

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-3-229-237>



Обзор предикторов развития рака печени

А.И. Шерифова^{1*}, А.М. Парсаданян²

¹ Сургутская окружная клиническая больница, Россия, Сургут

² Сургутский государственный университет, Россия, Сургут

* **Контакты:** Шерифова Афисат Иминулаховна, e-mail: sherifova87@mail.ru

Шерифова Афисат Иминулаховна — аспирант, кафедра факультетской хирургии, онкологическое отделение

Парсаданян Арарат Микичевич — д.м.н., кафедра факультетской хирургии, orcid.org/0000-0003-4923-9859

Аннотация

Обзорная статья посвящена анализу современных литературных источников отечественных и зарубежных авторов, изучающих вопросы патологии печени и связанных с ней последствий. Первичный рак печени — злокачественная опухоль, возникающая из гепатоцитов и эпителия желчевыводящих протоков, отличающаяся от другой патологии печени быстрым прогрессирующим и низкими показателями продолжительности жизни пациентов. Особое внимание уделяется морфологическому типу рака и его канцерогенезу. В статье подробно освещается канцерогенез рака печени. Многочисленные научные работы описывают рак печени как глобальную проблему здравоохранения всего мира из-за диагностирования данного заболевания на поздних стадиях, что способствует ограничению возможности лечения пациентов при данном заболевании. Анализ исследований показывает, что заболеваемость данной патологией имеет тенденцию к росту во всем мире. По имеющимся данным разных авторов, которые занимаются изучением рака в мире, ежегодно регистрируются около 906 тысяч новых случаев рака печени, и к 2040 году, по прогнозу данных исследователей, ожидается, что число болеющих достигнет более 1,4 млн человек. В заключение в данной статье кратко разбираются причины, способствующие поздней диагностике рака печени, и связанные с этим последствия.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, первичный рак печени, вирусный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, митогенактивируемая протеинкиназа-14, САФ-опосредованная мобилизация гликогена

Для цитирования: Шерифова А.И., Парсаданян А.М. Обзор предикторов развития рака печени. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(3):229–237. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-229-237>

Predictors of Liver Cancer: a Review

Afifat I. Sherifova^{1,*}, Ararat M. Parsadanyan²

Afifat I. Sherifova — Post-graduate Student, Department of Faculty Surgery, Oncology Unit

¹ Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russian Federation

² Surgut State University, Surgut, Russian Federation

Ararat M. Parsadanyan — Dr. Sci. (Med.), Department of Faculty Surgery, orcid.org/0000-0003-4923-9859

* **Correspondence to:** Afifat I. Sherifova, e-mail: sherifova87@mail.ru

Abstract

The present paper reviews current publications of Russian and foreign authors addressing the issues of liver pathology and associated consequences. Primary liver cancer is a malignant tumor originated from hepatocytes and epithelium of the biliary duct. It differs from other liver pathologies by rapid progression and low life expectancy of patients. The morphology of cancer and its carcinogenesis is particularly considered. The paper describes the carcinogenesis of liver cancer in detail. Numerous scientific papers consider liver cancer as a global health issue due to the late diagnosis and, consequently, the limited treatment options for patients with this disease. The analysis of recent publications revealed that the incidence of this pathology tends to increase worldwide. According to the available data provided by different experts who study cancer globally, about 906 thousand new cases of liver cancer are registered annually and the number of patients is expected to exceed 1.4 million by 2040. In the conclusion, the present paper briefly observes the reasons of the late diagnosis of liver cancer and its consequences.

Keywords: hepatocellular carcinoma, primary liver cancer, viral hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, mitogen-activated protein kinase 14, CAF-mediated glycogen mobilization

For citation: Sherifova A.I., Parsadanyan A.M. Predictors of liver cancer: a review. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(3):229–237. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-3-229-237>

ВВЕДЕНИЕ

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является наиболее распространенной формой первичного рака печени и составляет около 80% всех случаев [1, 2]. Другие типы злокачественных новообразований печени, такие как холангиоцеллюлярный рак, гепатохолангиокарциномы, фиброламеллярная карцинома, встречаются значительно реже [3].

Наиболее важные причины развития рака печени хорошо известны и включают инфицирование вирусом гепатита В (ХГВ), вирусом гепатита С (ХГС) и вирусом гепатита D (ХГД), злоупотребление алкоголем, неалкогольный стеатогепатит, афлотоксины, паразитарные заболевания желчевыводящих путей, первичный склерозирующий холангит, синдром Линча, аномалии развития билиарного тракта, гепатолитиаз, билиарный папилломатоз, болезнь Кароли и др. Появляется информация о дополнительных факторах риска, такие как избыточное накопление гликогена в гепатоцитах в результате изменения метаболизма глюкозы, наблюдающейся при ожирении и сахарном диабете.

В настоящее время имеются доказательства того, что воздействие загрязненного воздуха также повышает вероятность развития рака печени. На сегодня есть четыре эпидемиологических исследования, проведенных в Соединенных Штатах, Тайване и Европе, показавших в целом последовательную положительную связь между воздействием загрязнителей воздуха, включая твердые частицы <2,5 мкм в аэродинамическом диаметре и двуокись азота (NO₂), с повышенным риском развития рака печени [4].

