с использованием международной анкеты EORTC QLQ-C30. Для каждой оценки представлены средние значения (М) и стандартное отклонение (SD), а также процентное распределение пациентов по каждой из семи категорий оценок, где 1 означает «очень плохое», а 7 – «отличное».

Большинство пациентов (примерно 43,2%) оценивают свое общее здоровье на уровне 4 и 5 (от «удовлетворительного» до «хорошего»). Около 36,3% пациентов оценивают свое общее здоровье на уровне 6 (как «достаточно хорошее»). Нулевой процент пациентов оценивает свое общее здоровье как «очень плохое». Это говорит о том, что в целом, пациенты склонны к более оптимистичной оценке своего общего здоровья.

Распределение оценок качества жизни схоже с распределением оценок общего здоровья. Большинство пациентов (примерно 58,4%) оценивают свое качество жизни на уровне 4 и 5 (от «удовлетворительного» до «хорошего»). Примерно 36,3% оценивают свое качество жизни на уровне 6 (как «достаточно хорошее»). Нулевой процент пациентов оценивает качество жизни как «очень плохое».

В целом, большинство пациентов выражают оптимистичное отношение к своему общему здоровью и качеству жизни, несмотря на возможные симптомы и состояния, о которых шла речь в предыдущих таблицах. Это может свидетельствовать об их способности к адаптации и преодолению трудностей в процессе лечения и после него.

Интересно отметить, что в оценках качества жизни и общего здоровья большинство пациентов находятся в середине шкалы (оценки 4 и 5), что может указывать на относительную стабильность и умеренное восприятие своего состояния.

Далее проводится количественный анализ показателей по шкале EORTC QLQ-C30 в диапазоне от 0 до 5 баллов у группы из 27 пациентов.

Методика перевода СКОР в количественную форму (0–5), так как оригинальная шкала EORTC QLQ-C30 оценивается в пределах от 0 до 100, пересчет значений был произведен по формуле:

$$\text{Пересчитанный СКОР} = \frac{\text{СКОР по шкале 0-100} \times 5}{100}$$

Где:

0 – наихудшее состояние,

5 – наилучшее состояние для функциональных шкал,

5 – наихудшее проявление симптомов для шкал симптоматики.

Для категоризации результатов принято деление на три уровня: 0–1 балл – выраженные функциональные нарушения / отсутствие симптомов; 2–3 балла – умеренное функционирование / средняя выраженность симптомов; 4–5 баллов – высокое функционирование / значительная симптоматика. Этот подход основан на рекомендациях EORTC Quality of Life Group и применяется в исследованиях качества жизни онкологических пациентов (2, 3) [242, 243, 244].

Таблица 11 - Оценка функциональных шкал по шкале EORTC QLQ-C30 (0 – минимальное, 5 – максимальное функционирование)

Шкала	Средний балл (0–100)	Пересчет (0–5)	0–1 балл (чел.)	2–3 балла (чел.)	4–5 баллов (чел.)
Физическое функционирование	51,9	2,6	6	17	4
Ролевое функционирование	48,2	2,4	8	15	4
Эмоциональное функционирование	59,3	3,0	4	16	7
Когнитивное функционирование	63,0	3,2	3	15	9
Социальное функционирование	55,6	2,8	5	17	5

По данным таблицы 11 Физическое функционирование (2,6 балла): Средний показатель 51,9 (в пересчёте 2,6 балла), что указывает на умеренные ограничения. 6 пациентов (22,2%) имеют минимальное функционирование (0–1 балл). 17 пациентов (63,0%) – средний уровень функционирования (2–3 балла). 4 пациента (14,8%) сохранили высокий уровень физической активности (4–5 баллов). У большинства пациентов наблюдаются умеренные ограничения в физической активности, но значительного снижения (0–1 балл) у меньшей части группы.

Ролевое функционирование (2,4 балла): Средний балл 48,2 (2,4 в

пересчёте), что указывает на худший показатель среди всех шкал. 8 пациентов (29,6%) имеют выраженные ограничения (0–1 балл). 15 пациентов (55,6%) с умеренными ограничениями (2–3 балла). 4 пациента (14,8%) не испытывают значительных трудностей (4–5 баллов). Это наиболее пострадавшая область, так как у наибольшего числа пациентов (29,6%) ролевое функционирование значительно нарушено, вероятно, из-за физической слабости или эмоциональных факторов.

Эмоциональное функционирование (3,0 балла): Средний балл 59,3 (в пересчёте 3,0 балла), что выше, чем у физических показателей. 4 пациента (14,8%) имеют низкую эмоциональную устойчивость (0–1 балл). 16 пациентов (59,3%) испытывают умеренные эмоциональные трудности (2–3 балла). 7 пациентов (25,9%) сохранили хорошую эмоциональную устойчивость (4–5 баллов). Несмотря на онкологическое заболевание, эмоциональное состояние у большинства пациентов остается относительно стабильным, хотя у некоторых наблюдаются психологические трудности.

Когнитивное функционирование (3,2 балла): Средний балл 63,0 (в пересчёте 3,2 балла), что является лучшим показателем среди всех шкал. 3 пациента (11,1%) испытывают значительные когнитивные нарушения (0–1 балл). 15 пациентов (55,6%) имеют умеренные когнитивные проблемы (2–3 балла). 9 пациентов (33,3%) отмечают высокий уровень когнитивной функции (4–5 баллов). Большинство пациентов сохраняют когнитивные способности, такие как память и концентрация, что важно для самостоятельности.

Социальное функционирование (2,8 балла): Средний балл 55,6 (в пересчёте 2,8 балла). 5 пациентов (18,5%) испытывают серьёзные социальные ограничения (0–1 балл). 17 пациентов (63,0%) имеют умеренные социальные трудности (2–3 балла). 5 пациентов (18,5%) не испытывают проблем в социальной активности (4–5 баллов). Социальная активность умеренно ограничена у большинства пациентов, но около 18,5% испытывают серьезные трудности, вероятно, из-за физического состояния или психологического дискомфорта.

Таким образом, наибольшие ограничения наблюдаются в ролевом и физическом функционировании, что указывает на снижение способности к повседневной активности. Эмоциональное и когнитивное функционирование остаются на достаточно высоком уровне, что говорит о психологической адаптации пациентов. Социальное функционирование страдает в меньшей степени, но 18,5% пациентов испытывают значительные трудности в общении. Эти результаты подтверждают, что лечение онкологических пациентов требует комплексного подхода, включающего не только медицинскую терапию, но и реабилитацию, психологическую поддержку и социальную адаптацию. В таблице 12 представлены данные о распределении пациентов по степени выраженности симптомов согласно шкале EORTC QLQ-C30.

Таблица 12 – Оценка выраженности симптомов по шкале EORTC QLQ-C30 (0 – отсутствие симптомов, 5 – максимально выраженные симптомы)

Симптомы	Средний балл (0–100)	Пересчет (0–5)	0–1 балл (чел.)	2–3 балла (чел.)	4–5 баллов (чел.)
Усталость	45,2	2,3	5	16	6
Боль	37,4	1,9	9	14	4
Одышка	25,9	1,3	14	10	3
Бессонница	33,3	1,7	12	12	3
Тошнота и рвота	12,3	0,6	21	5	1
Запор	18,5	0,9	19	7	1
Диарея	14,8	0,7	20	6	1
Потеря аппетита	40,7	2,0	8	15	4

Анализ результатов таблицы 12 показывает, что усталость (2,3 балла): Средний балл 45,2 (в пересчете 2,3 балла) говорит об умеренной выраженности усталости. 5 пациентов (18,5%) имеют минимальную усталость (0–1 балл), что указывает на ее отсутствие или незначительное проявление. 16 пациентов (59,3%) испытывают умеренную усталость (2–3 балла), которая может влиять на их повседневную активность. 6 пациентов (22,2%) отмечают выраженную усталость (4–5 баллов), что значительно ограничивает их способность к выполнению обычных задач.

Боль (1,9 балла): Средний балл 37,4 (в пересчете 1,9 балла) указывает на слабую выраженность боли. 9 пациентов (33,3%) не испытывают боли или испытывают ее в минимальной степени (0–1 балл). 14 пациентов (51,9%) испытывают умеренную боль (2–3 балла), которая может периодически беспокоить их. 4 пациента (14,8%) испытывают выраженную боль (4–5 баллов), что требует адекватного обезболивания.

Одышка (1,3 балла): Средний балл 25,9 (в пересчете 1,3 балла) говорит о незначительной выраженности одышки. 14 пациентов (51,9%) не испытывают одышку или испытывают ее в минимальной степени (0–1 балл). 10 пациентов (37,0%) отмечают умеренную одышку (2–3 балла), которая может возникать при физической нагрузке. 3 пациента (11,1%) испытывают выраженную одышку (4–5 баллов), что требует дополнительного обследования и лечения.

Бессонница (1,7 балла): Средний балл 33,3 (в пересчете 1,7 балла) указывает на незначительную выраженность бессонницы. 12 пациентов (44,4%) не испытывают бессонницу или испытывают ее в минимальной степени (0–1 балл). 12 пациентов (44,4%) отмечают умеренную бессонницу (2–3 балла), которая может периодически нарушать их сон. 3 пациента (11,1%) испытывают выраженную бессонницу (4–5 баллов), что может приводить к снижению качества жизни.

Тошнота и рвота (0,6 балла): Средний балл 12,3 (в пересчете 0,6 балла) говорит о минимальной выраженности тошноты и рвоты. 21 пациент (77,8%) не испытывает тошноту и рвоту или испытывает их в минимальной степени (0–1

балл). 5 пациентов (18,5%) отмечают умеренную тошноту и рвоту (2–3 балла). 1 пациент (3,7%) испытывает выраженную тошноту и рвоту (4–5 баллов), что требует противорвотной терапии.

Запор (0,9 балла): Средний балл 18,5 (в пересчете 0,9 балла) указывает на минимальную выраженность запора. 19 пациентов (70,4%) не испытывают запор или испытывают его в минимальной степени (0–1 балл). 7 пациентов (25,9%) отмечают умеренный запор (2–3 балла), что требует коррекции питания и образа жизни. 1 пациент (3,7%) испытывает выраженный запор (4–5 баллов), что может потребовать применения слабительных средств.

Диарея (0,7 балла): Средний балл 14,8 (в пересчете 0,7 балла) говорит о минимальной выраженности диареи. 20 пациентов (74,1%) не испытывают диарею или испытывают ее в минимальной степени (0–1 балл). 6 пациентов (22,2%) отмечают умеренную диарею (2–3 балла), что требует коррекции питания и приема препаратов, уменьшающих перистальтику кишечника. 1 пациент (3,7%) испытывает выраженную диарею (4–5 баллов), что может привести к обезвоживанию и требует обращения к врачу.

Потеря аппетита (2,0 балла): Средний балл 40,7 (в пересчете 2,0 балла) указывает на умеренную выраженность потери аппетита. 8 пациентов (29,6%) не испытывают потерю аппетита или испытывают ее в минимальной степени (0–1 балл). 15 пациентов (55,6%) отмечают умеренную потерю аппетита (2–3 балла), что может приводить к снижению веса. 4 пациента (14,8%) испытывают выраженную потерю аппетита (4–5 баллов), что требует нутритивной поддержки.

Таблица 13 - Общая оценка качества жизни пациентов по шкале EORTC QLQ-C30

Общий показатель качества жизни	Средний балл (0–100)	Пересчет (0–5)	0–1 балл (чел.)	2–3 балла (чел.)	4–5 баллов (чел.)
Общее качество жизни	46,3	2,3	6	17	4

По данным таблицы 13, у большинства пациентов (17 из 27; 63%) общее качество жизни оценивается на среднем уровне (2–3 балла), что указывает на наличие умеренных функциональных ограничений и выраженности симптомов. Низкий уровень качества жизни (0–1 балл) наблюдается у 6 пациентов (22%), что свидетельствует о значительных нарушениях в повседневной активности и высокой симптоматической нагрузке. Относительно высокое качество жизни (4–5 баллов) отмечается лишь у 4 пациентов (15%), что характеризуется удовлетворительным функциональным состоянием и минимальной выраженностью симптомов.

В заключении, результаты анализа по шкале EORTC QLQ-C30 у пациентов с ГЦК показали, что основные ограничения связаны с физическим и ролевым функционированием, в то время как когнитивные и эмоциональные аспекты

остаются относительно сохранными. Наиболее выраженные симптомы – усталость, потеря аппетита и боль, что требует комплексного подхода к поддерживающей терапии.

В целях углубленного понимания влияния ГЦК и ее лечения на качество жизни пациентов, был проведен анализ четырех ключевых доменов опросника EORTC QLQ-C30: физическое функционирование, эмоциональное функционирование, усталость и боль.

Результаты исследования демонстрируют, что физическое функционирование пациентов с ГЦК подвержено умеренным ограничениям. Средний показатель по шкале физического функционирования составил 2.6 (по шкале 0-5), что свидетельствует о снижении способности к выполнению повседневных задач и физической активности. Значительные ограничения (0-1 балл) наблюдались у 22,2% пациентов, что указывает на существенное влияние заболевания на их физическое состояние.

Сравнение с существующими исследованиями, данные результаты согласуются с существующей литературой, подтверждающей снижение физического функционирования у пациентов с ГЦК. В исследовании Li et al. (2017) показано, что ухудшение физической активности является значимым предиктором снижения выживаемости у данной категории больных [245]. Аналогичные результаты были получены в работе Li et al. (2019), где было отмечено прогрессивное ухудшение физического функционирования по мере прогрессирования заболевания и на фоне проводимой терапии [246].

Эмоциональное функционирование пациентов с ГЦК характеризуется относительной стабильностью, несмотря на наличие онкологического заболевания. Средний показатель по шкале эмоционального функционирования составил 3.0 (по шкале 0-5), что свидетельствует о сохранности эмоциональной устойчивости у большинства пациентов. Низкая эмоциональная устойчивость (0-1 балл) была выявлена у 14.8% пациентов, что указывает на наличие эмоциональных проблем, требующих внимания.

Сравнение с существующими исследованиями, полученные данные сопоставимы с результатами исследований, посвященных оценке эмоционального состояния пациентов с ГЦК. Eilard M.S. et al. (2018) в своем систематическом обзоре и мета-анализе выявили, что депрессия и тревога являются распространенными проблемами у данной группы больных, оказывающими негативное влияние на приверженность к лечению и выживаемость [247]. Поддержка эмоционального благополучия рассматривается как важный компонент комплексного ухода за пациентами с ГЦК.

Усталость является распространенным симптомом у пациентов с ГЦК, оказывающим умеренное влияние на их качество жизни. Средний показатель по шкале усталости составил 2,3 (по шкале 0-5), что свидетельствует об умеренной выраженности данного симптома. Выраженная усталость (4-5 баллов) была отмечена у 22,2% пациентов, что может значительно ограничивать их повседневную активность.

Сравнение с существующими исследованиями, полученные результаты соответствуют данным литературы, подтверждающим высокую распространенность усталости у пациентов с ГЦК. Choi S.H. et al. (2024) в своем систематическом обзоре отмечают, что усталость является одним из наиболее изнурительных симптомов, связанных с ГЦК и ее лечением [248]. Причины усталости могут быть многофакторными, включая само заболевание, побочные эффекты лечения, анемию и нарушение функции печени.

Боль является умеренно выраженным симптомом у пациентов с ГЦК. Средний показатель по шкале боли составил 1.9 (по шкале 0-5), что указывает на слабую выраженность данного симптома. Однако 14.8% пациентов испытывают сильную боль (4-5 баллов), что требует адекватного обезболивания.

Сравнение с существующими исследованиями: Данные результаты согласуются с данными литературы, указывающими на распространенность боли у пациентов с ГЦК, особенно на поздних стадиях заболевания. Galle P.R., et al. (2021) в своем обзоре отмечают, что боль может быть связана с ростом опухоли, метастазами, побочными эффектами лечения и сопутствующими заболеваниями [249]. Эффективное обезболивание является важным компонентом паллиативной помощи и может значительно улучшить качество жизни пациентов.

Практические рекомендации по использованию EORTC QLQ-C30 в клинической практике:

Рекомендуется проводить оценку качества жизни с помощью EORTC QLQ-C30 на регулярной основе (например, при установлении диагноза, перед началом лечения, во время лечения и после его завершения) для мониторинга изменений в состоянии пациентов и выявления проблем, требующих вмешательства.

