

УДК 616.36-006

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ^{1,2}Щеголев А.И., ¹Туманова У.Н., ²Мишнёв О.Д.¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва;²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома характеризуется неуклонным ростом числа заболеваний с высоким процентом летальных исходов. Проведен анализ данных литературы, посвященных факторам риска развития гепатоцеллюлярной карциномы. Наиболее существенными факторами риска являются цирроз печени, а также инфицирование вирусом гепатита В и/или С. Наличие цирроза печени повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы более чем в 30 раз. Частота развития карциномы на фоне цирроза печени зависит от его этиологии. В большинстве стран преобладают поствирусные циррозы печени. У больных, инфицированных HBV, риск развития карциномы печени повышен в 15–20 раз по сравнению с неинфицированными. У пациентов, инфицированных только HCV, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы повышен примерно в 17 раз. В ряде стран преобладает карцинома печени, развившаяся на фоне алкогольного цирроза печени. В последние годы прогрессивно возрастает заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени и соответственно развитие на ее фоне карциномы. Важными факторами риска также являются сахарный диабет и ожирение. Выявление факторов риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, несомненно, будет способствовать разработке более эффективных методов патогенетической профилактики и лечения.

Ключевые слова: печень, гепатоцеллюлярная карцинома, фактор риска, цирроз, гепатит**RISK FACTORS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA**^{1,2}Shchegolev A.I., ¹Tumanova U.N., ²Mishnev O.D.¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Health of Russia, Moscow;²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Hepatocellular carcinoma is characterized by a steady increase in the number of diseases with a high percentage of deaths. The analysis of the literature data on the risk factors of hepatocellular carcinoma is carried out. The most significant risk factors are cirrhosis of the liver, as well as infection with the hepatitis B virus and/or C. The presence of cirrhosis increases the risk of hepatocellular carcinoma by more than 30 times. The incidence of carcinoma on the background of cirrhosis depends on its etiology. Post-virus cirrhosis predominates in most countries. The risk of the liver carcinoma development increase by 15-20 times in patients who are infected with HBV, compared with uninfected. In patients infected with HCV only, the risk of the liver hepatocellular carcinoma development increase about 17 times. In a number of countries, liver carcinoma, which is developed on the background of alcoholic liver cirrhosis of the liver, predominates. In recent years, the incidence of non-alcoholic fatty liver disease and, accordingly, the development of carcinoma on its background has been progressively increasing. Diabetes and obesity are also important risk factors. The identification of the hepatocellular carcinoma risk factors contributes to the development of more effective methods of pathogenetic prevention and treatment, undoubtedly.

Keywords: liver, hepatocellular carcinoma, risk factor, cirrhosis, hepatitis

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее частым вариантом злокачественной опухоли печени. По данным Всемирной Организации Здравоохранения в 2012 г. было зарегистрировано 782000 случаев заболевания ГЦК, 83% из которых пришлось на менее развитые страны. Наиболее высокие показатели заболеваемости (более 15 на 100000 населения) наблюдались в странах Восточной Азии и южного полушария Африки, наиболее низкие (менее 5 на 100000) – в странах Северной Европы [1]. В Российской Федерации распространенность первичных злокачественных опухолей печени (С22 МКБ-10) достигла в 2017 г. 5,6 на 100000 населения. Удельный

вес больных с IV стадией новообразований печени от количества больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования составил 58%, что определило показатели летальности в течение года с момента установления диагноза – 69,7%. Наиболее высокие показатели летальности были зарегистрированы в Магаданской области (88,9%), Томской области (73,5%) и Республике Хакасия (65,7%) [2]. В этой связи актуальной задачей является выяснение факторов риска развития ГЦК.

Цель работы: анализ данных литературы о факторах риска и причинах развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Основным фактором риска развития первичного рака печени, включая ГЦК, является цирроз печени [3]. Развитие ГЦК на фоне цирроза печени представляет собой многоступенчатый процесс в виде прогрессирования тканевого и клеточного атипизма гепатоцитов, а также изменений васкуляризации новообразованных диспластических узелков [4].

Наличие цирроза печени повышает риск развития ГЦК более чем в 30 раз и внутрипеченочной холангиокарциномы в 10–20 раз по сравнению с пациентами, не имеющими цирроза [5]. Именно поэтому порядка 80–90% больных с ГЦК страдают циррозом печени [3]. Такой высокий риск развития первичного рака печени обусловлен тем, что цирроз является конечным этапом прогрессирования большого ряда поражений и заболеваний печени. При этом следует учитывать, что у большей части больных цирроз печени носит компенсированный характер и соответственно протекает бессимптомно. В таких случаях появление симптомов и, соответственно, диагностика заболевания происходит либо при наступлении фазы декомпенсации цирроза печени, либо при появлении признаков новообразования. Более 20% наблюдений ГЦК диагностируется одновременно с циррозом печени. Важно помнить, что наличие цирроза является одним из состояний, определяющих клиническую стадию ГЦК [6].