В научном мире среди исследователей, изучающих гепатоканцерогенез, все большую роль отводят анализу различных хемокинов, способствующих взаимодействию между гепатоцитами, клетками Купфера, эндотелиальными и инфильтрирующими иммунными клетками. По мнению многих авторов, эти клеточные взаимодействия приводят к ремоделированию гепатоцитов и их микроокружения в сторону провоспалительных и профиброзных изменений, создавая тем самым предрakovую среду.

Показатели динамики смертности в нашей стране от рака печени указывают прирост в 21,6% абсолютного числа случаев смерти и 5,65% прироста стандартизованного показателя смертности (на 100 тыс. населения) [3]. Учитывая распространенность и рост заболеваемости хронической патологией печени среди населения мира, изучение канцерогенеза данной патологии привлекает внимание ученых с целью расширения возможностей ранней диагностики и внедрения новых методов лечения.

Данная статья посвящена анализу современных литературных источников и описанию данных, полученных в результате клинических исследований отечественных и зарубежных авторов, занимающихся патологией печени.

Роль метаболизма глюкозы в возникновении рака печени

Организм человека превращает углеводы в глюкозу, которая хранится в клетках в виде гликогена

для последующего его использования. Гликоген является одной из крупнейших растворимых макромолекул и считается основной формой хранения глюкозы.

Исследователи из Чикагского университета в своей работе описали метаболические изменения, способствующие выживанию относительно нормальных и пролиферирующих мутированных клеток, называемых «предраковыми клетками», до их злокачественной трансформации, а также роль гликогена в метаболизме этих процессов. Экспериментальное исследование показало, что раковые клетки продуцируют трансформирующий фактор роста бета (TGF-β1), который активирует путь передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы-14 (p38-МАРК) к опухоль-ассоциированным фибробластам (CAF), и в результате секретируются цитокины и хемокины, которые запускают мобилизацию гликогена в раковых клетках. CAF-опосредованная мобилизация гликогена приводит к усиленной пролиферации, инвазии и метастазированию раковых клеток [5, 6].

Роль накопления гликогена в возникновении опухоли была изучена учеными из Китайско-Сямэньского университета. Они обнаружили, что клетки, инициирующие рак, адаптируют состояние хранения гликогена для улучшения их выживания. В ходе эксперимента было выявлено, что накопление гликогена обычно присутствует на ранней стадии возникновения опухолей и необходимо для ее инициации, а устранение накопления предотвращает возникновение рака печени, тогда как увеличение запасов, наоборот, ускоряет онкогенез. Содержание гликогена в образцах ткани человека с раком печени на разных стадиях системы классификации опухоли узла/метастазов (TNM) было увеличено на стадии I (ранняя стадия), но резко снижено на более поздних стадиях (II, III, IV) по сравнению со здоровой тканью печени. При мутациях CTNNB1 Мус или их комбинированная онкогенная трансформация также проявляют повышенный фенотип накопления гликогена, что указывает на то, что злокачественная трансформация клетки может потребовать накопления гликогена на этапе инициации опухоли [7].

По результатам исследования в Китае в Институте рака были получены данные, указывающие на то, что сахарный диабет (СД) 2-го типа достоверно связан с повышенным риском первичного рака печени как у мужчин (отношение рисков (ОР) = 1,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–2,51), так и у женщин (ОР = 1,64, 95% ДИ 1,03–2,61). Скорректированное отношение рисков [aHR] = 1,80–2,48. При этом самый высокий риск возникновения рака печени наблюдался в первые пять лет после постановки диагноза СД 2-го типа и существенно снижался с увеличением продолжительности наблюдения [8].

Работы многих ученых, посвященные этой теме, подтверждают важную роль метаболизма глюкозы в поддержании роста опухолевых клеток, который приводит к биохимическим и метаболическим изменениям в клетках печени. Глюкоза является важным источником питания не только здоровых клеток организма,

но и опухолевых. Проведенные исследования показывают, что повышенный уровень глюкозы увеличивает риск возникновения рака печени. Это говорит о том, что профилактические меры, направленные на снижение глюкозы крови до установленных нормальных показателей, могут способствовать долгосрочному снижению ГЦР.

Роль неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита в возникновении рака печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из самых распространенных заболеваний печени среди населения мира. Распространенность данного заболевания составляет до 30 % среди населения в развитых странах и около 10 % в развивающихся странах [9].

Следует отметить, что реальные данные заболеваемости НАЖБП в мире и Российской Федерации остаются неидентифицированными из-за продолжительного бессимптомного течения болезни, а также из-за сложностей диагностирования заболевания на ранней стадии. Тем не менее по данным некоторых источников показатели в России соответствуют 30 %, как и в европейских странах [10].

Заболеваемость НАЖБП связана с резистентностью к инсулину, сахарным диабетом 2-го типа, метаболическим синдромом и ожирением.