Для выявления пациентов, нуждающихся в особой поддержке, рекомендуется использовать "cut-points" для каждой шкалы EORTC QLQ-C30. На основании литературных данных и результатов данного исследования, можно предложить следующие ориентировочные значения:

Физическое функционирование: < 2 балла (по шкале 0-5) – показано направление на реабилитацию и физиотерапию.

Эмоциональное функционирование: < 2 балла (по шкале 0-5) – показана консультация психолога или психотерапевта.

Усталость: > 3 баллов (по шкале 0-5) – необходима оценка причин усталости и назначение соответствующего лечения (например, коррекция анемии, оптимизация питания).

Боль: > 3 баллов (по шкале 0-5) – требуется назначение адекватной анальгетической терапии.

Результаты оценки качества жизни должны учитываться при принятии клинических решений, таких как выбор метода лечения, назначение поддерживающей терапии и планирование реабилитационных мероприятий.

EORTC QLQ-C30 может использоваться для оценки эффективности различных вмешательств, направленных на улучшение качества жизни пациентов с ГЦК.

При оценке полученных данных следует учитывать индивидуальные особенности пациентов, стадию заболевания, проводимое лечение и наличие сопутствующих заболеваний. Необходимо проводить дифференциальную диагностику симптомов, чтобы определить их причину и назначить адекватную терапию.

Таким образом, представленные анкетные данные о том, как пациенты оценивают свое общее здоровье и качество жизни, могут служить важным инструментом для изучения и учета их восприятия собственного состояния и качества жизни в контексте лечения и восстановления.

## 5 ПРОГНОЗНЫЕ ОЦЕНКИ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПО ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОМУ РАКУ В КАЗАХСТАНЕ

В этой главе решена задача прогнозирования основных показателей по ПКР в Казахстане до 2027 года, используя методологию математического моделирования эпидемий — эпидинамику по Барояну О.В. и Рвачеву Л.А.

Уравнения использовались для численного моделирования динамики заболевания и смертности от ПКР в Казахстане, учитывая прошлые данные и прогнозы на будущее (для анализа взяты данные из таблицы 8, раздел 3).

На рисунке 32 иллюстрируется динамика прогноза заболеваемости ПКР в Казахстане на период с 2012 по 2027 год. По данным исторической статистики, заболеваемость демонстрирует устойчивый рост с 2012 года. Прогнозная часть графика (пунктирная линия) основывается на математической модели эпидинамики, которая учитывает текущие тенденции. Ожидается, что к 2027 году количество новых случаев заболеваемости может достичь значительного уровня, превышая показатели предыдущих лет.



Рисунок 32 - Динамика тенденции к заболеваемости ПКР в РК до 2027 г.

На рисунке 33 указана динамика смертности от гепатоцеллюлярной карциномы в Казахстане на период с 2012 по 2027 год. Как и в случае с заболеваемостью, смертность от ГЦК имеет тенденцию к увеличению, что связано с ростом числа заболеваний и ограниченными возможностями раннего выявления и лечения. Прогнозируемые данные до 2027 года показывают

дальнейший рост смертности, что подчеркивает важность разработки профилактических мер и улучшения медицинской помощи для пациентов с ПКР.



Рисунок 33 - Динамика тенденции к смертности ПКР в РК до 2027 г.

На рисунке 34 представлено сопоставление прогнозов заболеваемости и смертности от ГЦК в Казахстане до 2027 года. Прогнозная модель показывает, что при ожидаемом росте числа заболевших, уровень смертности также продолжит увеличиваться, хотя и с меньшими темпами по сравнению с заболеваемостью. Это свидетельствует о необходимости проведения программ скрининга и улучшения лечения на ранних стадиях заболевания.



Рисунок 34 - Прогноз заболеваемости и смертности ПКР в РК до 2027 г.

Для создания прогнозов заболеваемости и смертности по регионам, возрастным группам и по полу, использовались данные из таблицы 4 и рисунков 6, 7, 8 (раздел 3) содержащие информацию по динамике заболеваемости, смертности, характеристикам пациентов и результатам лечения ПКР в РК.

Согласно данным, представленным на рисунке 35, прогноз заболеваемости и смертности от печёночноклеточного рака на 2027 год демонстрирует значительные различия по полу. Заболеваемость среди мужчин прогнозируется на уровне 60 случаев на 100 000 человек, тогда как среди женщин этот показатель составит 40 случаев на 100 000 человек. Смертность также будет выше у мужчин, достигая 35 случаев на 100 000 человек, по сравнению с 20 случаями на 100 000 человек среди женщин. Эти данные подчёркивают гендерные различия в эпидемиологии ПКР и необходимость учёта этих факторов при разработке профилактических и лечебных программ. Прогнозы по полу прогнозируемо, что мужчины будут иметь более высокие показатели заболеваемости и смертности от ПКР по сравнению с женщинами. Основные факторы риска среди мужчин — это злоупотребление алкоголем, курение и вирусные гепатиты. Несмотря на более низкие показатели заболеваемости, женщины могут демонстрировать более высокий относительный рост заболеваемости из-за увеличения случаев неалкогольная жировая болезнь печени и метаболического синдрома.

## Прогноз заболеваемости и смертности от ПКР по полу до 2027 года

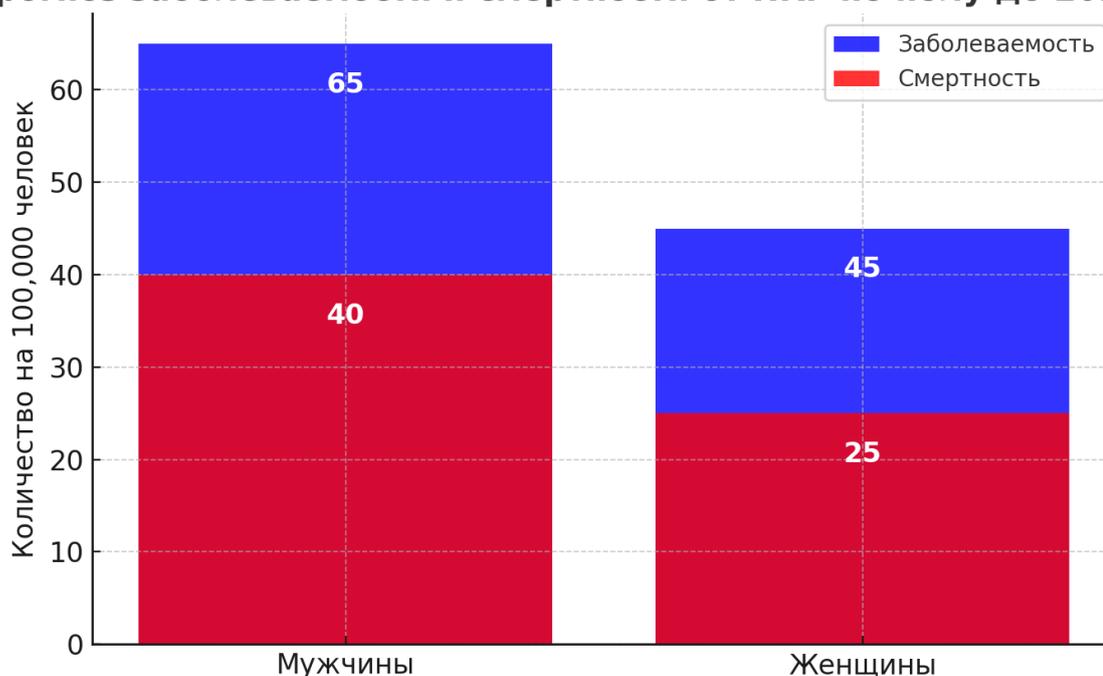


Рисунок 35 - Прогноз заболеваемости и смертности от ПКР по полу до 2027 г.

На рисунке 36 представлен прогноз заболеваемости и смертности от печёночноклеточного рака по возрастным группам на 2027 год. График демонстрирует различия показателей в зависимости от возраста. В возрастной группе 18–30 лет прогнозируются низкие показатели заболеваемости (6 случаев на 100 000 человек) и смертности (3 случая на 100 000 человек), поскольку основной риск в этой группе связан с наследственными факторами и вирусными гепатитами.

Возрастные группы 31–45 лет и 46–60 лет показывают значительный прирост заболеваемости, что объясняется ростом числа хронических заболеваний печени, включая цирроз и неалкогольную жировую болезнь печени. В группе 31–45 лет прогнозируемая заболеваемость составляет 18 случаев на 100 000 человек, а смертность – 10 случаев. В группе 46–60 лет эти показатели увеличиваются до 35 и 25 случаев соответственно.

У людей в возрасте 61+ лет наблюдаются самые высокие уровни заболеваемости и смертности от гепатоцеллюлярного рака. В группе 61–75 лет заболеваемость достигает 48 случаев на 100 000 человек, а смертность – 38 случаев. Среди лиц старше 76 лет заболеваемость возрастает до 58 случаев на 100 000 человек, а смертность – до 52 случаев.

Основными причинами такого роста являются накопление факторов риска, длительное течение хронических заболеваний печени и поздняя диагностика. Это подчёркивает важность профилактических мероприятий и раннего выявления заболевания для снижения смертности среди пожилых пациентов.

## Прогноз заболеваемости и смертности от ПКР по возрастным группам до 2027 года

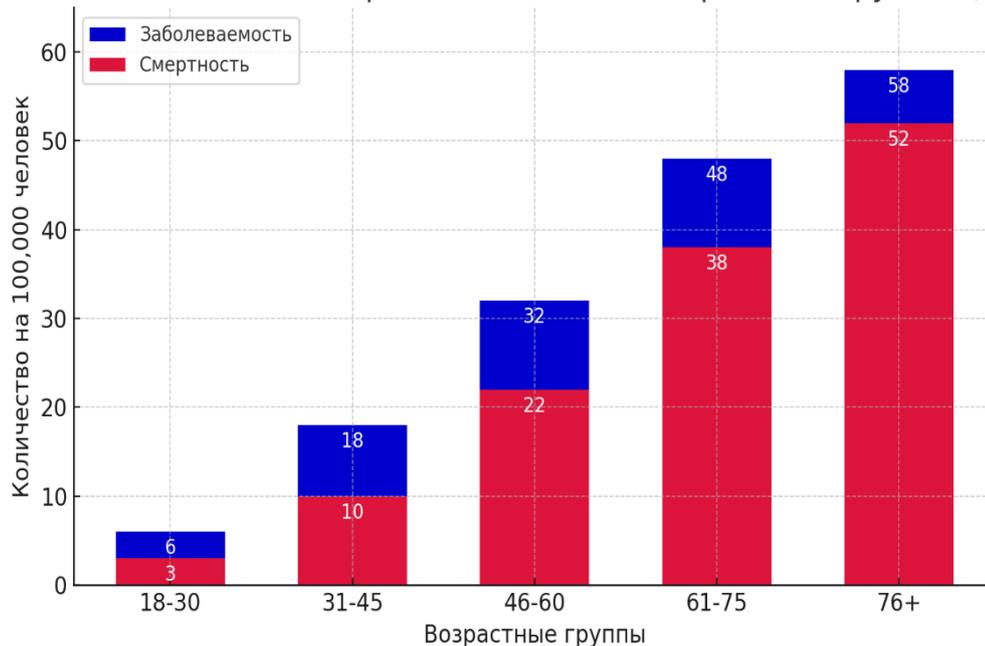


Рисунок 36 - Прогноз заболеваемости и смертности от ПКР по возрастным группам до 2027 г.

Основные факторы, определяющие высокий уровень заболеваемости, особенно в регионах с высокой распространенностью хронических вирусных инфекций. У пациентов с циррозом печени значительно выше риск развития ПКР, и это заболевание станет основной причиной в регионах с высоким уровнем потребления алкоголя и вирусными гепатитами (рисунок 37).

Уровень заболеваемости ПКР вырос с 0,06 случая на 100 000 в 2012 году до 8,1 случая на 100 000 в 2021 году, и города Астана, Алматы и Шымкент имеют наибольший прогнозируемый рост заболеваемости из-за высокой распространенности вирусных гепатитов и циррозов печени. Прогноз показывает, что эти регионы останутся с наибольшим риском до 2027 года.

В Западном Казахстане и Кызылординской области прогнозируется умеренный рост заболеваемости, вызванный экологическими факторами, такими как промышленное загрязнение. Восточный Казахстан и Северный Казахстан ожидает более медленный рост заболеваемости, преимущественно за счет улучшения диагностических программ и образа жизни населения.

Прогноз заболеваемости и смертности от ПКР по регионам Казахстана на 2027 год демонстрирует, что город Алматы показывает наибольшие показатели заболеваемости — 58 случаев на 100 000 человек и смертности — 32 случая на 100 000 человек. Шымкент и Астана также показывают высокие уровни заболеваемости (53 и 50 случаев соответственно) и смертности (38 и 39 случаев соответственно).

Более низкие показатели прогнозируются в Северном и Восточном Казахстане, где заболеваемость составляет 27–32 случая, а смертность 20–22 случая на 100 000 человек.



Рисунок 37 - Прогноз заболеваемости и смертности от ПКР по регионам на 2027 г.

В результате проведенного математического моделирования динамики заболеваемости и смертности от ПКР в Казахстане на основе методологии Барояна О.В. и Рвачева Л.А. прогноз показывает значительный рост как заболеваемости, так и смертности до 2027 года. В связи с ростом числа пациентов с хроническими заболеваниями печени и недостаточным охватом скрининга на ранних стадиях заболевания, ожидается продолжение увеличения числа новых случаев печёночноклеточного рака.

Прогнозные данные также подчёркивают значительные региональные различия в уровнях заболеваемости и смертности, что требует учёта региональных особенностей при разработке профилактических и лечебных стратегий. Например, более высокий риск наблюдается в регионах с высокой распространённостью хронических заболеваний печени, таких как Восточно-Казахстанская область, Актюбинская и Мангистауская области. Это может быть связано с различиями в уровнях медицинской помощи, наличием специализированных центров и особенностями питания и экологической обстановки.

Заболеваемость и смертность от печёночноклеточного рака значительно выше среди мужчин, что обусловлено более высоким риском развития хронических заболеваний печени, таких как вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. Согласно прогнозу, мужчины будут составлять большую часть новых случаев ПКР до 2027 года. Хотя женщины имеют более низкий уровень заболеваемости, наблюдается рост числа новых случаев и среди них. Это подчёркивает важность внедрения гендерно-ориентированного подхода в

профилактике, ранней диагностике и лечении ПЖР.

Учитывая ожидаемый рост заболеваемости, важно уделить внимание ранней диагностике и профилактическим мероприятиям, включая программы вакцинации против вирусных гепатитов, скрининг хронических заболеваний печени и повышение осведомленности населения о факторах риска. Введение таких мер может существенно снизить уровень смертности и улучшить качество жизни пациентов.

Таким образом, в Казахстане прогнозируется рост заболеваемости, что требует принятия мер по обеспечению своевременной диагностики, высококачественного лечения с использованием современных технологий и постоянного мониторинга. С этой точки зрения одним из эффективных решений является совершенствование мер профилактики и развитие сети специализированных медицинских центров, что позволит приблизить медицинскую помощь к населению, снизить уровень заболеваемости, частоту осложнений и, в конечном итоге, показатели смертности.

## 6 МОДЕЛЬ ПРОФИЛАКТИКИ И СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ОТ ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА В КАЗАХСТАНЕ

Улучшение профилактики и снижение смертности от печёночноклеточного рака в Казахстане требует комплексного подхода, который включает в себя следующие рекомендации и алгоритмы действий (таблица 14).