Наиболее частыми этиологическими факторами развития ГЦК во всем мире считаются вирусы гепатита В (HBV) и С (HCV), которые выявляются в 40–50% от всех наблюдений. В США, по данным [7], 45–55% новых случаев ГЦК связаны с HCV, 10–15% – с HBV, 5% – с коинфицированием HCV и HBV и только в 30–35% вирусы гепатита В и С не определяются. В другом исследовании, основанном на анализе 10708 больных, проживающих в США и у которых с 2001 по 2011 г. была диагностирована ГЦК, вирусы HBV и HCV определялись примерно в 25% наблюдений ГЦК [8]. Тем не менее вирусы HBV и HCV расцениваются в качестве основных факторов риска развития цирроза печени, имеющегося у 80–90% больных с ГЦК [9].

Согласно данным мировой статистики наиболее распространенным фактором риска развития ГЦК является HBV, на долю которого приходится примерно половина всех наблюдений первичного рака печени. Именно поэтому максимальные значения показателя заболеваемости ГЦК зарегистрированы в странах Восточной Азии (Северной и Южной Кореи, Китае и Вьетнаме) и южного полушария Африки, где высокая

инфицированность HBV. Действительно, у пациентов, инфицированных HBV, риск развития ГЦК повышен в 15–20 раз по сравнению с неинфицированными. Более того, серологические маркеры вирусного гепатита В (HBsAG и/или HBcAg) выявляются у 80–90% больных с карциномой печени даже в регионах, характеризующихся низкими показателями заболеваемости первичными опухолями печени. При этом только генотипы С, D и, возможно, В вируса гепатита В связаны с высокой частотой развития ГЦК. Подавляющее большинство (70–90%) случаев HBV-ассоциированной ГЦК возникает после развития цирроза печени [9]. Показатели заболеваемости ГЦК среди инфицированных HBV больных с циррозом печени значимо выше по сравнению с инфицированными пациентами без цирроза: 3,16 против 0,1 на 100 человек в год [5].

Примечательно, что заболеваемость ГЦК пациентов неактивных вирусоносителей HBV, хронических вирусоносителей без цирроза и хронических носителей с компенсированным циррозом печени в США составляет 0,02, 0,3 и 2,2 на 100 человек в год.

У пациентов же, инфицированных только HCV, риск развития цирроза печени повышен на 15–35%, при этом период его формирования составляет 25–30 лет [3]. В то же время риск развития ГЦК у инфицированных HCV повышен примерно в 17 раз [10]. В случае развития цирроза, обусловленного HCV инфекцией, риск развития ГЦК повышается на 1–4% в год [9]. Хотя имеются описания наблюдений развития ГЦК у HCV инфицированных пациентов и в отсутствие цирроза печени.

Как и в случаях HBV инфекции риск развития ГЦК у инфицированных HCV зависит от ряда дополнительных условий, в частности расы, злоупотребления алкоголем, наличия диабета и вторичной вирусной инфекции (HBV или HIV) [11]. Имеются указания зависимости и от генотипа HCV: генотип 1b ассоциирован с повышением риска ГЦК на 78% по сравнению с другими генотипами и на 60% среди больных с циррозом печени. В то же время генотип 3 HCV считается наиболее тяжелым для элиминации из организма и связанным с высоким риском развития цирроза [12].

Особого внимания заслуживает тот факт, что пациенты с сочетанной HBV и HCV инфекцией имеют в 2–6 раз более высокий риск развития ГЦК по сравнению с лицами, инфицированными только HBV или HCV. При этом риск развития ГЦК у инфицированных HBV увеличивается, если инфицирование произошло в молодом возрасте или речь идет о пожилom больном с хрониче-

ской инфекцией, при употреблении крепкого алкоголя или курении [9]. В основе такого сочетанного действия лежит аддитивный (суммарный) и мультипликативный (умножаемый) эффект HBV и HCV на клетки печени. К положительным моментам следует отнести защитный эффект противовирусных препаратов для лечения HBV: применение ламивудина приводит к снижению в 2 раза развития ГЦК [13].