Патогенез НАЖБП основан на избыточном накоплении капель липидов в гепатоцитах (более 5 % по гистологическим данным), которое приводит к увеличению их восприимчивости к повреждению и развитию воспалительной реакции в них. Эти изменения приводят к состоянию, называемому неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), и в итоге могут привести к фиброзу, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. НАСГ печени развивается при дисбалансе между поступлением и удалением жирных кислот. При этой патологии наблюдается увеличение общего содержания жира в печени более 25 % [11]. Причиной таких нарушений может быть как избыточное поступление липидов и углеводов извне, так и белково-энергетическая недостаточность, лекарственная токсичность и печеночный липогенез *de novo*. Наряду с синтезом жирных кислот в печени гепатоциты также функционируют как резервуар для избытка липидов, которые, подвергаясь в дальнейшем в гепатоцитах митохондриальному окислению, образуют избыточное количество активных форм кислорода, что приводит к митохондриальной дисфункции [12]. В конечном счете происходит увеличение образования продуктов перекисного окисления липидов с прогрессирующим накоплением жира в печени и высвобождением провоспалительных хемокинов.

По данным многих зарубежных исследователей, НАСГ, ассоциированный с метаболическим синдромом, становится самой быстрорастущей этиологией ГЦР на Западе [13]. В связи с этим ученые всего мира проводят различные исследования с целью выявления этиологии дислипидемии и путей воздействия на нее.

В Швейцарском институте биоинженерии были проведены несколько исследований с использованием различных генетически модифицированных моделей, в которых оценили вклад ядерного рецептора, гомолог печеночного рецептора-1 (LRH-1, NR5A2), в патогенезе дислипидемии и стеатоза. Исследование показало, что LRH-1 значительно снижен у пациентов как с НАЖБП, так и с НАСГ [14].

Первоначально LRH-1 был идентифицирован как регулятор гомеостаза холестерина и желчных кислот. Однако за последнее десятилетие было выявлено множество новых функций LRH-1 в печени начиная с контроля промежуточного метаболизма и заканчивая регуляцией клеточных стрессовых реакций, воспаления, роста и пролиферации.

Кроме этого, в печени LRH-1 участвует в ранней экспрессии α -фетопротейна (АФП). АФП является наиболее распространенным белком сыворотки в развивающемся эмбрионе и сильно экспрессируется на протяжении всего эмбрионального развития печени, прежде чем исчезнуть в перинатальном периоде. У здоровых взрослых нет циркулирующего АФП, в то время как у пациентов с хроническим заболеванием печени уровень АФП повышен.

К тому же LRH-1 участвует в регуляции транскрипции генов HBV и репликации ДНК при вирусном гепатите. Другим указанием в поддержку роли LRH-1 в развитии опухоли является его участие в клеточной пролиферации и прогрессировании клеточного цикла, что в контексте предрасположенности к раку может завершиться неконтролируемой пролиферацией [14].

Взятые вместе эти результаты позволяют предположить, что LRH-1 является потенциальной мишенью для профилактики, лечения и диагностики различной патологии печени. Таким образом, требуется дальнейшее исследование LRH-1, чтобы полностью понять его роль в патогенезе заболеваний печени, поскольку он является фактором риска возникновения НАЖБП/НАСГ, цирроза печени и ГЦР.

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения, смертность от патологии печени занимает 6-е место среди трудоспособного населения, что представляет собой огромную медико-социальную проблему [15]. Изучение роли LRH-1 в патогенезе важно для разработки селективных терапевтических средств для профилактики и лечения заболеваний печени.

Канцерогенез рака печени при вирусных гепатитах

Хронические вирусные инфекции, вызванные вирусами гепатита В (ХГВ) и С (ХГС), остаются доминирующими факторами риска в развитии рака печени. По имеющимся данным, на сегодня только на хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита В, приходится более 50 % случаев ГЦР. По данным одного исследования, проведенного в Республике Саха (Якутия, РФ), у больных с ГЦР анамнез был отягощен хроническим гепатитом В в 38,4 %, ХГС в 32,8 % и ХГД в 28,8 % случаев. Автор данной работы также отмечает,

что по данным исследования у 2/3 обследованных пациентов сохранялась репликативная активность вирусов при хронических гепатитах с исходом в ГЦР при ХГВ в 55,6% случаев, а частота репликации при ХГВ и ХГС составляла 40,0 и 31,2% [16].

Подобное исследование проводилось в Шанхайском институте рака в больнице Ренджи с долгосрочным наблюдением за пациентами с ХГВ. Заболеваемость ГЦР в наблюдаемой группе была значительно выше, чем в группе не имеющих в анамнезе ХГВ, с коэффициентом заболеваемости 12,32 (95% ДИ = 7,16–21,21, $p < 0,0001$) [17]. Эти наблюдения показывают, что онкоген-активирующая вирусная инфекция способствует перестройке генетического материала гепатоцита и тем самым значительно увеличивает риск возникновения ГЦР.

Несколько исследований продемонстрировали значительное повышение в крови содержание IL-23 у людей с хронической вирусной инфекцией с исходом в ГЦР в течение 10 лет. Была обнаружена положительная корреляция между экспрессией IL-23 в печени с вирусной нагрузкой ДНК и уровнями АЛТ и АСТ в сыворотке у пациентов с ХГВ [18].

Клинические исследования, сосредоточенные на роли IL-23 в некоторых моделях канцерогенеза у мышей, показали, что трансплантированные опухоли ограничены в росте у хозяев с дефицитом IL-23 или с дефицитом рецептора IL-23.