Таблица 14 – Рекомендации по улучшению профилактики и снижению смертности от печёночноклеточного рака

Этап	Мероприятия
Анализ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- собрать и проанализировать эпидемиологические данные о печеночном раке;</li> <li>- изучить факторы риска, включая вирусные гепатиты, алкогольное и наркотическое злоупотребление, ожирение и наследственность.</li> </ul>
Профилактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>- повышать осведомленность населения о вирусных гепатитах и способах их предотвращения;</li> <li>- расширить вакцинацию против гепатита В, особенно среди детей и групп риска;</li> <li>- усилить диагностику и лечение гепатита С.</li> </ul>
Уменьшение риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>- разработать программы просвещения и реабилитации для лиц с зависимостью от алкоголя и наркотиков;</li> <li>- ввести строгий контроль за продажей алкогольной и наркотической продукции.</li> </ul>
Здоровый образ жизни	<ul style="list-style-type: none"> <li>- популяризировать здоровое питание и физическую активность;</li> <li>- создать программы борьбы с ожирением и сахарным диабетом.</li> </ul>
Диагностика и лечение	<ul style="list-style-type: none"> <li>- обеспечить доступность скрининговых программ для выявления печеночного рака у групп риска;</li> <li>- развивать онкологические диспансеры в регионах РК и обеспечить их современным оборудованием и квалифицированным персоналом.</li> </ul>
Реабилитация и паллиативная помощь	<ul style="list-style-type: none"> <li>- создать программы реабилитации и паллиативной помощи для пациентов с печеночным раком и их семьям;</li> <li>- обеспечить психологическую поддержку и социальную помощь.</li> </ul>
Мониторинг и оценка	<ul style="list-style-type: none"> <li>- регулярно оценивать эффективность мероприятий и корректировать стратегию на основе результатов анализа;</li> <li>- ввести мониторинг распространенности печеночного рака и смертности от него.</li> </ul>
Международное сотрудничество	<ul style="list-style-type: none"> <li>- сотрудничать с международными организациями и другими странами для обмена опытом и ресурсами в борьбе с печеночным раком.</li> </ul>

## МОДЕЛЬ ПРОФИЛАКТИКИ И СНИЖЕНИЯ СМЕРТНОСТИ ОТ ПЕЧЁНОЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА В КАЗАХСТАНЕ

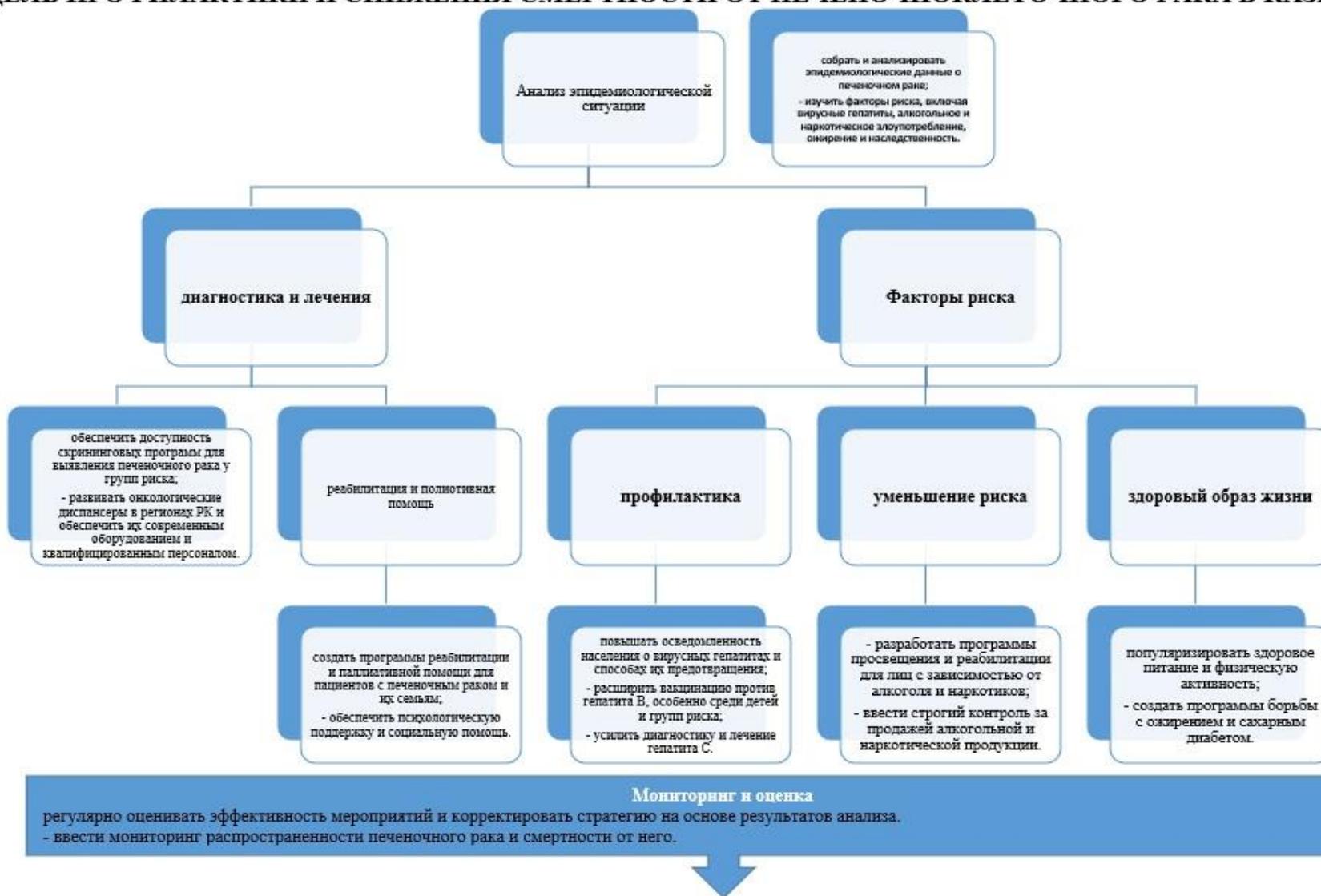


Рисунок 38 - Сотрудничества с международными организациями и другими странами для обмена опытом и ресурсами в борьбе с печёночноклеточным раком

Предложенные рекомендации образуют комплексную модель профилактики и снижения смертности от ПЖР в Казахстане, адаптированную к национальным условиям и возможностям. Эффективная борьба с печеночным раком требует долгосрочных и многоуровневых усилий, охватывающих не только профилактику и снижение факторов риска, но и своевременную диагностику, лечение и поддержание качества жизни пациентов.

В частности, важным элементом данной модели является акцент на вовлечение общественности в осознание важности профилактических мер, что может снизить заболеваемость через изменение поведения населения. Поддержка со стороны государства и международных партнеров поможет не только улучшить доступ к современным медицинским технологиям и методам лечения, но и даст возможность проводить исследования, направленные на улучшение понимания патогенеза печеночного рака в условиях Казахстана.

Таким образом, реализация этих мероприятий требует скоординированных действий на всех уровнях системы здравоохранения. Учитывая трудности, связанные с диагностикой и выбором оптимальной тактики лечения, можно сделать вывод, что основой успешной профилактики и лечения печеночно-клеточного рака является внедрение эффективной скрининговой программы. Скрининг, направленный на выявление факторов риска, таких как хронические вирусные гепатиты В и С, цирроз печени и другие предрасполагающие заболевания, позволит значительно улучшить результаты диагностики и своевременно выявить пациентов на ранних стадиях, что повысит эффективность лечения и снизит смертность.

## **6.1 Скрининговые программы по профилактике печеночно-клеточного рака в мире и рекомендации для Казахстана**

Скрининг на ранние стадии печеночно-клеточного рака является важнейшим инструментом для предотвращения прогрессирования заболевания, однако его успешность напрямую зависит от своевременной и точной диагностики. В Казахстане ситуация с выявлением ПЖР остаётся сложной, особенно из-за высоких затрат на лечение, низкой выживаемости пациентов и недостаточности современных диагностических средств в отдалённых регионах. В связи с этим, основным подходом должно стать внедрение скрининговых программ, ориентированных на выявление факторов риска, таких как хронические вирусные гепатиты В и С, цирроз печени и другие заболевания, предшествующие ПЖР.

Скрининговые программы, направленные на раннее выявление пациентов с хроническим гепатитом В и С, являются не только более доступным, но и более эффективным подходом для Казахстана по сравнению с лечением на поздних стадиях заболевания. Лечение ПЖР на поздних стадиях требует дорогостоящих процедур, таких как трансплантация печени, химиотерапия и таргетная терапия, которые не всегда доступны в стране, а выживаемость пациентов на поздних стадиях остаётся очень низкой. В связи с этим, изучена мировая практика по скрининговым программам ПЖР, включая успешные

примеры из Китая, Японии и США, где внедрены эффективные стратегии для раннего выявления заболевания.

В странах с высоким уровнем заболеваемости ПЖР, таких как Китай, Япония и страны Юго-Восточной Азии, а также в странах с высоким уровнем хронического гепатита В и С, были разработаны национальные программы скрининга для раннего выявления гепатоцеллюлярного рака среди групп риска [247 - 250].

Скрининг на ПЖР в Китае включает регулярные ультразвуковые исследования печени и измерение уровня альфа-фетопротеина в крови. Эти исследования проводятся для пациентов с хроническим гепатитом В и С, а также с циррозом печени, каждые 6 месяцев. В последние годы в некоторых регионах также включены более чувствительные методы, такие как динамическое МРТ или КТ [247].

Япония имеет одну из самых успешных программ скрининга на ПЖР. Скрининг проводится среди пациентов с хроническим гепатитом В и С и циррозом печени, включая УЗИ и АФП. Также в Японии активно используется модель динамического наблюдения за пациентами с хроническим гепатитом, что позволяет своевременно выявлять заболевания на ранних стадиях [248].

Вьетнам использует скрининг для лиц с хроническим гепатитом В, с использованием УЗИ и АФП, что позволяет выявить рак на ранних стадиях у большей части населения [251].

В Европейских странах и США также существуют рекомендации для скрининга на печёночноклеточный рак, особенно среди лиц с хроническим гепатитом В и С, а также циррозом печени [251 - 254].

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует скрининг на ПЖР для пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом В. Основными методами являются УЗИ и измерение уровня АФП, проводимые каждые 6 месяцев. Эти рекомендации были адаптированы для разных стран Европы в зависимости от распространённости заболевания [252].

Американское общество по изучению заболеваний печени (AASLD) предлагает регулярный скрининг для пациентов с хроническим гепатитом В и С, используя УЗИ и АФП каждые 6 месяцев. В некоторых случаях могут быть использованы дополнительные методы, такие как эластография или МРТ [251].

ПЖР остаётся высоким, особенно среди пациентов с хроническим гепатитом В и С и циррозом печени. Для эффективной борьбы с этим заболеванием важно разработать и внедрить скрининговую программу, которая будет учитывать особенности эпидемиологической ситуации в стране и доступность медицинских ресурсов.

На основе успешных мировых примеров, Казахстану необходимо внедрить программу скрининга на ПЖР, которая будет включать:

Пациенты с хроническим гепатитом В и С, циррозом печени, а также лица с высоким риском (например, с метаболическими заболеваниями или злоупотреблением алкоголем).

УЗИ печени и измерение уровня АФП в крови каждые 6 месяцев. Эти методы должны быть стандартизированы и доступны на региональном уровне для всех групп риска.

Внедрение более чувствительных методов, таких как эластография, которая позволяет оценить степень фиброза печени и, таким образом, определить, кто из пациентов может быть наибольшим риском для прогрессирования заболевания.

Казахстану необходимо учитывать географические и социальные особенности страны. Например, в регионах с высокой заболеваемостью хроническими вирусами гепатита В и С нужно усилить скрининг и профилактические меры. Регулярные кампании по информированию населения о важности раннего выявления заболеваний и проведения скрининга помогут повысить осведомлённость и вовлечённость граждан в профилактику.

Для обеспечения эффективности скрининга необходимо постоянно отслеживать результаты программы и вносить изменения в зависимости от полученных данных. Это может включать анализ частоты выявления новых случаев заболевания, успешности раннего лечения и изменений в уровне смертности от ПКР.

Скрининговые программы по профилактике печёночноклеточного рака играют ключевую роль в раннем выявлении и эффективном лечении этого заболевания. Внедрение адаптированной программы скрининга для Казахстана, основываясь на международных рекомендациях и учёте региональных особенностей, позволит значительно улучшить диагностику, предотвратить прогрессирование заболевания и снизить смертность от ПКР.

На основании приказа и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 октября 2020 года № ҚР ДСМ-174/2020 «Об утверждении целевых групп лиц, подлежащих скрининговым исследованиям, а также правил, объема и периодичности проведения данных исследований», зарегистрированного в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 ноября 2020 года № 21572, в стране предусмотрено двухэтапное обследование для раннего выявления вирусных гепатитов В и С.

В рамках реализации этих мероприятий нами усовершенствованы алгоритм маршрута пациентов до лечения печёночноклеточного рака в Казахстане, направленный на выявление факторов риска, раннюю диагностику и оптимизацию тактики лечения:

1. Этап выявления факторов риска:

- Скрининг целевых групп (лица с хроническим гепатитом В и С, пациенты с циррозом печени, люди с метаболическими нарушениями или злоупотреблением алкоголем).
- Проведение УЗИ печени и измерение уровня альфа-фетопротеина.

2. Этап углублённой диагностики:

- Назначение дополнительного обследования (эластография для оценки степени фиброза печени, генетический анализ на предрасположенность к циррозу).

- Постановка диагноза на основании комплексного анализа клинических данных.

3. Этап выбора тактики лечения:

- Консультация специалистов (гепатолог, онколог) для определения показаний к лечению.

- Назначение противовирусной терапии для пациентов с активным гепатитом В или С.

- Принятие решения о необходимости хирургического вмешательства, трансплантации печени или других методов терапии в зависимости от стадии заболевания.

4. Мониторинг и динамическое наблюдение:

- Регулярное повторное обследование (УЗИ, АФП) каждые 6 месяцев для пациентов группы риска.

- Контроль эффективности лечения и своевременная коррекция медицинских мероприятий.

На рисунке 39 представлен усовершенствованный алгоритм раннего выявления и ведения пациентов с риском развития печёночноклеточного рака в Казахстане, включающий этапы скрининга факторов риска, углублённой диагностики, выбора тактики лечения и динамического наблюдения для оптимизации ранней диагностики и лечения заболевания.

## **6.2 Экономическая эффективность профилактики и ранней диагностики печёночноклеточного рака**

Рассмотренные в предыдущей подглавке мировые скрининговые программы подтверждают эффективность ранней диагностики ПКР, повышая вероятность успешного лечения. Однако ключевым фактором для их широкомасштабного внедрения остается экономическая обоснованность. В данной подглавке анализируется экономическая эффективность профилактики и ранней диагностики ПКР, а также их влияние на затраты системы здравоохранения РК.

Внедрение комплексной системы профилактики, включающей первичную, вторичную и третичную профилактику, способствует снижению заболеваемости ПКР и уменьшению финансовой нагрузки на систему здравоохранения.

Профилактика ПКР включает три основных уровня:

1. Первичная профилактика – направлена на устранение или снижение воздействия факторов риска, что способствует снижению заболеваемости.

2. Вторичная профилактика (скрининг) – обеспечивает раннее выявление заболевания среди групп риска, повышая эффективность лечения.

3. Третичная профилактика – включает меры, направленные на улучшение качества жизни пациентов с диагностированным ПКР и снижение смертности за счет своевременного лечения (табл.15).

Лечение ПКР на поздних стадиях требует значительных затрат. По оценкам, стоимость лечения пациента с ПКР на I–II стадиях составляет \$3000–5000, тогда как лечение заболевания на III–IV стадиях обходится системе здравоохранения в \$50 000 на одного пациента. Основные затраты включают:

- Хирургические вмешательства и трансплантацию печени;
- Таргетную и иммунотерапию;
- Госпитализацию и паллиативную помощь.

Высокая стоимость лечения на поздних стадиях обусловлена сложностью терапии, необходимостью длительного мониторинга и увеличением вероятности рецидивов. Ранняя диагностика позволяет значительно сократить эти расходы за счёт менее инвазивных методов лечения, таких как резекция опухоли и локальная абляционная терапия (табл. 15).

Скрининговые программы в странах с высоким уровнем заболеваемости ПКР продемонстрировали экономическую эффективность. Например, в Японии и Южной Корее систематический скрининг с использованием УЗИ и анализа АФП позволил выявлять ПКР на ранних стадиях в 60–70% случаев, что снизило смертность на 30–40%. В Казахстане, где скрининг проводится неравномерно, большинство пациентов диагностируются на III–IV стадиях, что приводит к ухудшению прогнозов и увеличению затрат.

Пример расчёта экономической эффективности скрининга:

- Стоимость одного скринингового теста (УЗИ + АФП) составляет примерно \$50–100;
- При охвате 10 000 пациентов в год затраты на скрининг составят \$500 000–1 000 000;
- Если в результате программы удастся предотвратить хотя бы 50 случаев позднего выявления (что приведёт к снижению затрат на лечение на \$2 500 000), программа окупится и принесёт экономическую выгоду (табл. 16).