Другие виды цирроза также повышают риск развития ГЦК. Так, в результате популяционного когортного исследования 1847 шведских больных с наследственным гемохроматозом и 5973 их родственников первой линии у 62 пациентов отмечалось развитие ГЦК со стандартизированным коэффициентом заболеваемости 21 (95% доверительный интервал 16–22). Более высокий риск зарегистрирован для мужчин по сравнению с женщинами, при этом практически отсутствовал риск развития злокачественных опухолей других органов (стандартизированный коэффициент заболеваемости 1,2; 95% доверительный интервал 1,0–1,4) [14].

В литературе имеются указания, что первичный билиарный цирроз печени также является фактором риска развития ГЦК: при 3-летнем наблюдении за 273 больными с первичным билиарным циррозом заболеваемость ГЦК составила 5,9% [14]. У больных с циррозом печени, обусловленным дефицитом альфа-1-антитрипсина, показатель заболеваемости составил 0,9% в год после 5,2 лет наблюдения [15].

В этой связи динамическое наблюдение за больными, страдающими циррозом печени, включающее в себя определение онкомаркеров в сыворотке крови и неинвазивное исследование ткани печени, считается одним из эффективных путей профилактики развития опухолей печени. При этом актуальной задачей ультразвуковой и лучевой диагностики является разработка дифференциально-диагностических критериев ГЦК как на фоне цирроза печени, так и при его отсутствии [16, 17].

Говоря о циррозах печени, следует остановиться на так называемой неалкогольной жировой болезни печени. Развитие последней ассоциировано с метаболическими расстройствами у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, и характеризуется прогрессирующим стеатозом через стеатогепатит в цирроз печени [18]. По данным метаанализа, проведенного Z.M. K.A. Younossi с соавт. [19], неалкогольная жировая болезнь печени выявляется почти у трети мирового населения. В США в период с 2004 г. по 2009 год было зарегистрировано 4929 больных с ГЦК. Из них в 14,9% наблюдений

отмечалась связь с неалкогольной жировой болезнью печени, вследствие чего в 2004–2009 гг. ежегодный прирост ГЦК, связанной с неалкогольной жировой болезнью печени, составил 9% [20].

В результате сравнительного анализа 315 больных с циррозом печени, обусловленным инфекцией HCV, и 195 пациентов с циррозом, развившимся в исходе неалкогольной жировой болезни печени, было установлено, что частота развития ГЦК составила 4,0 и 2,6% в первом и втором случае соответственно [21]. Японские исследователи показали, что риск развития ГЦК у больных с неалкогольной жировой болезнью печени с наличием фиброза в 25 раз выше по сравнению с наблюдениями без фиброза печени [22]. По мнению большинства исследователей, к факторам риска развития ГЦК следует относить только неалкогольную жировую болезнь печени с наличием цирроза. Тем не менее ГЦК встречается и у больных с неалкогольной жировой болезнью печени без сформированного цирроза, хотя и менее чем в 1% наблюдений. Примечательно, что в США неалкогольный стеатогепатит выходит на второе место по частоте среди показаний для проведения трансплантации печени при ГЦК [20].

В этой связи заслуживают внимания выводы R.V. W.R. Peumrail с соавт. [23], сделанные на основании обследований 6991 больного в возрасте старше 68 лет с ГЦК. Авторы установили, что устранение сахарного диабета и ожирения, являющихся основными патологиями, ассоциированными с неалкогольной жировой болезнью печени, приведет к снижению заболеваемости ГЦК на 40%, что намного больше, если устранить другие причины, включая инфицирование HCV.

Злоупотребление алкоголем также относится к факторам, повышающим риск развития ГЦК [24]. В соответствии с заключением Международного агентства по изучению рака (International Agency for Cancer Research), этанол и ацетальдегид считаются канцерогенами группы 1 для человека. Хотя риск развития ГЦК у лиц, злоупотребляющих алкоголем (1,5–3), ниже по сравнению с больными вирусными гепатитами (15–25), тем не менее от 13% до 23% наблюдений ГЦК связаны с алкоголем [8]. При этом онкогенный эффект алкоголя усиливается другими факторами риска, в частности сопутствующими хроническими заболеваниями печени (особенно вирусными гепатитами) и ожирением. Согласно данным литературы [24], развитие рака печени при употреблении алкоголя обусловлено как прямым генотоксиче-

ским эффектом его метаболитов, главным образом ацетальдегида, так и опосредованно через развитие цирроза печени.