IL-23 представляет собой иммунодепрессивный провоспалительный цитокин, увеличивающий тяжесть поражения печени у больных с хроническим гепатитом вирусной этиологии путем усиленного деления клеток Т-хелперы 17. Воспалительные макрофаги печени являются основными производителями IL-23, способствуя воспалительным реакциям в виде активации матриксной металлопротеиназы-9, усиливая ангиогенез. Исследования показали, что макрофаги, происходящие из моноцитов, продуцировали большее количество IL-23 и опосредованный макрофагами ангиогенез значительно усиливался после стимуляции цитокиновыми коктейлями, содержащими IL-23, по сравнению с их отсутствием. Развитие опухоли также значительно ингибировалось после блокирования активности IL-23 с помощью нейтрализующих антител [19].

Кроме вышеописанного механизма, который является одним из путей онкогенных изменений, ассоциированных с хроническим гепатитом вирусной этиологии, перестройка генома гепатоцитов происходит также путем активации мощных онкогенов CCNA2 (CCNE1), участвующих в контроле клеточного деления [20, 21]. Помимо этого, в половине случаев при ГЦР, ассоциированных с ХГВ, наблюдается мутация в гене TP53 [22].

Перечисленные механизмы не охватывают все пути перестройки архитектуры гепатоцитов, и тщательное изучение канцерогенеза при хронических вирусных гепатитах позволит увеличить арсенал возможностей лечения пациентов, которые имеют большой риск развития рака печени. Кроме того, эффективное лечение вирусассоциированных хронических гепатитов, будет способствовать снижению числа ГЦР.

Роль паразитарных заболеваний желчевыводящих путей в канцерогенезе первичного рака печени

К паразитарным заболеваниям печени относится группа разнородных болезней, которые вызываются паразитами и гельминтами, локализующимися в желчевыводящих путях.

По оценкам ВОЗ, каждый четвертый житель Земли поражен паразитами, и кишечные гельминтозы занимают четвертое место по вызываемому ущербу среди всех заболеваний человека [23].

Наиболее распространенные гельминтозы: описторхоз, фасциолез, эхинококкоз, аскаридоз, стронгилоидоз, а среди протозойных инфекций желчевыводящие пути чаще поражаются при амебиозе, малярии, токсоплазмозе и др. Перечисленные паразиты, локализуясь в желчевыводящих протоках и желчном пузыре, вызывают повреждение эпителия из-за длительной воспалительной реакции, приводя к персистирующему холангиту и холестазу [24]. При этом изменения в клеточном составе крови и в костном мозге появляются в организме одними из первых, что говорит не только о местном, но и о системном действии антигенов паразита. Однако наиболее сильное повреждение протока происходит в результате реакции иммунитета человека на возбудителя.

На ранних стадиях заболевания в ответ на механическое повреждение эпителиальных клеток внутрипеченочных желчных протоков и на секрецию продуктов метаболизма паразита-антигена включаются защитные иммунные механизмы организма хозяина, приводящие к повреждению гепатоцитов и микрососудов печени, что приводит к избыточному синтезу фибрина [24, 25]. В хронической стадии заболевания гельминты при перемещении в протоке с помощью присосок захватывают и отрывают эпителий желчевыводящих путей, запуская тем самым регенераторно-гиперпластическую реакцию эпителия, что осуществляется путем образования фибрина, который формирует каркас для последующего клеточного деления [26]. Эти процессы можно рассматривать как промоторный фактор в механизме холангиокарцерогенеза.

По данным исследования, проведенного на эндемичной территории в Южной Африке, в Центре исследования печени университета Кейптауна были получены результаты, показывающие повышение общего количества связанных с фибрином и фибриногеном антигенов у пациентов с циррозом печени (от 121 до 641 нг/мл) и гепатоцеллюлярной карциномой (от 416 до 8786 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (38 до 186 нг/мл) [27]. Таким образом, требуются дальнейшие исследования для более детального изучения механизмов синтеза фибрина и фибриногена при персистирующей форме хронического воспаления желчевыводящих путей и его роли в канцерогенезе первичного рака печени.

Немаловажную роль в неопластических процессах, предшествующих холангиокарциноме и возникающих на фоне паразитарных заболеваний, играет изменение биохимического состава протоковой желчи,

проявляющееся повышением концентрации деконъюгированных первичных и вторичных желчных кислот, усиливающих активацию процессов перекисного окисления липидов, приводящих к повреждению мембраны клеток протокового эпителия [28–30].

Одним из наиболее часто встречающихся гельминтозов на территории РФ является описторхоз. У проживающих на эндемичных территориях поражение желчевыводящих путей в 22 % случаев обусловлено описторхозной инвазией [31].

Население Обь-Иртышского бассейна проживает на наиболее неблагоприятной территории по описторхозу, там имеется высокий риск заражения *O. felineus*, особенно среди населения, использующего в пищу рыбопродукты, приготовленные без соответствующей кулинарной обработки [32, 33]. Следует отметить, что коренное население — ханты, по данным различных литературных источников, инвазируется *O. felineus* более 300 раз в году. Паразитарное заболевание приобретает форму суперинвазивного описторхоза гиперэндемичного очага, который характеризуется своеобразным развитием патологического процесса [34–36].