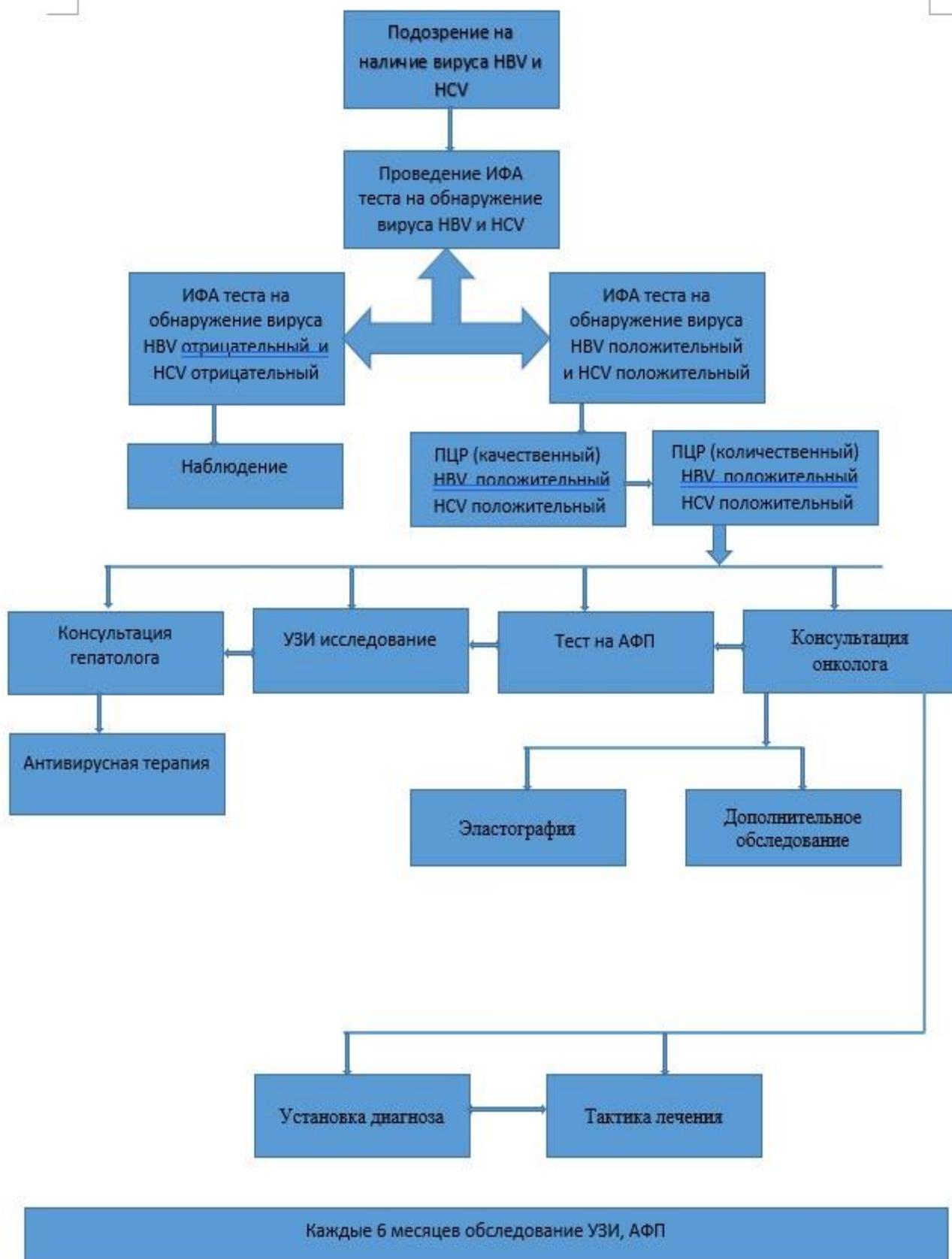


Рисунок 39 - Усовершенствованный алгоритм раннего выявления и ведения пациентов с риском развития печёночноклеточного рака в Казахстане

Таблица 15 - Экономическая оценка уровней профилактики

Категория	Меры	Затраты на 1 человека в год	Ожидаемый эффект
1	2	3	4
Первичная профилактика	Вакцинация от гепатита В	\$50	Снижение риска ПКР на 80% среди вакцинированных
	Лечение хронического вирусного гепатита В и С	\$500–1000	Уменьшение риска цирроза и ПКР на 60%
	Борьба с НАЖБП (образ жизни, медикаментозное лечение)	\$100–500	Снижение риска ПКР у пациентов с ожирением
Вторичная профилактика (скрининг)	УЗИ + АФП 2 раза в год (группы риска)	\$200–500	Увеличение выявления ранних стадий ПКР до 60–80%
Третичная профилактика	Хирургическое лечение (I–II стадия)	\$15 000–25 000	Повышение 5-летней выживаемости до 70%
	Таргетная терапия (III–IV стадия)	\$30 000–50 000 в год	Удлинение жизни на 6–12 месяцев
	Паллиативная помощь	\$10 000–20 000	Улучшение качества жизни

В таблице 15 видно, что профилактические меры и регулярный скрининг позволяют снизить долю пациентов, диагностируемых на поздних стадиях, что уменьшает потребность в дорогостоящем лечении.

Таблица 16 – Затраты на лечение со скринингом и без скрининга

Категория затрат	Без скрининга (лечение по протоколам)	Со скринингом (ранняя диагностика)
1	2	3
Первичная профилактика	Отсутствует	\$50–100 на человека
Скрининг (УЗИ + АФП)	Отсутствует	\$200–500 на пациента в год

Продолжение таблицы 16

1	2	3
Ранняя диагностика (I–II стадия ГЦК)	20–30% выявлений	60–80% выявлений
Поздняя диагностика (III–IV стадия ГЦК)	70–80% выявлений	20–40% выявлений
Хирургическое лечение	\$15 000–25 000 (редко)	\$15 000–25 000 (чаще)
Трансплантация печени	\$100 000–150 000	\$100 000–150 000 (реже требуется)
Таргетная терапия	\$30 000–50 000 в год	\$10 000–30 000
Иммунотерапия	\$40 000–100 000 в год	\$20 000–50 000
Госпитализация	\$5000–10 000	\$2000–5000
Паллиативная помощь	\$10 000–20 000	Значительно снижена
Общие затраты на пациента	\$50 000–150 000+	\$3000–30 000

Таблица 17 – Затраты на внедрения комплексной профилактики

Показатель	Без профилактики	С профилактикой
Число пациентов с ГЦК (на 100 000 человек)	30–40	10–15
Доля пациентов с ранним выявлением	20–30%	60–80%
Средняя стоимость лечения на 1 пациента	\$50 000–150 000	\$3000–30 000
Снижение нагрузки на бюджет здравоохранения	—	50–70%

Экономическая эффективность скрининга ПКР в Казахстане подтверждается международными данными и предварительными расчётами. Внедрение систематического мониторинга пациентов с высоким риском развития ПКР позволит не только снизить смертность, но и уменьшить финансовую нагрузку на систему здравоохранения. Государственная поддержка, развитие инфраструктуры и повышение информированности населения являются ключевыми факторами успешной реализации программы скрининга.

Несмотря на очевидную экономическую целесообразность, внедрение систематического скрининга в Казахстане сталкивается с рядом проблем:

- Недостаточная информированность населения – требуется проведение образовательных мероприятий;
- Ограниченная доступность диагностики в сельских регионах – возможно использование передвижных диагностических центров;

- Нехватка кадров – необходима подготовка специалистов для проведения скрининга и интерпретации данных.

Таким образом, внедрение предложенной модели позволит существенно снизить смертность от ПКР в Казахстане, улучшить качество медицинской помощи и повысить её экономическую эффективность.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Печёночноклеточный рак представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения в Республике Казахстан. Эта форма рака печени занимает высокие позиции по заболеваемости и смертности среди всех видов рака, и её уровень заболеваемости значительно вырос за рассматриваемый период. ПКР приходится на 4,2% от общей летальности от онкологических заболеваний, и пятилетняя относительная выживаемость при ПКР составил всего 14%.

В ходе анализа данных, охватывающего период с января 2012 года по декабрь 2021 года, было зарегистрировано 7072 случая ПКР в Республике Казахстан на основе данных из Единой республиканской статистической базы. Уровень заболеваемости ПКР был рассчитан для каждого региона Казахстана, а также для городов Астана, Алматы и Шымкент.

Общий уровень заболеваемости ПКР в Казахстане вырос с 0,06 случая на 100 000 населения до 7,53 случаев на 100 000 населения ( $R^2 = 0,8261$ ,  $P = 0,001$ ) при среднегодовом приросте в 5,7%. В период с 2012 по 2021 годы наблюдалась устойчивая тенденция роста. В 2012 году показатель составил 4,8 случая на 100 000 населения, в 2015 году он увеличился до 5,7 случаев, что соответствует приросту на 5,56%. В 2017 году уровень заболеваемости достиг 6,4 случая (+4,92%), в 2018 году вырос до 6,8 случая (+6,25%), в 2019 году составил 7,2 случая (+5,88%), в 2020 году увеличился до 7,4 случая (+2,78%), а в 2021 году достиг пика в 7,53 случая на 100 000 населения (+1,76%). Самые высокие показатели заболеваемости зарегистрированы в городах республиканского значения: Астане, Алматы и Шымкенте, тогда как самые низкие показатели наблюдались в Акмолинской области. Такие данные подчеркивают необходимость усиления профилактических и диагностических мероприятий с учётом региональных особенностей. Заслуживает внимания, что самые высокие показатели заболеваемости были зафиксированы в трех городах республиканского значения: Астана, Алматы и Шымкент, в то время как самые низкие показатели наблюдались в Акмолинской области. В возрастном аспекте выявлен самый высокий уровень заболеваемости ПКР среди пожилых людей, в то время как среди людей младше 20 лет уровень заболеваемости оказался ниже. В гендерном аспекте также установлено, что в целом у мужчин уровень заболеваемости выше по сравнению с женщинами, что соответствует данным международных исследований.

Следует отметить, что в течение исследуемого десятилетия показатель смертности от ПКР оставался относительно стабильным, занимая 10-е место в структуре онкологических заболеваний в Казахстане. Анализ динамики смертности показал, что за исследуемый период смертность уменьшалась в среднем на 1,4% в год. В 2021 году абсолютное количество смертей от ПКР снизилось на 14,0% по сравнению с 2012 годом. Тем не менее, несмотря на уменьшение смертности, высокий уровень заболеваемости ПКР остается актуальной проблемой общественного здоровья, в связи, с чем необходимо продолжать усилия по ее контролю и предупреждению.

При изучении эпидемиологических аспектов ПКТ ключевое значение имеют сопутствующие заболевания и факторы риска, включая метаболический синдром, ожирение, цирроз печени, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, курение и вирусные гепатиты В и С. Однако в РК данные о таких заболеваниях зачастую регистрируются по различным кодам МКБ, что делает их интеграцию и комплексный анализ затруднительным. Анализ эпидемиологических данных за 2012–2021 годы показывает снижение заболеваемости вирусными гепатитами В (HBV) на 44,8% и С (HCV) на 35,8%. В 2012 году заболеваемость HBV составляла 88,7 на 100 тысяч населения, HCV — 77,9. Минимальные показатели были достигнуты в 2020 году: HBV — 47, HCV — 42,7. Однако в 2021 году зафиксирован небольшой рост (HBV — 49, HCV — 50).

За период с января 2017 года по август 2023 года АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова» предоставил специализированное лечение 185 пациентам, страдающим гепатоцеллюлярной карциномой. Из них 14 пациентов получили медикаментозное лечение, 14 пациентов прошли резекцию печени, 118 пациентов были подвергнуты трансартериальной химиоэмболизации, 14 пациентов получили радиочастотную абляцию печени, а 18 пациентов прошли трансплантацию печени. Путем анализа данной выборки из 185 человек, мы исследовали параметры, такие как возраст, пол, уровень АФП, наличие цирроза печени и исходы, включая случаи летального исхода. Наша цель заключалась в более глубоком понимании характеристик и факторов, влияющих на результаты лечения у этих пациентов.

Анализ данных показал, что общая выживаемость пациентов после трансплантации печени была высокой и составила 72,9% на протяжении 3000 дней (около 8 лет). У пациентов с ПКТ, прошедших трансплантацию печени, выживаемость достигла 71,9% в течение исследуемого периода. Выживаемость в первый год после трансплантации среди этой группы составила 83,3%, что демонстрирует высокий уровень эффективности данного метода лечения. Для сравнения, у пациентов, не прошедших трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЕ), выживаемость в течение первого года была значительно ниже и составила 60,2%. Группа пациентов, не подвергшаяся трансартериальной химиоэмболизации, продемонстрировала существенное снижение выживаемости, составив всего 21,5% во второй и третий год. В то время как у тех, кто получил трансплантацию печени, выживаемость была гораздо более высокой и составила примерно 59,5% в течение этого периода. Трансплантация печени способна существенно улучшить прогнозы для данной категории пациентов, особенно в долгосрочной перспективе. Этот анализ предоставляет ценную информацию для клиницистов и исследователей, оценивающих эффективность лечения гепатоцеллюлярной карциномы.

Проанализированы данные 185 пациентов с диагнозом ПКТ, прошедших лечение в ННЦХ им. А.Н. Сызганова. Среди пациентов, наиболее часто встречаются вирусные гепатиты В и С, встречаемость HBV у 51,4% пациентов, HCV — у 36,8%, коинфекция HBV и HCV наблюдается у 8,1%, в 3,8% случаев

заболевание имеет невирусную этиологию. Хронический алкоголизм зарегистрирован у 38,9% пациентов, при этом у 24,3% из них алкоголизм сочетается с вирусными гепатитами, что значительно увеличивает риск прогрессирования ПКР. Также, 36,8% пациентов являются активными курильщиками, и у 27% наблюдается сочетание курения с ожирением и употреблением алкоголя, что усугубляет риск развития онкологического процесса. Ожирение (ИМТ >30) выявлено у 22,7% пациентов, а метаболический синдром или НАЖБП зарегистрированы у 16,2%. Эти состояния связаны с хроническим воспалением и метаболическими нарушениями, что в свою очередь увеличивает риск развития рака печени. Большое значение имеет сочетание факторов риска, таких как ожирение, алкоголизм, курение и вирусные гепатиты В и С, которые усиливают вероятность прогрессирования цирроза и развития ПКР.

Результаты социологического исследования, проведенного среди медицинских специалистов, демонстрируют разнообразие подходов и практик в диагностике и лечении печёночноклеточного рака. Анализ данных выявил отсутствие единого стандарта лечения данного заболевания в регионах Казахстана, что подчёркивает необходимость разработки чётких и научно обоснованных рекомендаций. Это позволит повысить качество медицинской помощи пациентам с ПКР, улучшить диагностику и оптимизировать тактику лечения.

В качестве ведущего медицинского учреждения ННЦХ им. А.Н. Сызганова видит в этой информации основу для пересмотра и улучшения стандартов диагностики и лечения ПКР в Республике Казахстан. Это важное направление работы, которое может способствовать оптимизации ухода за пациентами с ПКР и обеспечению более эффективного лечения данного заболевания. Детальное изучение разнообразия практик, используемых врачами, может послужить основой для разработки обновленных стандартов и рекомендаций в области диагностики и лечения. Это, в свою очередь, позволит создать более единые и обоснованные подходы к лечению, улучшив качество здравоохранения и результаты лечения для пациентов в Республике Казахстан.

Результаты проведенного сравнительного анализа физической активности у 27 пациентов, подвергшихся различным методам лечения, с использованием анкеты EORTC QLQ-C30, показали значительные различия в интенсивности симптомов, влияющих на физическую активность пациентов. Эффективное управление симптомами и поддержка физической активности оказывают важное влияние на качество жизни пациентов. Средний уровень физической активности сначала снизился в результате лечения, но затем увеличился после 4 недель. Пациенты в целом оценивают свое общее здоровье и качество жизни оптимистично, несмотря на возможные симптомы. Большинство находятся в середине шкалы, указывая на относительную стабильность и умеренное восприятие своего состояния. Эти данные могут помочь в адаптации и поддержке пациентов в процессе лечения и восстановления.

В главе прогнозные оценки основных показателей по печёночноклеточному раку в Казахстане были выполнены анализ и

прогнозирование заболеваемости и смертности от ПКР в Казахстане до 2027 года, основанные на эпидемиологической модели Барояна О.В. и Рвачева Л.А. Прогноз был построен с учетом демографических факторов, таких как пол, возраст, а также региональные различия. Мужчины остаются более подверженными риску заболевания ПКР. Прогнозируемая заболеваемость среди мужчин составляет 60 случаев на 100 000 человек, в то время как среди женщин — 40 случаев на 100 000 человек. Смертность среди мужчин также выше — 35 случаев на 100 000 человек по сравнению с 20 случаями среди женщин. Это связано с более высоким уровнем вредных привычек (алкоголь, курение) и распространенностью вирусных гепатитов среди мужчин. Наибольший прирост заболеваемости наблюдается среди людей старше 61 года. В группе людей старше 76 лет заболеваемость прогнозируется на уровне 55 случаев на 100 000 человек, а смертность — 50 случаев на 100 000 человек. В более молодых возрастных группах, таких как 18-30 лет, заболеваемость и смертность остаются низкими — 5 случаев на 100 000 человек и 2 случая на 100 000 человек соответственно. Это связано с меньшей долей хронических заболеваний печени в молодом возрасте.

Наибольший риск заболеваемости и смертности прогнозируется в регионах Алматы, Шымкент и Астана. В этих регионах заболеваемость составляет 55, 50 и 48 случаев на 100 000 человек соответственно, а смертность — 30, 28 и 27 случаев на 100 000 человек. В регионах Северного и Восточного Казахстана прогнозируются более низкие показатели заболеваемости (от 25 до 30 случаев на 100 000 человек) и смертности (от 18 до 20 случаев на 100 000 человек). Эти регионы менее подвержены влиянию факторов риска, таких как хронические вирусные инфекции и цирроз печени.

Таким образом, прогнозируемые данные показали значительные различия в уровнях заболеваемости и смертности от ПКР в зависимости от пола, возраста и региона проживания. Мужчины и люди старше 61 года находятся в группе повышенного риска, что требует разработки целевых профилактических и скрининговых программ. Важно обратить внимание на внедрение мер по ранней диагностике заболеваний печени, особенно в регионах с высокой распространенностью вирусных гепатитов и циррозов.

Улучшение профилактики и снижение смертности от ПКР в Казахстане требует комплексного подхода, включающего внедрение эффективных скрининговых программ, направленных на раннее выявление факторов риска и заболеваний, предшествующих ПКР. Важным элементом является вовлечение общественности в осознание значимости профилактических мер и поддержка со стороны государства, что поможет не только улучшить доступ к современным медицинским технологиям, но и способствует развитию исследований в области патогенеза печёночного рака. Внедрение скрининга на хронические вирусные гепатиты В и С, цирроз печени и другие заболевания, предрасполагающие к ПКР, позволит значительно улучшить результаты диагностики, своевременно выявлять пациентов на ранних стадиях заболевания и повышать эффективность лечения, что снизит смертность от рака. Опыт стран с высоким уровнем заболеваемости ПКР, таких как Китай, Япония и США,

подтверждает важность регулярного скрининга с использованием УЗИ и измерения уровня альфа-фетопротеина для пациентов с хроническим гепатитом В и С и циррозом печени. Применение международных рекомендаций и адаптация их к национальным условиям Казахстана позволит создать эффективную модель скрининга, которая будет доступна на всех уровнях здравоохранения, включая отдалённые регионы. Алгоритм раннего выявления и ведения пациентов с риском развития ПКР включает этапы скрининга факторов риска, углублённой диагностики, выбора тактики лечения и динамического наблюдения, что позволит значительно улучшить диагностику и лечение заболевания, предотвратить его прогрессирование и снизить смертность от ПКР в стране.

Разработанные рекомендации и алгоритмы диагностики ПКР представляют собой ключевой шаг в улучшении профилактики и снижении смертности от него в Казахстане. Данные меры способствуют раннему выявлению и своевременному лечению, что приведет к снижению смертности и повышению качества жизни пациентов.

На основании вышеуказанного, нами сделаны следующие **выводы**:

1. Установлено, что за период с 2012 по 2021 год наблюдается стабильный рост заболеваемости ПКР в Казахстане, увеличившийся с 0,06 до 7,53 случаев на 100 000 населения ( $R^2 = 0,8261$ ,  $P = 0,001$ ), что свидетельствует о значительном распространении заболевания. При этом смертность от ПКР снижена в среднем на 1,4% в год, и в 2021 году она уменьшилась на 14% по сравнению с 2012 годом, что отражает улучшение диагностики и лечения. Наибольшие показатели заболеваемости зарегистрированы в городах республиканского значения (Астана, Алматы, Шымкент), в то время как самые низкие — в Акмолинской области.

2. Установлено, что заболеваемость ПКР в Казахстане выше среди мужчин (65%) по сравнению с женщинами (35%). Наибольшая заболеваемость наблюдается в возрастной группе 40-59 лет (45%), средний возраст заболевших составляет 61 год. По национальности заболеваемость преобладает среди казахов (60%), в то время как на другие национальности приходится 40%.

3. Получены результаты лечения 185 пациентов с ПКР, прошедших лечение в АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова» с января 2017 года по август 2023 года. Трансплантация печени продемонстрировала высокую выживаемость на уровне 72,9% на протяжении 3000 дней, с 83,3% выживаемости в первый год. Для пациентов, не прошедших трансартериальную химиоэмболизацию, выживаемость в первый год составила 60,2%, а в последующие годы снизилась до 21,5%. Установлено, что важными факторами прогрессирования заболевания являются наличие сочетанных факторов риска, таких как вирусные гепатиты В и С (51,4% и 36,8% соответственно), хронический алкоголизм (38,9%), курение (36,8%) и ожирение (22,7%), что значительно увеличивает вероятность прогрессирования ПКР.

4. Прогноз показывает, что к 2027 году заболеваемость ПКР в Казахстане достигнет 60 случаев на 100 000 среди мужчин и 40 случаев на 100 000 среди женщин, с наибольшим увеличением заболеваемости в регионах с высокой

распространённостью вирусных гепатитов и цирроза печени. Прогнозно можно предположить, что при улучшении диагностики и предоставления своевременного лечения, можно добиться снижения смертности на 10–15% в год.

5. Предложенная модель профилактики и снижения смертности от ПКР в Казахстане включает скрининг для групп с высоким риском (гепатит В и С, цирроз, метаболические нарушения) с использованием УЗИ и измерения уровня АФП, что улучшит диагностику и лечение. Успех модели требует эффективного сотрудничества с международными организациями, усиления профилактики и повышения осведомлённости населения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На уровне Министерства здравоохранения Республики Казахстан: Разработать нормативно-правовые акты и целевые программы по улучшению диагностики, лечения и профилактики ПЖР, а также усилить материально-техническую базу медицинских учреждений для обеспечения доступности передовых технологий.

2. На уровне Управления здравоохранения: Создать специализированные региональные центры для диагностики и лечения ПЖР, оснастить их современным оборудованием, организовать систему дополнительного профессионального образования медицинских специалистов и внедрить эффективные профилактические программы, включая мониторинг заболеваемости.

3. На уровне специализированной медицинской помощи: Разработать и внедрить клинические протоколы и стандарты лечения ПЖР, внедрять новые технологии диагностики и лечения.

4. На уровне первичной медико-санитарной помощи необходимо проводить скрининговые программы для пациентов из групп риска, включая лиц с хроническими заболеваниями печени (гепатиты В и С, цирроз, НАЖБП), отягощённой наследственностью или злоупотребляющих алкоголем, которые должны включать регулярные ультразвуковые исследования, лабораторный мониторинг АФП, использование современных методов диагностики (эластография, КТ, МРТ), а также информационно-просветительские мероприятия для повышения осведомлённости о важности раннего выявления ПЖР.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Acharya G. et al. Child-Turcotte-Pugh Score, MELD Score and MELD-Na Score as Predictors of Short-Term Mortality among Patients with End-Stage Liver Disease in Northern India // *Inflamm. Intest. Dis.* - 2020. - Vol. 5, №1. - P. 1–10.
- 2 Beasley R.P. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A Prospective Study of 22 707 Men in Taiwan // *Lancet.* - 1981. - Vol. 318, №8256. - P. 1129–1133.
- 3 Bowen D.G., Walker C.M. Adaptive immune responses in acute and chronic hepatitis C virus infection // *Nature.* - 2005. - Vol. 436, №7053. - P. 946–952.
- 4 Chen C.H. et al. A study on sequence variations in pre-S/surface, X and enhancer II/core promoter/precore regions of occult hepatitis B virus in non-B, non-C hepatocellular carcinoma patients in Taiwan // *Int. J. Cancer.* - 2009. - Vol. 125, №3. - P. 621–629.
- 5 Dam-Larsen S. et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 44, №10. - P. 1236–1243.
- 6 Шайзадина Ф.М., Бейсекова М.М., Кутышева А.Т., Абуова Г.Т., Мендибай С.Т., Кудайбердиева С.М. Эпидемиологическая ситуация вирусных гепатитов в небольшом городе центрального Казахстана // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* – 2013. – №8(3). – С. 88–89.
- 7 Donato F. et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women // *Am. J. Epidemiol.* - 2002. - Vol. 155, №4. - P. 323–331.
- 8 Dorfman J.D. et al. Differences in Characteristics of patients with and without known risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States // *World J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 13, №5. - P. 781–784.
- 9 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world-wide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. - 71, №3. - P. 209–249.
- 10 Konyn P., Ahmed A., Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2021. - Vol. 15, №11. – P. 1295–1307.
- 11 Massarweh N.N., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma // *Cancer Control.* – 2017. - Vol. 24, №3. – P. 10732–10738.
- 12 Kim H.S., El-Serag H.B. The epidemiology of hepatocellular carcinoma in the USA // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2019. - Vol. 21, №4. – P. 17.
- 13 Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* - 2020. - Vol. 70, №4. - P. 313.
- 14 Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* - 2018. - Vol. 391, №10127. – P. 1301–1314.

- 15 Sayiner M., Golabi P., Younossi Z.M. Disease burden of hepatocellular carcinoma: a global perspective // *Dig Dis Sci.* – 2019. - Vol. 64, №4. - P. 910-917.
- 16 Giannitrapani L., Zerbo M., Amodeo S., Pipitone E., Galia M., Li Cavoli T.V., Minissale M.G. et al. The changing epidemiology of hepatocellular carcinoma: experience of a single center // *Biomed Res Int.* – 2020. - Vol. 1. – P. 5309307.
- 17 European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee. Corrigendum to "EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma" // *J. Hepatol.* – 2019. - Vol. 70, №4. – P. 817.
- 18 Tang A., Hallouch O., Chernyak V., Kamaya A., Sirlin C.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis // *Abdom Radiol.* – NY, 2018. - Vol. 43, №1.- P. 13-25.
- 19 Kulik L., El-Serag H.B. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* – 2019. - Vol. 156, №2. – P. 477-491.
- 20 Janevska D., Chaloska-Ivanova V., Janevski V. Hepatocellular carcinoma: risk factors, diagnosis and treatment // *Open Access Maced J. Med Sci.* - 2015. - Vol. 3, №4. – P. 732-736.
- 21 Baecker A., Liu X., La Vecchia C., Zhang Z.F. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors // *Eur J Cancer Prev.* – 2018. - Vol. 27, №3. - P. 205-212.
- 22 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. Литературный обзор // *Наука и Здравоохранение.* - 2022. - №3(24). – С. 16-23.
- 23 Facciorusso A., Abd E.I., Aziz M.A., Singh S., Pusceddu S., Milione M., Giacomelli L., Sacco R. Statin use decreases the incidence of hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis // *Cancers.* – Basel, 2020. - Vol. 12, №4. - P. 874.
- 24 Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliti E., Govaere O., Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2019. - Vol. 16, №7. – P. 411-428.
- 25 Balogh J., Victor D., Asham E.H., Burroughs S.G., Boktour M., Saharia A., Li X., et al. Hepatocellular carcinoma: a review // *J Hepatocell Carcinoma.* - 2016. - №3. - P. 41-53.
- 26 Peiseler M., Schwabe R., Hampe J., Kubes P., Heikenwalder M., Tacke F. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease - novel insights into cellular communication circuits // *J Hepatol.* – 2022. - Vol. 77, №4. – P. 1136-1160.
- 27 Sharma R. Descriptive epidemiology of incidence and mortality of primary liver cancer in 185 countries: Evidence from GLOBOCAN 2018 // *Japanese Journal of clinical oncology.* – 2020. – Vol. 50, №12. – P. 1370-1379.
- 28 Arnold M., Abnet C.C., Neale R.E., Vignat J., Giovannucci E.L., McGlynn K.A., Bray F. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 159, №1. – P. 335-349.

- 29 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68, №9. – P. 394-424.
- 30 Kudo M., Matsui O., Izumi N., Iijima H., Kadoya M., Imai Y., Okusaka T., Miyayama S., Tsuchiya K., Ueshima K., Hiraoka A., Ikeda M., Ogasawara S., Yamashita T., Minami T., Yamakado K., Liver Cancer Study Group of Japan. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the liver cancer study group of Japan // *Liver Cancer*. – 2014. – Vol. 3, №3-4. – P. 458-468.
- 31 Tsuchiya N., Sawada Y., Endo I., Saito K., Uemura Y., Nakatsura T. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, №37. – P. 10573-10583.
- 32 Singal A.G., Pillai A., Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis // *PLoS Med.* – 2014. – Vol. 11, №4. – P. 1001624.
- 33 Reichl P., Mikulits W. Accuracy of novel diagnostic biomarkers for hepatocellular carcinoma: an update for clinicians (review) // *Oncol. Rep.* – 2016. – Vol. 36, №2. – P. 613-625.
- 34 Singal A.G., Mittal S., Yerokun O.A., Ahn C., Marrero J.A., Yopp A.C., Parikh N.D., Scaglione S.J. Hepatocellular carcinoma screening associated with early tumor detection and improved survival among patients with cirrhosis in the US // *Am. J. Med.* – 2017. – Vol. 130, №9. – P. 1099-1106.
- 35 Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliti E., Govaere O., Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 16, №7. – P. 411-428.
- 36 Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 18, №4. – P. 223-238.
- 37 Massoud O., Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma // *Clin liver dic.* – 2018. – Vol. 22, №1. – P. 201-211.
- 38 Zoller H., Tilg H. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma // *Metabolism.* – 2016. – Vol. 65, №8. – P. 1151-1160.
- 39 Kutlu O., Nur Kaleli H., Ozer E. Molecular Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis- (NASH-) Related Hepatocellular Carcinoma // *Can J. Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 29. – P. 8543763.
- 40 Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68. – P. 394–424.
- 41 Global Cancer Statistics 2018. GLOBOCAN, 11.08.2023.
- 42 Серикулы Е., Нурбахыт А., Каниев Ш., Баймаханов Ж., Канушина М., Досханов М., Скакбаев А., Мукажанов Д., Тилеуов С., Исматов А., Оспан Ж., Аскеев Б., Баймаханов Б. Эпидемиология и ведение гепатоцеллюлярной

карциномы в Казахстане // Евразийский журнал медицины и онкологии. - 2024. - №8(2). – С. 194–198.

43 Akinyemiju T., Abera S., Ahmed M., Alam N. et all. (Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration). The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015 // JAMA oncol. – 2017. – Vol. 1, №3(12). – P. 1683-1691.

44 Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma // N. Engl. J. Med. – 2019. – №380. - P. 1450–1462.

45 Ružić M., Pellicano R., Fabri M., Luzzza F., Boccuto L., Brkić S., Abenavoli L. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma: A narrative review //Panminerva Med. – 2018. – №60. – P. 185–191.

46 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma // J. Hepatol. – 2018. – №69. – P. 182–236.

47 Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin, C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., Roberts L.R., Heimbach J.K. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. – 2018. – №68. – P. 723–750.

48 Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., Tateishi R., Han K.H., Chawla Y.K., Shiina S., et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update // Hepatol. Int. - 2017. – №11. – P. 317–370.

49 Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A., Marrero J.A. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – №30. - P. 37–47.

50 Campion D., Tucci A., Ponzo P., Caviglia G.P. Non-invasive biomarkers for the detection of hepatocellular carcinoma // Minerva Biotechnol. – 2019. – №31. – P. 11–22.

51 Caviglia G.P., Ribaldone D.G., Abate M.L., Ciancio A., Pellicano R., Smedile A., Saracco G.M. Performance of protein induced by vitamin K absence or antagonist-II assessed by chemiluminescence enzyme immunoassay for hepatocellular carcinoma detection: A meta-analysis // Scand. J. Gastroenterol. - 2018. - №53. - P. 734–740.