Эпидемиологически установлено, что в Обь-Иртышском бассейне значительно возрастает частота первичных холангиокарцином по сравнению с другими регионами, где население значительно ниже инвазировано гельминтами *Opisthorchis felineus*, что позволяет рассматривать данный гельминтоз как факультативный предрак печени [28]. Для него характерен высокий уровень продукции моноклеарными периферической крови интерлейкина-6 (IL-6). Генетический анализ полиморфизмов гена рецептора IL-6 при описторхозе показал, что полиморфизм аллели 48892 A/C (Asp358Ala) в экзоне 9 (rs8192284) ассоциирован с повышенным риском развития холангиокарциномы, что позволяет рассматривать его в качестве канцерогена первой группы [37, 38].

В случае инвазии *O. felineus* также увеличивается риск развития протоковой аденокарциномы поджелудочной железы и статистически чаще имеется тенденция к низкой дифференцировке опухоли [39].

На данный момент, по данным многочисленных источников, не существует исследований, которые отражают истинные показатели заболеваемости населения России гельминтозами и другими паразитарными заболеваниями печени.

Современный период развития научного направления, занимающегося вопросами паразитологии, характеризуется изучением не только пато- и морфогенеза, но также влиянием биотических и абиотических факторов окружающей среды на заболеваемость населения.

Такой подход позволяет выделять эндемичные районы по паразитарным заболеваниям и своевременно проводить в этих очагах первичную профилактику, тем самым уменьшая частоту новых случаев возникновения первичного рака печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что заболеваемость первичным раком печени сохраняет тенденцию роста во всем мире, данная тема остается глобальной проблемой здравоохранения. Важность изучения патогенеза рака печени состоит в быстропрогрессирующем характере и крайне неблагоприятном прогнозе данного заболевания.

Из сведений различных источников следует, что пациенты при отсутствии специализированного лечения живут в среднем 6 месяцев с момента установления диагноза, а после хирургического лечения лишь единицы переживают пятилетний рубеж [40]. Хотя в последние годы достигнут значительный прогресс в лечении рака печени, общая пятилетняя выживаемость пациентов существенно не улучшилась.

Это в основном связано с неудовлетворительными показателями ранней диагностики, высокой частотой рецидивов и метастазирования, со сложным микроокружением опухоли, обусловленным этиологически индуцированным клеточным воспалением и высокой степенью гетерогенности самой опухоли.

Диагноз «первичный рак печени» нередко выставляется с помощью неинвазивных методов: рентгенологических, с применением гепатоспецифического контрастирующего препарата, и лабораторных показателей, включая онкомаркер АФП. Однако, учитывая возможности современных методов лечения в онкологии, в клинической практике все больше растет потребность в инвазивных методах диагностики рака печени — биопсии с последующим молекулярно-генетическим исследованием опухолевого субстрата [41].

Современные возможности медицины и моделирование злокачественных опухолей на животных дают возможность изучения патогенеза первичного рака печени с целью получения надежных биомаркеров для улучшения ранней диагностики и внедрения новых методов лечения ГЦР для улучшения результатов общей выживаемости при этой патологии.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