52 Biselli M., Conti F., Gramenzi A., Frigerio M., Cucchetti A., Fatti G., D'Angelo M., Dall'Agata M., Giannini E.G., Farinati F. et al. A new approach to the use of  $\alpha$ -fetoprotein as surveillance test for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Br. J. Cancer – 2015. - №112. - P. 69–76.

53 Kim M.N., Kim B.K., Kim S.U., Park J.Y., Ahn S.H., Han K.H., Kim D.Y. Longitudinal assessment of alpha-fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. – 2019. - №54. - P. 1283–1290.

- 54 Li C., Zhang Z., Zhang P., Liu J. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin versus  $\alpha$ -fetoprotein for hepatocellular carcinoma: A systematic review // *Hepatology Res.* – 2014. – №44. – P. 11–25.
- 55 Seo S.I., Kim H.S., Kim W.J., Shin W.G., Kim D.J., Kim K.H., Jang M.K., Lee J.H., Kim J.S., Kim H.Y. et al. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – №21. – P. 3928–3935.
- 56 Saitta C., Raffa G., Alibrandi A., Brancatelli S., Lombardo D., Tripodi G., Raimondo G., Pollicino T. PIVKA-II is a useful tool for diagnostic characterization of ultrasound-detected liver nodules in cirrhotic patients // *Medicine.* – 2017. – №96. – P. 7266.
- 57 Guo M., Zhang H., Zheng J., Liu Y. Glypican-3: A New Target for Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma // *J. Cancer.* – 2020. – №11. – P. 2008–2021.
- 58 Hu D., Su C., Sun L., Gao Y., Li Y. Performance of Serum Glypican 3 in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A meta-analysis // *Ann. Hepatol.* – 2019. – №18. – P. 58–67.
- 59 Abenavoli L., Boccuto L. New serum markers for detection of early hepatocellular carcinoma // *Panminerva Med.* – 2017. – №59. – P. 281–282.
- 60 Xu X., Tao Y., Shan L., Chen R., Jiang H., Qian Z., Cai F., Ma L., Yu Y. The Role of MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma // *J. Cancer.* – 2018. – №9. – P. 3557–3569.
- 61 Klingenberg M., Matsuda A., Diederichs S., Patel T. Non-coding RNA in hepatocellular carcinoma: Mechanisms, biomarkers and therapeutic targets // *J. Hepatol.* – 2017. – №67. – P. 603–618.
- 62 Petrini E., Caviglia G.P., Abate M.L., Fagoonee S., Smedile A., Pellicano R. MicroRNAs in HBV-related hepatocellular carcinoma: Functions and potential clinical applications // *Panminerva Med.* – 2015. – №57. – P. 201–209.
- 63 Zhang Q.Y., Chen H., Lin Z., Lin J.M. Comparison of chemiluminescence enzyme immunoassay based on magnetic microparticles with traditional colorimetric ELISA for the detection of serum  $\alpha$ -fetoprotein // *J. Pharm. Anal.* - 2012 – №2. – P. 130–135.
- 64 Feier D., Lupsor Platon M., Stefanescu H., Badea R. Transient elastography for the detection of hepatocellular carcinoma in viral C liver cirrhosis. Is there something else than increased liver stiffness? // *J. Gastrointest. Liver Dis.* - 2013. – №22. – P. 283–289.
- 65 Johnson P.J., Pirrie S.J., Cox T.F., Berhane S., Teng M., Palmer D., Morse J., Hull D., Patman G., Kagebayashi C. et al. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers // *Cancer Epidemiol. Biomark.* – 2014. – №23. - P. 144–153.
- 66 El-Serag H.B., Kanwal F., Davila J.A., Kramer J., Richardson P. A new laboratory-based algorithm to predict development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C and cirrhosis // *Gastroenterology.* – 2014. – №146. – P. 1249–1255.

67 Caviglia G.P., Abate M.L., Petrini E., Gaia S., Rizzetto M., Smedile A. Highly sensitive alpha-fetoprotein, Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxyprothrombin for hepatocellular carcinoma detection // *Hepatology Res.* – 2016. – №46. – P. 130–135.

68 Caviglia G.P., Abate M.L., Gaia S., Petrini E., Bosco C., Olivero A., Rosso C., Ciancio A., Pellicano R., Saracco G.M. et al. Risk of hepatocellular carcinoma in HBV cirrhotic patients assessed by the combination of miR-122, AFP and PIVKA-II. // *Panminerva Med.* – 2017. – №59. – P. 283–289.

69 Ricco G., Cavallone D., Cosma C., Caviglia G.P., Oliveri F., Biasiolo A., Abate M.L., Plebani M., Smedile A., Bonino F. et al. Impact of etiology of chronic liver disease on hepatocellular carcinoma biomarkers // *Cancer Biomark.* – 2018. – №21. – P. 603–612.

70 Jia X., Gao Y., Zhai D., Liu J., Cai J., Wang Y., Jing L., Du Z. Assessment of the Clinical Utility of Glypican 3 as a Serum Marker for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma // *Technol. Cancer Res. Treat.* – 2016. – №15. – P. 780–786.

71 Axley P., Ahmed Z., Ravi S., Singal A.K. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: A narrative review // *Journal of clinical and translational hepatology.* – 2018. – Vol. 6, №1. – P. 79-84.

72 Masuzaki R., Yoshida H., Omata M. Interferon reduces the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis C Virus-related chronic hepatitis/liver cirrhosis // *Oncology.* – 2010. – Vol. 78, №1. – P. 17-23.

73 Клинический протокол Гепатоцеллюлярная карцинома Министерства здравоохранения Республики Казахстан от «07» марта 2019 года Протокол, №5 Гепатоцеллюлярная карцинома > Клинические протоколы МЗ РК - 2018 (Казахстан) > MedElement.

74 Bralic V. Hepatocellular carcinoma – news in diagnosis, follow up and treatment and role of family physician // *Acta Med Croatica.* – 2015. – Vol. 69, №4. – P. 327-331.

75 Malek N.P., Schmidt S., Huber P., Manns M.P., Greten T.F. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma // *Dtsch Arztebl Int.* – 2014. – Vol. 111, №7. – P. 101-106.

76 Аубакирова А.Т., Абдилова Г.Б., Абдигалиева Г.К., Серикулы Е., Байчалова А.Д. Роль онкомаркера PIVKA-II при гепатоцеллюлярной карциноме: Обзор литературы // *Журнал Онкология и радиология Казахстана.* – 2022. - №4(66). - С. 59-61.

77 Lai S.W., Chen P.C., Liao K.F., Muo C.H., Lin C.C., Sung F.C. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study // *The American journal of gastroenterology.* – 2012. – Vol. 107, №1. – P. 46-52.

78 El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma // *The new England journal of medicine.* – 2011. – Vol. 365, №12. – P. 1118-1127.

79 Kitamura S., Kai K., Nakamura M., Tanaka T., Ide T., Noshiro H., Sueoka E., Aishima S. Cytological comparison between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma by image analysis software using touch smear

samples of surgically resected specimens // *Cancers*. – Basel, 2022. – Vol. 14, №9. – P. 2301.

80 Benson A.B., D'Angelica M.I., Abbott D.E., Anaya D.A., Anders R., Are C., Bachini M., Borad M., Brown D., Burgoyne A., Chahal P., Chang D.T., Cloyd J., Covey A.M., Glazer E.S., Goyal L., Hawkins W.G., Iyer R., Jacob R., Kelley R.K., Kim R., Levine M., Palta M., Park J.O., Raman S., Reddy S., Sahai V., Schefter T., Singh G., Stein S., Vauthey J.N., Venook A.P., Yopp A., McMillian N.R., Hochstetler C., Darlow S.D. Hepatobiliary cancers, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2021. – Vol. 19, №5. – P. 541-565.

81 Peng Z.W., Zhang Y.J., Liang H.H., Lin X.J., Guo R.P., Chen M.S. Recurrent hepatocellular carcinoma treated with sequential transcatheter arterial chemoembolization and RF ablation versus RF ablation alone: a prospective randomized trial // *Radiology*. – 2012. – Vol. 262, №2. – P. 689-700.

82 Chang C., Chau G.Y., Lui W.Y., Tsay S.H., King K.L., Wu C.W. Long-term results of hepatic resection for hepatocellular carcinoma originating from the noncirrhotic liver // *Arch Surg*. – 2004. – Vol. 139, №3. – P. 320-325.

83 Sempokuya T., Wong L.L. Ten-year survival and recurrence of hepatocellular cancer // *Hepatoma Res*. – 2019. – Vol. 5. – P. 38.

84 Mulier S., Mulier P., Ni Y., Miao Y., Dupas B., Marchal G., De Wever I., Michel L. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours // *The British Journal of Surgery*. – 2002. – Vol. 89. – P. 1206-1222.

85 Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2019. - №16. – P. 589-604.

86 Ozakyol A. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma (HCC epidemiology) // *J. Gastrointest Cancer*. – 2017. - №48. – P. 238-240.

87 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – №71. – P. 209-249.

88 Tang A., Cruite I., Mitchell D.G., Sirlin C.B. Hepatocellular carcinoma imaging systems: why they exist, how they have evolved, and how they differ // *Abdom Radiol*. – NY, 2018. – №43. – P. 3-12.

89 Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M., et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2018. – №68. – P. 723-750.

90 Chernyak V., Fowler K.J., Kamaya A., Kielar A.Z., Elsayes K.M., Bashir M.R., et al. Liver imaging reporting and data system (LI-RADS) version 2018: imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients // *Radiology*. – 2018. – №289. – P. 816-830.

91 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol*. – 2018. - №69. – P. 182-236.

92 Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J., et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update // *Hepatology Int.* – 2017. – №11. - P. 317-370.

93 Korean Liver Cancer Association (KLCA); National Cancer Center (NCC). 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma // *Korean J. Radiol.* – 2019. – №20. – P. 1042-1113.

94 Kim T.H., Kim S.Y., Tang A., Lee J.M. Comparison of international guidelines for noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma: 2018 update // *Clin Mol Hepatol.* – 2019. – №25. – P. 245-263.

95 Zhou J., Sun H., Wang Z., Cong W., Wang J., Zeng M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (2019 edition) // *Liver Cancer.* – 2020. – №9. – P. 682-720.

96 Shao Y.Y., Wang S.Y., Lin S.M.; Diagnosis Group; Systemic Therapy Group. Management consensus guideline for hepatocellular carcinoma: 2020 update on surveillance, diagnosis, and systemic treatment by the Taiwan Liver Cancer Association and the Gastroenterological Society of Taiwan // *J. Formos Med Assoc.* – 2020. – №120. – P. 1051-1060.

97 Jeon S.K., Lee J.M., Joo I., Yoo J., Park J.Y. Comparison of guidelines for diagnosis of hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced MRI in transplantation candidates // *Eur Radiol.* – 2020. – №30. – P. 4762-4771.

98 Clarke C.G.D., Albazaz R, Smith C.R., Rowe I., Treanor D., Wyatt JI., et al. Comparison of LI-RADS with other non-invasive liver MRI criteria and radiological opinion for diagnosing hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers using gadoxetic acid with histopathological explant correlation // *Clin Radiol.* - 2021. – №76. – P. 333-341.

99 Hwang S.H., Park M.S., Park S., Lim J.S., Kim S.U., Park Y.N. Comparison of the current guidelines for diagnosing hepatocellular carcinoma using gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging // *Eur Radiol.* – 2021. – №31. – P. 4492-4503.

100 Park S.H., Shim Y.S, Kim B., Kim S.Y., Kim Y.S., Huh J., et al. Retrospective analysis of current guidelines for hepatocellular carcinoma diagnosis on gadoxetic acid-enhanced MRI in at-risk patients. // *Eur Radiol.* – 2021. – №31. - P. 4751-4763.

101 Huang J.Y., Li J.W., Lu Q., Luo Y., Lin L., Shi Y.J., et al. Diagnostic accuracy of CEUS LI-RADS for the characterization of liver nodules 20 mm or smaller in patients at risk for hepatocellular carcinoma // *Radiology.* – 2020. – №294. – P.329-339.

102 Zhou H., Zhang C., Du L., Jiang J., Zhao Q., Sun J., et al. Contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system in diagnosing hepatocellular carcinoma: diagnostic performance and interobserver agreement // *Ultraschall Med.* - 2022. – №43. – P. 64-71.

103 Strobel D., Jung E.M., Ziesch M., Praktiknjo M., Link A., Dietrich C.F., et al. Real-life assessment of standardized contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and CEUS algorithms (CEUS LI-RADS®/ESCU LAP) in hepatic nodules in cirrhotic

patients-a prospective multicenter study // *Eur Radiol.* – 2021. – №31. – P. 7614-7625.

104 Schellhaas B., Bernatik T., Bohle W., Borowitzka F., Chang J., Dietrich C.F., et al. Contrast-enhanced ultrasound algorithms (CEUS-LI-RADS/ESCUAP) for the noninvasive diagnosis of hepatocellular carcinoma - a prospective multicenter DEGUM study // *Ultraschall Med.* – 2021. – №42. – P. 178-186.

105 Dong Y., Wang W.P., Mao F., Ji Z.B., Huang B.J. Application of imaging fusion combining contrast-enhanced ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of hepatic cellular carcinomas undetectable by conventional ultrasound // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. - №31(4). – P. 822–828.

106 Silva N.P.B., Hornung M., Beyer L.P., Hackl C., Brunner S., Schlitt H.J. et al. Intraoperative shear wave elastography vs. contrast-enhanced ultrasound for the characterization and differentiation of focal liver lesions to optimize liver tumor surgery // *Ultraschall Med.* – 2019. - №40(2). –P. 205–211.

107 Grgurevic I., Bokun T., Salkic N.N., Brkljacic B., Vukelić-Markovic M., Stoos-Veic T., et al. Liver elastography malignancy prediction score for noninvasive characterization of focal liver lesions // *Liver Int.* – 2018. - №38(6). - P.1055–1063.

108 Hu H., Han H., Han X.K., Wang W.P., Ding H. Nomogram for individualised prediction of liver failure risk after hepatectomy in patients with resectable hepatocellular carcinoma: the evidence from ultrasound data // *Eur Radiol.* – 2018. - №28(2). – P. 877–885.

109 Berzigotti A., Ferraioli G., Bota S., Gilja O.H., Dietrich C.F. Novel ultrasound-based methods to assess liver disease: the game has just begun // *Dig Liver Dis.* – 2018. - №50(2). – P. 107–112.

110 Issamatov B.K., Zholdybay Zh.Zh., Tajibaev T.K., Serikuly E.S., Baimakhanov B.B., Medeubekov U.Sh., Sagatov I.Y. Feature analysis of computed tomographic signs of hepatocellular carcinoma in mult phase studies // *The New Armenian Medical Journal.* – 2022. - Vol. 16, №1. - P. 23-28.

111 Liu X., Jiang H., Chen J., Zhou Y., Huang Z., Song B. Gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging outperformed multidetector computed tomography in diagnosing small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis // *Liver Transpl.* – 2017. - №23(12). – P. 1505–1518.

112 Ichikawa T., Saito K., Yoshioka N., Tanimoto A., Gokan T., Takehara Y., et al. Detection and characterization of focal liver lesions: a Japanese phase III, multicenter comparison between gadoteric acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging and contrast-enhanced computed tomography predominantly in patients with hepatocellular carcinoma and chronic liver disease // *Invest Radiol.* – 2010. - №45(3). - P. 133–141.

113 Ding Y., Chen C.Z., Rao S.X., Zeng M.S. A compared study on Gd+-EOB-DTPA and Gd+-DTPA-enhanced MRI in detection of hepatocellular carcinoma // *Chin J. Gen Surg.* - 2013. - №28(9). – P. 682–685.

114 Yoo S.H., Choi J.Y., Jang J.W., Bae S.H., Yoon S.K., Kim D.G., et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI is better than MDCT in decision making of curative

treatment for hepatocellular carcinoma // *Ann Surg Oncol.* – 2013. - №20(9). – P. 2893–2900.

115 Zeng M.S., Ye H.Y., Guo L., Peng W.J., Lu J.P., Teng G.J., et al Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2013. - №12(6). - P. 607–616.

116 Rao S.X., Wang J., Wang J., Jiang X.Q., Long L.L., Li Z.P., et al Chinese consensus on the clinical application of hepatobiliary magnetic resonance imaging contrast agent: gadoxetic acid disodium // *J. Dig Dis.* – 2019. - №20(2). – P. 54–61.