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

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Петкай В.В., Султанбаев А.В., Меньшиков К.В., Антипин А.С., Волконский М.В., Филиппова В.М. и др. Ленватиниб у пациентов с нерезектабельной гепатоцеллюлярной карциномой в реальной клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):75–88. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88
- 2 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 J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 3 Чекмазов И.А., Иваников И.О., Сапронов Г.В., Кириллова Н.Ч., Виноградова Н.Н. Рак печени: этиология, патогенез, итоги длительного клинико-эпидемиологического наблюдения. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(1):5–15. DOI: 10.17116/dokgastro201980115
- 4 So R., Chen J., Mehta A.J., Liu S., Strak M., Wolf K., et al. Long-term exposure to air pollution and liver cancer incidence in six European cohorts. *Int J Cancer*. 2021;149(11):1887–97. DOI: 10.1002/ijc.33743
- 5 Curtis M., Kenny H.A., Ashcroft B., Mukherjee A., Johnson A., Zhang Y., et al. Fibroblasts mobilize tumor cell glycolysis to promote proliferation and metastasis. *Cell Metab*. 2019;29:141–55.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.007
- 6 Wu K., Lin K., Li X., Yuan X., Xu P., Ni P., et al. Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2020;11:1731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01731
- 7 Liu Q., Li J., Zhang W., Xiao C., Zhang S., Nian C., et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation. *Cell*. 2021;184(22):5559–76.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.001
- 8 He X., Shi L., Wu J. Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(6):1089–98. DOI: 10.1080/03007995.2017.1421527
- 9 Smith B.W., Adams L.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;48:97–113. DOI: 10.3109/10408363.2011.596521
- 10 Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(4):32–8.
- 11 Sun Y., Demagny H., Schoonjans K. Emerging functions of the nuclear receptor LXR-1 in liver physiology and pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(8):166–145. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166145
- 12 Богомолов П.О., Кокина К.Ю., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Вопросы современной педиатрии. 2018;17(6):442–8. DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1974
- 13 Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–33. DOI: 10.1002/hep.29466
- 14 Karaoglu D.A., Uner M., Simsek C., Gure A.O., Demirkol-Canli S. Transcriptomic analysis of hepatitis B infected liver for prediction of hepatocellular carcinoma. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):188. DOI: 10.3390/biology12020188
- 15 Анисонян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю., Кейян В.А., Салиев К.Г., Сбикина Е.С. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. Терапевтический архив. 2020;92(8):73–8. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770
- 16 Слепцова С.С., Слепцов С.С., Андреев М.Н., Игнатова М.Е., Будащренова Л.И. Хронические вирусные гепатиты и первичный рак печени в республике Саха (Якутия). Журнал инфектологии. 2019;11(4):79–84. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84
- 17 Chen T., Qian G., Fan C., Sun Y., Wang J., Lu P., et al. Qidong hepatitis B virus infection cohort: a 25-year prospective study in high risk area of primary liver cancer. *Hepatology Res*. 2018;4:4. DOI: 10.20517/2394-5079.2017.50
- 18 Xia L., Tian D., Huang W., Zhu H., Wang J., Zhang Y., et al. Upregulation of IL-23 expression in patients with chronic hepatitis B is mediated by the HBx/ERK/NF- κ B pathway. *J Immunol*. 2012;188(2):753–64. DOI: 10.4049/jimmunol.1101652
- 19 Pan X., Wang G. Correlations of IL-23R gene polymorphism with clinicopathological characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients after interventional therapy. *Genomics*. 2019;111(4):930–5. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.05.023
- 20 Меньшиков К.В., Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Рахматуллина И.Р., Меньшикова И.А., Абдеев Р.Р. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома: этиологические факторы и механизмы развития. Обзор литературы. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):139–50. DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150
- 21 Bayard Q., Meunier L., Peneau C., Renault V., Shinde J., Nault J.C., et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. *Nat Commun*. 2018;9(1):5235. DOI: 10.1038/s41467-018-07552-9
- 22 Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сквородникова П.А. Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР. Злокачественные опухоли. 2016;(4, Спец. вып. 1):40–5. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45
- 23 Лысак М.М., Дарвин В.В., Яковлев Д.С. Эпидемиологические аспекты заболеваемости эхинококкозом и альвеококкозом на территории Российской Федерации. Обзор. В кн.: Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере. Сургут; 2017. С. 323–326.
- 24 Sripa W., Thinkhamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., et al. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;6(5):e16541–9. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001654
- 25 Августиневич Д.Ф., Орловская И.А., Топоркова Л.Б., Вишневская Г.Б., Катохин А.В., Львова М.Н. и др. Экспериментальный описторхоз: исследование состава форменных элементов крови, гемопоэза и стартил-рефлекса у лабораторных животных. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):155–64. DOI: 10.18699/VJ16.143
- 26 Николаева В.Д. Хирургическая патология органов гепатопанкреатобилиарной зоны при описторхозе. Вестник оперативной хирургии и топографической анатомии. 2021;1(02):35–9.
- 27 Kruskal J.B., Robson S.C., Franks J.J., Kirsch R.E. Elevated fibrin-related and fibrinogen-related antigens in patients with liver disease. *Hepatology*. 1992;16(4):920–3. DOI: 10.1002/hep.1840160411
- 28 Федоров Н.М., Рыбка А.Г., Зотов П.Б. Влияние экзотической микрофлоры гепатобилиарной системы на биохимический состав желчи и процессы перекисного окисления липидов мембран соматических клеток при хроническом описторхозе. Сибирский научный медицинский журнал. 2021;41(5):25–30. DOI: 10.18699/SSMJ20210503
- 29 Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. Бюллетень сибирской медицины. 2017;16(4):16–29. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
- 30 Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Шалашная Е.В., Неродо Г.А., Максимова Н.А., Меньшенина А.П. и др. Состояние свободнорадикальных процессов при раке яичников с разной распространенностью и течением заболевания. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017;(4-2):10–9.
- 31 Онищенко С.В., Дарвин В.В., Лысак М.М. Острый холангит у больных, проживающих в эндемическом очаге описторхоза. Анналы хирургической гепатологии. 2009;14(2):38–43.
- 32 Апсолихова О.Д., Одноурцев В.А. Паразитарные болезни рыб Якутии и их влияние на заболеваемость населения гельминтозами. Якутский медицинский журнал. 2009;4:103–5.
- 33 Козлова И.И., Остапенко Н.А., Сисин Е.И., Ежова О.А., Гузеева Т.М. К вопросу о проблеме описторхоза в гиперэндемичном очаге. Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2017;3:14–9.
- 34 Плотникова Е.Ю., Баранова Е.Н. Описторхоз: осложнения и проблемы лечения. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018;3:14–8.
- 35 Беляева М.И., Степанова Т.Ф., Мефодьев В.В., Пустовалова В.Я. Оценка зараженности рыб семейства карповых метацеркариями описторха в гиперэндемичном очаге Западной Сибири. Здоровье населения и среда обитания. 2018;2:32–4.
- 36 Степанова Т.Ф., Пустовалова В.Я., Беляева М.И. Медицинская миграциология в аспекте проблемы описторхоза. Тюмень; 2016.
- 37 Федорова М.Г., Комарова Е.В., Цыплихин Н.О. Некоторые особенности патогенеза и патоморфологии органов при различных заболеваниях, ассоциированных с острым и