117 Omata M., Cheng A.L., Kokudo N., Kudo M., Lee J.M., Jia J. et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update // *Hepatol Int.* – 2017. - №11(4). – P. 317–370.

118 European Association for the Study of the Liver, Electronic address e., EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma // *J Hepatol.* - 2018. – №69(1). – P. 182–236.

119 Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B., Zhu A.X., Finn R.S., Abecassis M.M. et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases // *Hepatology.* – 2018. - №68(2). – P. 723–750.

120 Cho E.S., Choi J.Y. MRI features of hepatocellular carcinoma related to biologic behavior // *Korean J. Radiol.* – 2015. - №16(3). – P. 449–464.

121 Hwang J., Kim Y.K., Jeong W.K., Choi D., Rhim H., Lee W.J. Nonhypervascular hypointense nodules at gadoxetic acid-enhanced MR imaging in chronic liver disease: diffusion-weighted imaging for characterization // *Radiology.* – 2015. - №276(1). – P. 137.

122 Renzulli M., Biselli M., Brocchi S., Granito A., Vasuri F., Tovoli F., et al. New hallmark of hepatocellular carcinoma, early hepatocellular carcinoma and high-grade dysplastic nodules on Gd-EOB-DTPA MRI in patients with cirrhosis: a new diagnostic algorithm // *Gut.* - 2018. - №67(9). – P. 1674–1682.

123 Kitao A., Zen Y., Matsui O., Gabata T., Kobayashi S., Koda W., et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging: correlation with molecular transporters and histopathologic features // *Radiology.* – 2010. - №256(3). – P. 817–826.

124 Kitao A., Matsui O., Yoneda N., Kozaka K., Kobayashi S., Sanada J. et al. Hepatocellular carcinoma with  $\beta$ -catenin mutation: imaging and pathologic characteristics. // *Radiology.* – 2015. - №275(3). – P. 708–717.

125 Lei Z., Li J., Wu D., Xia Y., Wang Q., Si A. et al. Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan criteria // *JAMA Surg.* – 2016. - №151(4). - P. 356–363.

126 Peng J., Zhang J., Zhang Q., Xu Y., Zhou J., Liu L. A radiomics nomogram for preoperative prediction of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma // *Diagn Interv Radiol.* – 2018. – №24(3). – P. 121–127.

- 127 Xu X., Zhang H.L., Liu Q.P., Sun S.W., Zhang J., Zhu F.P., et al. Radiomic analysis of contrast-enhanced CT predicts microvascular invasion and outcome in hepatocellular carcinoma // *J. Hepatol.* – 2019. - №70(6). – P. 1133–1344.
- 128 Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71. – P. 209–249.
- 129 Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., Roberts L.R. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 16. – P. 589–604.
- 130 Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // *N Engl J Med.* – 2008. - Vol. 359. – P. 378–390.
- 131 Finn R.S., Qin S., Ikeda M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1894–1905.
- 132 Yang J.D., Heimbach J.K. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma // *BMJ.* – 2020. - Vol. 371. – P. 3544.
- 133 Kew M.C. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2013. – Vol. 22. – P. 305–310.
- 134 Huang D.Q., El-Serag H.B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. - Vol. 18. – P. 223–238.
- 135 Teng PC, Agopian VG, Lin TY, et al. Circulating tumor cells: a step toward precision medicine in hepatocellular carcinoma // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 37. – P. 1179–1190.
- 136 Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors // *Gastroenterology.* - 2004. – Vol. 127, №5(1). – P. 35–50.
- 137 Singal A.G., Zhang E., Narasimman M. et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: a meta-analysis // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 77. – P. 128–139.
- 138 Sintusek P., Wanlapakorn N., Poovorawan Y. Strategies to Prevent Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus // *Journal of Clinical and Translational Hepatology.* - 2023. – Vol. 11, №4. – P. 967-974.
- 139 Wong S.N., Lok A.S. Treatment of hepatitis B: Who, when, and how // *Archives of Internal Medicine.* - 2006. - Vol. 166. – P. 9-12.
- 140 Lebossé F., Zoulim F. Hepatitis B vaccine and liver cancer // *Bull Cancer.* – 2021. - Vol. 108, №1. – P. 90-101.
- 141 Goldstein S.T., Zhou F., Hadler S.C., Bell B.P., Mast E.E., Margolis H.S. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact // *International Journal of Epidemiology.* - 2005. - Vol. 34. – P. 12-18.
- 142 Razavi-Shearer D., Gamkrelidze I., Nguyen M.H., Chen D.S., van Damme P., Abbas Z., Abdulla M., Rached A.A., Adda D., Aho I., Akarca U., Hasan F., Lawati F., Naamani K., Al Ashgar H.I., Alavian S.M., Alawadhi S., Albillos A., Al-Busafi S.A., Aleman S., Alfaleh F.Z., Aljumah A.A., Anand A.C., Anh N.T., Arends

J.E., Konysbekova A.A. et al. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 3, №6. – P. 383-403.

143 Конысбекова А.А., Калиаскарова К.С., Бекенова Ф.К. Хронические вирусные гепатиты в Республике Казахстан на современном этапе: факторы, влияющие на течение и исходы, роль метаболического синдрома // *Гепатология и гастроэнтерология.* - 2020. - Т. 4, №1. - С. 62-67.

144 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Казахстан относится к числу лидеров в борьбе с гепатитом. Правительство Республики Казахстан <https://www.gov.kz/memleket/entities/dsm/press/news/details/405969?lang=ru> 03.01.24.

145 Масабаева М.Р., Аукунов Н.Э., Мусажанова З.Б., Саенко В.А., Рогунович Т.И., Шаймарданов Н.К., Курманова Б.Р., Баркибаева Н.Р., Рахыпбеков Т.К. Полиморфизмы гена IL17A: связь с предрасположенностью к хроническому вирусному гепатиту и прогрессированием цирроза печени в казахстанской популяции // *Вопр Вирусол.* – 2016. - №61(5). – С. 212-219.

146 Jiang Z. et al. The effects of hepatitis B virus integration into the genomes of hepatocellular carcinoma patients // *Genome Res.* – 2012. – №22. – P. 593-601

147 Gowans E.J. et al. Patterns of single- and double-stranded hepatitis B virus DNA and viral antigen accumulation in infected liver cells // *J Gen Virol.* – 1983. – №64. – P. 1229-1239.

148 Brown A., Goodman Z. Hepatitis B-associated fibrosis and fibrosis/cirrhosis regression with nucleoside and nucleotide analogs // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – №6. – P. 187-198.

149 Arora G., Keeffe E.B. Chronic hepatitis B with advanced fibrosis or cirrhosis: impact of antiviral therapy // *Rev Gastroenterol Disord.* – 2007. – №7. – P. 63-73.

150 Fung J. et al. Prevalence of fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B: implications for treatment and management // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – №103. – P. 1421-1426.

151 McGaughan G.W., Shackel N.A., Gorrell M.D. Discussion on differential gene expression between chronic hepatitis B and C hepatic lesion // *Gastroenterology.* – 2001. – №121. – P. 1263-1264

152 Neuveut C., Wei Y., Buendia M.A. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis // *J Hepatol.* – 2010. – №52. – P. 594-604

153 Ayub A., Ashfaq U.A., Haque A. HBV induced HCC: major risk factors from genetic to molecular level // *BioMed Res Int.* – 2013. – №1. – P. 810461.

154 Zhang X., Zhang H., Ye L. Effects of hepatitis B virus X protein on the development of liver cancer // *J Lab Clin Med.* – 2006. – №147. – P. 58-66.

155 Hwang G.Y. et al. Detection of the hepatitis B virus X protein (HBx) antigen and anti-HBx antibodies in cases of human hepatocellular carcinoma // *J Clin Microbiol.* – 2003. – №41. – P. 5598-5603.

156 Forgues M. et al. Interaction of the hepatitis B virus X protein with the Crm1-dependent nuclear export pathway // *J Biol Chem.* - 2001. – №276. – P. 22797-22803.

- 157 Weil R. et al. Direct association and nuclear import of the hepatitis B virus X protein with the NF-kappaB inhibitor Ikappa Balpha // *Mol Cell Biol.* – 1999. – №19. – P. 6345-6354.
- 158 de Oliveria Andrade L.J. et al. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma // *J Global Infect Dis.* – 2009. – №1. – P. 33-37.
- 159 El-Serag H.B., Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? // *Hepatology.* – 2014. - №60. – P. 1767-1775.
- 160 Goossens N., Hoshida Y. Hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma // *Clin Mol Hepatol.* – 2015. – №21. – P. 105-114.
- 161 Kanda T., Yokosuka O., Omata M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma // *Biology.* – 2013. – №2. – P. 304-316.
- 162 Vescovo T. et al. Molecular mechanisms of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma // *Clin Microbiol Infect.* – 2016. – №22. – P. 853-861.
- 163 Mitchell J.K., Lemon S.M., McGivern D.R. How do persistent infections with hepatitis C virus cause liver cancer? // *Curr Opin Virol.* – 2015. – №14. – P. 101-108.
- 164 Heim M.H., Thimme R. Innate and adaptive immune responses in HCV infections // *J Hepatol.* – 2014. – №61. – P. 14-25.
- 165 Arzumanyan A., Reis H.M., Feitelson M.A. Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma // *Nat Rev Canc.* – 2013. – №13. – P. 123-135.
- 166 Bartosch B. et al. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis // *J Hepatol.* – 2009. – №51. – P. 810-820.
- 167 Perz J.F. et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J Hepatol.* – 2006. – №45. – P. 529-538.
- 168 Raimondo G. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection // *J Hepatol.* – 2008. – №49. – P. 652-657.
- 169 Cacciola I. et al. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease // *N Engl J Med.* – 1999. – №341. - P. 22-26.
- 170 Torbenson M., Thomas D.L. Occult hepatitis B // *Lancet Infect Dis.* – 2002. – №2. – P. 479-486.
- 171 Donato F., Boffetta P., Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma // *Int J Canc.* – 1998. – №75. – P. 347-354
- 172 Cho L.Y. et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis // *Int J Canc.* – 2011. - №128. – P. 176-184.
- 173 European Association For The Study Of The L. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection // *J Hepatol.* – 2012. – №57. – P. 167-185.
- 174 Huang Y.T. et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C // *J Clin Oncol.* – 2011. - №29. – P. 3643-3650.

- 175 Weltman M.D. et al. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alpha treatment // *J Viral Hepat.* – 1995. – №2. – P. 39-45.
- 176 Thio C.L. et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS) // *Lancet.* – 2002. – №360. – P. 1921-1926.
- 177 Soriano V. et al. Viral hepatitis and HIV co-infection // *Antivir Res.* – 2010. – №85. – P. 303-315.
- 178 Joshi D. et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection // *Lancet.* – 2011. – №377. – P. 1198-1209.
- 179 Italian Association for the Study of the L., T.D. Italian Society of Infectious, D. Italian Society for the Study of Sexually Transmitted. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting // *Dig Liver Dis.* – 2010. – №42. – P. 81-91.
- 180 Ramaekers B.L., Joore M.A., Grutters J.P. How should we deal with patient heterogeneity in economic evaluation: a systematic review of national pharmacoeconomic guidelines // *Value Health.* – 2013. – №16. – P. 855-862.
- 181 Grutters J.P. et al. Acknowledging patient heterogeneity in economic evaluation: a systematic literature review // *Pharmacoeconomics.* – 2013. – №31. – P. 111-123.
- 182 Baeriswyl V., Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis // *Semin Canc Biol.* – 2009. – №19. – P. 329-337
- 183 Bedard P.L. et al. Tumour heterogeneity in the clinic // *Nature.* – 2013. – №501. – P. 355-364.
- 184 Wu X.Z., Xie G.R., Chen D. Hypoxia and hepatocellular carcinoma: the therapeutic target for hepatocellular carcinoma // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – №22. – P. 1178-1182.
- 185 Chiang I.T. et al. Sorafenib inhibits TPA-induced MMP-9 and VEGF expression via suppression of ERK/NF-kappaB pathway in hepatocellular carcinoma cells // *In Vivo.* – 2012. – №26. – P. 671-681.
- 186 Riener M.O. et al. Expression of the extracellular matrix protein periostin in liver tumours and bile duct carcinomas // *Histopathology.* – 2010. – №56. – P. 600-606.
- 187 Junttila M.R., de Sauvage F.J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response // *Nature.* – 2013. – №501. – P. 346-354.
- 188 Jenne C.N., Kubes P. Immune surveillance by the liver // *Nat Immunol.* – 2013. – №14. – P. 996-1006.
- 189 Friemel J. et al. Intratumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma // *Clin Canc Res.* – 2015. – №21. – P. 1951-1961.
- 190 Kew M.C. Aflatoxins as a cause of hepatocellular carcinoma // *J Gastrointest Liver Dis.* – 2013. – №22. – P. 305-310.
- 191 Magnussen A., Parsi M.A. Aflatoxins, hepatocellular carcinoma and public health // *World J Gastroenterol.* – 2013. – №19. – P. 1508-1512.
- 192 El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology.* – 2012. – №142. – P. 1264-1273.

- 193 Shen H.M., Ong C.N. Mutations of the p53 tumor suppressor gene and ras oncogenes in aflatoxin hepatocarcinogenesis // *Mutat Res.* – 1996. – №366. – P. 23-44.
- 194 Pradat P., Virlogeux V., Trépo E. Epidemiology and Elimination of HCV-Related Liver Disease // *Journals Viruses.* – 2018. - Vol. 10, №10. – P. 585-590.
- 195 Данные ВОЗ 2024 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> 17.08.2024.
- 196 World Health Organization. – Geneva; Switzerland, 2017.
- 197 Alberts C.J. et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 7. – P. 724–735.
- 198 Raza S.A., Clifford G.M., Franceschi S. World wide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review // *British Journal of Cancer.* – 2007. – Vol. 1.– P. 1127–1134.
- 199 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. – Vol. 5. – P. 245-266.
- 200 Fleming K.M., Aithal G.P., Card. T.R. et al. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 79-84.
- 201 Ge P.S., Runyon B.A. Treatment of patients with cirrhosis // *N Engl J Med.* – 2016. – Vol. 375 – P. 767-777.
- 202 Sohrabpour A.A., Mohamadnejad M., Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2012. – Vol. 36. – P. 824-832.
- 203 Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J. et al. Burden of liver diseases in the world // *J Hepatol.* - 2019. – Vol. 70. – P. 151-171.
- 204 Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001–2013 // *Gastroenterology.* – 2015. –Vol. 149. – P. 1471.
- 205 Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 64. – P. 73-84.
- 206 Asghar U., Meyer T. Are there opportunities for chemotherapy in the treatment of hepatocellular cancer? // *J. Hepatol.* – 2012. – №56. – P. 686–695.
- 207 Kumar A., Acharya S.K., Singh S.P., et al. The Indian National Association for Study of the Liver (INASL) consensus on prevention, diagnosis and management of hepatocellular carcinoma in India: the Puri recommendations // *J Clin Exp Hepatol.* – 2014. – Vol. 4, suppl 3. – P. 3–26.
- 208 Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: an embarrassment of riches // *J Hepatol.* – 2016. – №64. – P. 535–536.
- 209 Regimbeau J.M. et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma // *Liver Transplant.* – 2004. – №10. – P. 69-73.
- 210 Rui R. et al. Excess body mass index and risk of liver cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies // *PLoS One.* – 2012. - №1. – P. 44522.

- 211 Hashimoto M. et al. Influence of higher BMI for hepatitis B- and C-related hepatocellular carcinomas // *Langenbeck's Arch Surg.* – 2017. – №402. – P. 745-755.
- 212 Nordenstedt H., White D.L., El-Serag H.B. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma // *Dig Liver Dis.* – 2010. – №42. – P. 206-214.
- 213 Wong R.J., Ahmed A. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: disparate associations among Asian populations // *World J Hepatol.* – 2014. – №6. – P. 263-273.
- 214 Dragani T.A. Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics // *J Hepatol.* – 2010. – №52. – P. 252-257.
- 215 Villanueva A., Newell P., Hoshida Y. Inherited hepatocellular carcinoma // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – №24. – P. 725-734
- 216 Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. Chapter One - Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification // *Advances in Cancer Research.* - 2021. – Vol. 149. – P. 1-61.
- 217 Zhou Y., Chen E., Tang Y., Mao J., Shen J., Zheng X., Xie S., Zhang Sh., Wu Y., Liu H., Zhi X., Ma T., Ni H., Chen J., Kequn. miR-223 overexpression inhibits doxorubicin-induced autophagy by targeting FOXO3a and reverses chemoresistance in hepatocellular carcinoma cells // *Cell Death & Disease.* – 2019. – Vol. 10. - P. 843.
- 218 Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma // *Lancet.* – 2018. – №391. – P. 1301–1314.
- 219 Tellapuri S., Sutphin P.D., Beg M.S., Singal A.G., Kalva S.P. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review // *Indian Journal of Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 37. – P. 481–491.
- 220 Бароян О.В., Рвачев Л.А. Математика и эпидемиология. - М.: Знание, 1977. - 63 с.
- 221 Акимов В.А., Бедило М.В., Иванова Е.О. Математические модели эпидемий и пандемий как источников чрезвычайных ситуаций биолого-социального характера // *Технологии гражданской безопасности.* - 2022. – Т. 19, №3. – С. 18-29.
- 222 O'Connell J., Rooney S. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing screening methodologies // *Journal of Global Health Reports.* – 2020. - Vol. 4. <https://doi.org/10.29392/001c.12924>
- 223 Centre for Disease Control, Surveillance for Viral Hepatitis, United States in 2016. Accessed June 20, 2019. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2016surveillance/index.htm>
- 224 Zheng R, Qu C, Zhang S, Zeng H, Sun K, Gu X, et al. Liver cancer incidence and mortality in China: Temporal trends and projections to 2030. *Chin J Cancer Res.* 2018;30:571-579. doi:10.21147/j.issn.1000-9604.2018.06.01
- 225 Yang JD, Altekruse S, Nguyen MH, Gores GJ, Roberts LR. Impact of country of birth on the age of diagnosis of hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer.* 2017;123:81-89. doi:10.1002/cncr.30246

226 Wong GL, Wong VW, Tan GM, Ip KI, Lai WK, Li YW, et al. Surveillance programme for hepatocellular carcinoma improves the survival of patients with chronic viral hepatitis. *Liver Int.* 2008;28:79-87. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01576.x

227 Cirrhosis in over 16s: Assessment and management (2016) NICE guideline NG50, recommendation 1.2.4. Accessed June 21, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng50>

228 Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-750. doi:10.1002/hep.29913

229 Horowitz JM, Kamel IR, Arif-Tiwari H, et al. ACR Appropriateness Criteria ® Chronic Liver Disease. *Journal of the American College of Radiology.* 2017;14(11):S391-S405. doi:10.1016/j.jacr.2017.08.045

230 APASL Guidelines for HCC. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. *Hepatol Int.* 2017;11:317-370. doi:10.1007/s12072-017-9799-9

231 European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu); European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236. doi:10.1016/j.jhep.2019.01.020

232 Kudo M, Matsui O, Izumi N, Iijima H, Kadoya M, Y I, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. JSH Consensus-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma: 2014 Update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer.* 2014;3:458-468. doi:10.1159/000343875

233 Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Alves de Mattos A, Chávez-Tapia NC, Zapata R, Paraná R et al. Latin American Association for the Study of the Liver (LAASL) clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol.* 2014;13 Suppl 1:S4-40. doi:10.1016/S1665-2681(19)30919-6

234 Hepatitis B (chronic): Diagnosis and management (2013) NICE guideline CG165, recommendation 1.7.1. Accessed June 21, 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg165>

235 Zhang B, Yang B, Tang Z. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *Journal of Cancer Research & Clinical Oncology.* 2004;130:417-422. doi:10.1007/s00432-004-0552-0

236 Chen JG, Parkin DM, Chen QG, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: Results of a randomized controlled trial in Qidong, China. *Journal of Medical Screening.* 2003;10:204-9.35. doi:10.1258/096914103771773320

237 Parikh N.D., Mehta A.S., Singal A.G., Block T., Marrero J.A., Lok A.S. Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev .* – 2020. - 29 (12). – P. 2495–2503. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0005>

238 Tanaka M., Yamamoto K., Ito T. Advances in Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma // *Hepatology Research.* – 2019. - 49(8). – P. 850-861.

239 Huang Y., Lin C., Wu P. Impact of HBV Vaccination on Liver Cancer Incidence // *Vaccine*. – 2022. - 40(12). – P. 1801-1810.

240 Ismagulov N., Alimbekova A., Nurzhanov B. Screening Programs for Hepatocellular Carcinoma in Central Asia // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2021. - 22(4). – P. 1125-1132.

241 Aitken A., Bekseitova G., Zhaxybekova M. Economic Burden of Late-Stage Hepatocellular Carcinoma in Kazakhstan // *Central Asian Medical Journal*. – 2020. - 56(3). – P. 231-240.

242 Рекомендации EASL–EORTC для клинической практики: лечение гепатоцеллюлярной карциномы Европейская ассоциация по изучению печени (EASL), \*Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) // *Journal of Hepatology*. – 2012. - Том 56. – С. 908–943.

243 Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, et al. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the Colorectal cancer screening era: an international population-based study // *Lancet Oncol*. – 2021. - 22(7). – P.1002–1013.

244 Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, Meester RGS, Senore C, Anttila A, et al. Impact of Colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: a systematic review. // *Eur J Cancer*. – 2020. – 127. – P. 224–35.

245 Li L., Yeo W. Value of quality of life analysis in liver cancer: A clinician's perspective // *World J Hepatol*. – 2017. – N.9(20). – P.867-883 <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i20.867>

246 Li L., Mo F., Hui E.P., Chan S.L., Koh J., Tang N. L. S., Yu S.C. H., Yeo W. The association of liver function and quality of life of patients with liver cancer // *BMC Gastroenterol*. – 2019. – N. 19(1). – P. 66 <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0984-2>

247 Eilard M.S., Hagström H., Mortensen K.E., Wilsgaard T., Vagnildhaug O.M., Dajani O., Stål P., Rizell M. Quality of life as a prognostic factor for survival in hepatocellular carcinoma // *Liver Int*. – 2018. – N.38(5). – P.885-894. <https://doi.org/10.1111/liv.13593>

248 Choi S.H., Lee B.M., Kim J., Kim D.Y., Seong J. Efficacy of stereotactic ablative radiotherapy in patients with oligometastatic hepatocellular carcinoma: A phase II study // *J Hepatol*. – 2024. – N.81(1). – P.84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.003>

249 Galle P.R., Finn R.S., Qin S., Ikeda M., Zhu A.X., Kim T-Y., Kudo M., Breder V M., Kaseb A., et al. Patient-reported outcomes with atezolizumab plus bevacizumab versus sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (IMbrave150): an open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. – 2021. – N.22(7). – P.991-1001. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00151-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00151-0)

250 Liu Z.X., Xue B., Za Z. Populations in China: an exploratory analysis . – 2022. - 10;43(6). – P. 906-914. [https://translated.turbopages.org/proxy\\_u/en-ru.ru.da279f72-676234b0-324b8a06-74722d776562/https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20211112-00879](https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.da279f72-676234b0-324b8a06-74722d776562/https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20211112-00879)

251 Masatoshi Kudo. Surveillance, Diagnosis, Treatment, and Outcome of Liver Cancer in Japan //Liver Cancer. – 2015. - 4 (1). – P. 39–50. <https://doi.org/10.1159/000367727>

252 Oh CM, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Cho H, Lee JK et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2013 //Cancer Res Treat. – 2016. - 48(2).

253 Kwon JW, Tchoe HJ, Lee J, Suh JK, Lee JH, Shin S. The impact of national surveillance for Liver cancer: results from real-world setting in Korea. //Gut Liver. – 2020. - 14(1). – P.108–16.

254 Hwee-Lin W., Karen C., Han-Mo C., Kui S.C at all. Cancer screening programs in South-east Asia and Western Pacific //BMC Health Services Research. – 2024. - volume24. - 102

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Анкета для врачей (онкологов, химиотерапевтов, хирургов, узистов, КТ и МРТ врачей, гепатологов) оказывающих медицинскую помощь больным с гепатоцеллюлярной карциномой в РК

Уважаемый респондент!

Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова совместно с Казахским Национальным медицинским университетом имени С.Д. Асфендиярова проводит опрос среди врачей (онкологов, химиотерапевтов, хирургов, специалистов по УЗИ, КТ и МРТ, а также гепатологов), занимающихся лечением пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК).

Цель исследования — разработка комплекса рекомендаций, направленных на совершенствование организации и управления медицинской помощью для пациентов с ГЦК.

Мы приглашаем Вас принять участие в данном опросе. Ваше мнение имеет огромное значение, поэтому просим уделить время и внимательно ответить на вопросы анкеты. Участие является полностью добровольным и анонимным. Мы гарантируем полную конфиденциальность предоставленных Вами данных.

Заранее благодарим Вас за сотрудничество и вклад в улучшение качества медицинской помощи! Для получения дополнительной информации Вы можете связаться с главным исследователем Серікұлы Ерболом. тел.: 87011237023

E-mail: serikulyyerbol@gmail.com

Для заполнения анкеты Вам потребуется 15-25 минут

Укажите выбранный вариант ответа знаком «✓» или обведите «О»

1. Укажите пожалуйста центр где вы работаете

- Республиканский центр
- Областной центр
- Городской центр
- Районный центр

2. Укажите стаж вашей работы

- 1-5 лет
- 6-10 лет
- 11-15 лет
- 16-20 лет
- 21-30 лет

3. Ваша специализация

- Онколог
- Химиотерапевт
- Врач УЗИ
- Врач КТ и МРТ
- Гастроэнтеролог
- Хирург

4. Какие инструментальные данные вы используете и рекомендуете для

диагностики гепатоцеллюлярной карциномы

- УЗИ ОБП
- КТА ОБП с контрастом
- МРТ ОБП
- ПЭТ

5. Какие виды онкомаркеров используете для диагностики гепатоцеллюлярного рака

- АФП
- Pivka II
- Другое:

6. Используете ли вы биопсию печени для диагностики

- Да
- Нет
- Исключительно по показаниям

7. Наиболее часто встречающиеся причины развития гепатоцеллюлярного рака из вашего опыта

- HBVc и без D агента
- HCV
- Алиментарно-токсический гепатит
- Аутоиммунный гепатит
- Неалкогольная жировая болезнь печени
- Генетическая предрасположенность

8. Используете ли вы Барселонскую классификацию (BCLC) для определения тактики лечения

- Да
- Нет

9. Какой метод лечения вы используете в вашей клинике

- РЧА
- ТАХЭ
- Химиотерапия
- Трансплантация печени
- Резекция печени

10. Назначаете ли вы химиотерапию после оперативного лечения?

- Да
- Нет

11. Проводите ли вы мониторинг пациентов в отдаленном периоде на предмет рецидива и определения выживаемости. Если да то как?

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Анкета для пациентов

Мы хотим задать Вам несколько вопросов, касающихся Вас и Вашего здоровья. Пожалуйста, ответьте на все вопросы самостоятельно, отметив кружком номер ответа, который наиболее точно отражает Вашу ситуацию. В данной анкете нет "правильных" или "неправильных" ответов. Вся предоставленная Вами информация будет строго конфиденциальной. Пожалуйста, укажите:

Таблица Б 1

Ваши инициалы (первые буквы Ф.И.О.): Дату рождения (день, месяц, год): Сегодняшнюю дату (день, месяц, год):				
Не было		Сле гка	Сущес твенно	Очень сильно
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения при выполнении работы, требующей значительных физических усилий, например, когда несете тяжелую хозяйственную сумку или чемодан?	1	2	3	4
2. Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая длительную прогулку?	1	2	3	4
Испытываете ли Вы какие-нибудь затруднения, совершая небольшую прогулку на улице?	1	2	3	4
4. Должны ли Вы проводить в постели или в кресле большую часть дня?	1	2	3	4
5. Требуется ли Вам помощь при приеме пищи, одевании, умывании или пользовании туалетом?	1	2	3	4
Не было		Сле гка	Сущес твенно	Очень сильно
6. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при выполнении Вами Вашей работы или других повседневных дел?	1	2	3	4
7. Ограничивало ли Вас что-либо тем или иным образом при занятиях любимым делом или иным проведением свободного времени?	1	2	3	4
8. Была ли у Вас одышка?	1	2	3	4
9. Была ли у Вас боль?	1	2	3	4
10. Нуждались ли Вы в отдыхе?	1	2	3	4
11. Был ли у Вас нарушен сон?	1	2	3	4
12. Было ли у Вас чувство слабости?	1	2	3	4
13. Было ли у Вас снижение аппетита?	1	2	3	4



## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Анкета для пациентов

Больные иногда сообщают о наличии перечисленных ниже симптомов или проблем. Пожалуйста, укажите, в какой степени эти симптомы или проблемы проявлялись у Вас в течение последней недели. Для ответа обведите кружком цифру, которая наиболее точно отражает выраженность Ваших симптомов. Таблица В 1

В течение последней недели:	Вовсе нет	Слегка	Существенно	Очень сильно
31.Вы испытывали жажду?	1	2	3	4
32.Испытывали ли вы проблемы со вкусовыми ощущениями?	1	2	3	4
33.Уменьшилась ли у Вас мускулатура на руках или ногах?	1	2	3	4
34.Было ли у Вас вздутие живота?	1	2	3	4
35.Беспокоило ли Вас то, как выглядел Ваш живот?	1	2	3	4
36.Беспокоила ли Вас желтизна кожи или глаз (желтушный цвет)?	1	2	3	4
37.Испытывали ли Вы зуд?	1	2	3	4
38.Были ли у Вас боли в плече?	1	2	3	4
39.Были ли у Вас боли в животе?	1	2	3	4
40.Была ли у Вас высокая температура?	1	2	3	4
41.Был ли у Вас озноб?	1	2	3	4
42.Были ли Вы обеспокоены тем, достаточно ли питание Вы получаете?	1	2	3	4
43.Быстро ли у Вас появлялось чувство насыщения после начала приема пищи?	1	2	3	4
44.Беспокоило ли Вас, что Вы чрезмерно похудели?	1	2	3	4
45.Были ли Вы менее активны, чем Вам бы хотелось?	1	2	3	4
46.Было ли Вам трудно закончить начатое дело?	1	2	3	4
47.Требовался ли Вам сон в течение дня?	1	2	3	4
В течение последних 4 недель:				
48.Оказывало ли Ваше заболевание или его лечение какое-либо влияние на Вашу сексуальную жизнь?	1	2	3	4

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

<p>«А.Н.СЫЗГАНОВ атындағы ХИРУРГИЯ ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМИ ОРТАЛЫҒЫ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ</p>		<p>АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ имени А.Н.СЫЗГАНОВА»</p>
---	---	---

### Акт

внедрения результатов научно-исследовательской работы  
(ННЦХ им. А.Н. Сызганова)

**Наименование предложения:** «Роль онкомаркера PIVKA-II при гепатоцеллюлярной карциноме»

**Форма внедрения:** непосредственное внедрение.

**Краткая аннотация:** Был проведен обзор опубликованных статей о причине возникновения ГЦК и анализ литературных данных для сравнения эффективности онкомаркеров, в частности серологического маркера PIVKA-II и альфа-фетопротеина (АФП), в определении ГЦК. Опубликованные данные показывают важную роль онкомаркера PIVKA-II для ранней диагностики ГЦК, поскольку повышение уровня PIVKA-II у пациентов из группы риска является индикатором развития ГЦК через два года. Более высокая концентрация PIVKA-II может указывать на больший объем опухоли и более высокую клиническую стадию. Кроме того, уровни PIVKA-II у пациентов с ГЦК с метастазами в лимфатические узлы и отдаленными метастазами были значительно выше, чем у пациентов без метастазов, поэтому высокая концентрация PIVKA-II может в некоторой степени отражать плохой прогноз у пациентов с ГЦК.

**Ответственный за внедрение:** Серикулы Е. - АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова», врач-хирург

**Эффективность внедрения:** диагностика, лечебная

**Сроки внедрения:** 2023 г.

**Председатель комиссии:**



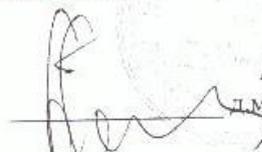
**Каниев Ш.А. –**  
Главный врач АО «ННЦХ  
им. А.Н. Сызганова», PhD

**Члены комиссии:**



**Аубакирова А.Т. –**  
Ученый секретарь  
АО «ННЦХ им. А.Н.  
Сызганова», к.б.н.

**Руководитель учреждения, где внедряется работа:**



**Баймаханов Б.Б. –**  
Председатель правления  
АО «ННЦХ им. А.Н. Сызганова»,  
д.м.н., профессор, академик НАН РК