- хроническим описторхозом (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022;1:79–92. DOI: 10.21685/2072-3032-2022-1-8
- 38 Косырева А.Н., Бакштановская И.В., Степанова Т.Ф., Степанова К.Б., Зматракова Е.А., Ожирельева И.В. Биохимические показатели метаболических процессов у больных хроническим описторхозом с наличием генетических полиморфизмов, ассоциированных с предрасположенностью к развитию остеопороза. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):58–63. DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-58-63
- 39 Райн В.Ю., Персидский М.А., Малахова Е.В., Анучина И.В., Халикова А.А., Тимофеева Я.Е. и др. Препараты рака поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза. *Медицинская наука и образование Урала*. 2021;22(1):118–21. DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-1-118-121
- 40 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):723–50. DOI: 10.1002/hep.29913
- 41 Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308
- ## REFERENCES
- 1 Petkau V.V., Sultanbaev A.V., Menshikov K.V., Antipin A.S., Volkonsky M.V., Filippova V.M., et al. Lenvatinib therapy in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in real clinical practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):75–88 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-75-88
- 2 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 J Clin*. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- 3 Chekmazov I.A., Ivanikov I.O., Sapronov G.V., Kirillova N.Ch., Vinogradova N.N. Liver cancer: etiology, pathogenesis, results of long-term clinical and epidemiological observation. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1):5–15 (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro201980115
- 4 So R., Chen J., Mehta A.J., Liu S., Strak M., Wolf K., et al. Long-term exposure to air pollution and liver cancer incidence in six European cohorts. *Int J Cancer*. 2021;149(11):1887–97. DOI: 10.1002/ijc.33743
- 5 Curtis M., Kenny H.A., Ashcroft B., Mukherjee A., Johnson A., Zhang Y., et al. Fibroblasts mobilize tumor cell glycogen to promote proliferation and metastasis. *Cell Metab*. 2019;29:141–55.e9. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.007
- 6 Wu K., Lin K., Li X., Yuan X., Xu P., Ni P., et al. Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 2020;11:1731. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01731
- 7 Liu Q., Li J., Zhang W., Xiao C., Zhang S., Nian C., et al. Glycogen accumulation and phase separation drives liver tumor initiation. *Cell*. 2021;184(22):5559–76.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2021.10.001
- 8 He X., Shi L., Wu J. Retrospective database analysis of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus in China. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(6):1089–98. DOI: 10.1080/03007995.2017.1421527
- 9 Smith B.W., Adams L.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;48:97–113. DOI: 10.3109/10408363.2011.596521
- 10 Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32–8 (In Russ.).
- 11 Sun Y., Demagny H., Schoonjans K. Emerging functions of the nuclear receptor LXR-1 in liver physiology and pathology. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(8):166–145. DOI: 10.1016/j.bbdis.2021.166145
- 12 Bogomolov P.O., Kokina K.Yu., Mayorov A.Yu., Mishina E.E. Genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Current Pediatrics*. 2018;17(6):442–8 (In Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v17i6.1974
- 13 Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123–33. DOI: 10.1002/hep.29466
- 14 Karaoglu D.A., Uner M., Simsek C., Gure A.O., Demirkol-Canli S. Transcriptomic analysis of hepatitis B infected liver for prediction of hepatocellular carcinoma. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):188. DOI: 10.3390/biology12020188
- 15 Anisonyan A.V., Sandler Y.G., Khaimenova T.Y., Keyan V.A., Saliev K.G., Sbukina E.S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of the liver fibrosis diagnostics. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(8):73–8 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770
- 16 Sleptsova S.S., Sleptsov S.S., Andreev M.N., Ignatieva M.E., Budatsyrenova L.I. Chronic viral hepatitis and primary liver cancer in the republic of Sakha (Yakutia). *Journal Infectology*. 2019;11(4):79–84 (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-4-79-84
- 17 Chen T., Qian G., Fan C., Sun Y., Wang J., Lu P., et al. Qidong hepatitis B virus infection cohort: a 25-year prospective study in high risk area of primary liver cancer. *Hepatoma Res*. 2018;4:4. DOI: 10.20517/2394-5079.2017.50
- 18 Xia L., Tian D., Huang W., Zhu H., Wang J., Zhang Y., et al. Upregulation of IL-23 expression in patients with chronic hepatitis B is mediated by the HBx/ERK/NF- κ B pathway. *J Immunol*. 2012;188(2):753–64. DOI: 10.4049/jimmunol.1101652
- 19 Pan X., Wang G. Correlations of IL-23R gene polymorphism with clinicopathological characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients after interventional therapy. *Genomics*. 2019;111(4):930–5. DOI: 10.1016/j.ygeno.2018.05.023
- 20 Menshikov K.V., Sultanbaev A.V., Musin S.I., Rakhmatullina I.R., Menshikova I.A., Abdeev R.R., et al. Hepatocellular carcinoma: aetiology and mechanisms of development. A literature review. *Creative surgery and oncology*. 2022;12(2):139–50 (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2022-12-2-139-150
- 21 Bayard Q., Meunier L., Peneau C., Renault V., Shinde J., Nault J.C., et al. Cyclin A2/E1 activation defines a hepatocellular carcinoma subclass with a rearrangement signature of replication stress. *Nat Commun*. 2018;9(1):5235. DOI: 10.1038/s41467-018-07552-9
- 22 Lazarevich N.L., Krivtsova O.M., Skovorodnikova P.A. Molecular and genetic features of the clinical prognosis of the hepatocellular carcinoma. *Malignant tumours*. 2016;(4, 1S):40–5 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-40-45
- 23 Lysak M.M., Darvin V.V., Yakovlev D.S. Epidemiological aspects of morbidity of echinococcosis and alveococcosis on the territory of the Russian Federation. Overview. In: *Fundamental and applied problems of human health in the North*. Surgut; 2017. P. 323–326 (In Russ.).
- 24 Sripa B., Thinkhamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., et al. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;6(5):e1654–9. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001654
- 25 Avgustinovich D.F., Orlovskaya I.A., Toporkova L.B., Vishnivetskaya G.B., Katokhin A.V., Lvova M.N., et al. Experimental opisthorchiasis: a study of blood cells, hematopoiesis and startle reflex in laboratory animals. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(2):155–64 (In Russ.). DOI: 10.18699/VJ16.143
- 26 Nikolaeva V.D. Surgical pathology of the organs of hepatopancreatobiliary zone in opisthorchiasis. *Bulletin of operative surgery and topographic anatomy*. 2021;1(02):35–9 (In Russ.).
- 27 Kruskal J.B., Robson S.C., Franks J.J., Kirsch R.E. Elevated fibrin-related and fibrinogen-related antigens in patients with liver disease. *Hepatology*. 1992;16(4):920–3. DOI: 10.1002/hep.1840160411
- 28 Shkurupiy V.A., Karpov M.A., Klochin V.D. Effect of oxidized dextran on rat hepatocytes in toxic hepatitis of mixed etiology. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(5):25–30 (In Russ.). DOI: 10.18699/SSMJ20210503
- 29 Kolesnikova L.I., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I. Free-radical oxidation: a pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017;16(4):16–29 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
- 30 Goroshinskaya I.A., Surikova E.I., Shalashnaya E.V., Nerodo G.A., Maximova N.A., Menshenina A.P., et al. State of free radical processes in ovarian cancer with different prevalence and course of the disease. *Bulletin of higher education institutes. North Caucasus region. Natural sciences*. 2017;(4-2):10–9 (In Russ.).
- 31 Onischenko S.V., Darvin V.V., Lisak M.M. Acute cholangitis in residents of opisthorchiasis endemic area. *Annals of HPB Surgery*. 2009;14(2):38–43 (In Russ.).
- 32 Apsolihova O.D., Odnokurtsev V.A. Parasitic diseases of Yakutia fishes and their impact on the helminthes morbidity of population. *Yakut Medical Journal*. 2009;4:103–5 (In Russ.).
- 33 Kozlova I.I., Ostapenko N.A., Sisin E.I., Ezhova O.A., Guzeeva T.M. On the problem of opisthorchiasis in a hyperendemic focus. *Medical Parasitology and Parasitic Diseases*. 2017;3:14–9 (In Russ.).

- 34 Plotnikova E.Yu., Baranova E.N. Opisthorchosis: complications and problems of treatment. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018;3:14–8 (In Russ.).
- 35 Belyaeva M.I., Stepanova T.F., Mefodyev V.V., Pustovalova V.Ya. Assessment of the infestation cyprinids by metacercaria of opisthorchis in hyperendemic nidus of the Western Siberia. *Public Health and Life Environment — PH&LE*. 2018;2:32–4 (In Russ.).
- 36 Stepanova T.F., Pustovalova V.Ya., Belyaeva M.I. Medical migrationology in the aspect of the problem of opisthorchiasis. Tumen; 2016 (In Russ.).
- 37 Fedorova M.G., Komarova E.V., Tsyplikhin N.O. Some features of the pathogenesis and pathomorphology of organs in various diseases associated with acute and chronic opisthorchiasis (a review of literature). University proceedings. Volga region. *Medical sciences*. 2022;1:79–92 (In Russ.). DOI: 10.21685/2072-3032-2022-1-8
- 38 Kosyreva A.N., Bakshtanovskaya I.V., Stepanova T.F., Zmatrakova E.A., Ozhirelyeva I.V. Metabolic biochemical parameters in chronic opisthorchiasis patients with genetic polymorphisms associated with osteoporosis susceptibility. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2019;11(5):58–63 (In Russ.). DOI: 10.12731/2658-6649-2019-11-5-58-63
- 39 Rayn V.U., Persidskiy M.A., Malakhova E.V., Anuchina I.V., Khalikova A.A., Timofeeva Ya.E., et al. Precursors of pancreatic cancer in background of chronic opisthorchiasis. *Medical science and education of Ural*. 2021;22(1):118–21 (In Russ.). DOI: 10.36361/1814-8999-2021-22-1-118-121
- 40 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):723–50. DOI: 10.1002/hep.29913
- 41 Vogel A., Cervantes A., Chau I., Daniele B., Llovet J.M., Meyer T., et al. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv238–55. DOI: 10.1093/annonc/mdy308