К сожалению, в ряде стран алкоголь является основной причиной развития цирроза и затем ГЦК. Так, во Франции частота ГЦК, развившейся на фоне алкогольного цирроза печени, на 60% больше по сравнению с наблюдениями гепатита В и С и неалкогольного стеатогепатита. По данным французского и бельгийского проспективного многоцентрового исследования CIRRAL, заболеваемость ГЦК на фоне компенсированного алкогольного цирроза печени составляет 2,9 на 100 пациентов в год [25].

По заключению Международного агентства по изучению рака, курение также расценивается в качестве фактора риска развития первичного рака печени. В результате проведенного метаанализа Y.C. Lee с соавт. [26] установили, что риск развития рака печени повышен на 51% у курильщиков и на 12% у бросивших курить по сравнению с лицами, никогда не курившими. В другом случай-контроль исследовании было показано, что значимыми факторами риска развития рака печени являются постоянство и длительность курения лицами мужского пола [27].

К независимым факторам риска развития ГЦК относятся ожирение и сахарный диабет. Наиболее доказанными звеньями патогенеза неалкогольной жировой болезни печени и затем ГЦК являются инсулинорезистентность с последующим развитием воспалительных реакций и повреждений клеток.

При проспективном исследовании более 900000 взрослых американских пациентов (404576 мужчин и 495477 женщин) было установлено, что избыточная масса тела и ожирение сопровождалось значимым повышением показателей смертности от рака пищевода, ободочной и прямой кишки, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и почек. Для карциномы печени отношение шансов составило 4,52 для мужчин и 1,68 для женщин. При сахарном диабете риск развития ГЦК был выше в 2–3 раза независимо от наличия других факторов риска [28]. E.J. Raff с соавт. [29] установили, что у больных сахарным диабетом по сравнению с пациентами без него более высокая вероятность развития цирроза печени (70% против 59%, $p = 0,005$) и ГЦК (8% против 3%, $p = 0,009$).

Молекулярно-генетическими методами было доказано, что полиморфизм гена PNPLA3 (Patatin-Like Phospholipase Domain Containing 3), известного также как адипо-

нутрин, способствует развитию стеатоза, а также неалкогольной жировой болезни, фиброза и цирроза печени [39=Speliotes=16 из 2017 Said]. В результате проведенного мета-анализа, основанного на 24 статьях, A.G. Singal с соавт. [30] показали, что наиболее выраженные изменения ткани печени наблюдались у гомозигот по rs738409 G-аллелю, у которых отношение шансов развития ГЦК на фоне неалкогольной жировой болезни печени с признаками цирроза составило 1,4.

Кроме того, метаболический синдром и метаболическая стеатопатия также являются факторами риска развития ГЦК в отсутствие цирроза [31]. Развитие ГЦК на фоне метаболической стеатопатии сопровождается уменьшением показателей выживаемости и снижением возможностей лечения путем трансплантации печени. Более того, оперативное лечение по поводу ГЦК у больных с метаболическим синдромом также существенно затруднено из-за частого наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В основе онкогенного эффекта гиперинсулинемии, связанной с 3-кратным увеличением риска развития ГЦК, лежит регулирующее влияние инсулина на выраженность процессов пролиферации клеток и противовоспалительных реакций. Именно поэтому метформин, обладающий сахаропонижающим действием, снижает риск развития ГЦК за счет антипролиферативного эффекта [32].

В результате анализа данных литературы можно заключить, что практически любые состояния, приводящие к развитию хронических поражений печени, могут способствовать процессам канцерогенеза.

Следует также отметить, что развитие ГЦК имеет гендерные отличия. В регионах с низкой заболеваемостью ГЦК встречается у мужчин в 4 раза чаще, а в районах с высокой распространенностью – примерно в 8 раз чаще. При этом соотношение мужчин и женщин варьирует от 2:1 до 7:1 в отношении ГЦК, развившейся на фоне вирусной инфекции и неалкогольной жировой болезни печени соответственно [33]. Преобладание ГЦК среди мужчин обычно объясняют более частым развитием у них поражений и хронических болезней печени, в частности, в результате сочетанного воздействия алкоголя и курения.

Большая роль принадлежит и половым гормонам и их рецепторам, поскольку андроген и эстрогены оказывают различное влияние на пролиферацию и гибель клеток. Так, экспериментальная орхидэктомия уменьшает частоту развития опухолей

под действием химических канцерогенов у крыс-самцов до уровня крыс-самок. Аналогичный, но менее выраженный эффект отмечался и при применении стильбэстрола или эстрадиола. Вместе с тем длительное (более 5 лет) применение пероральных контрацептивов приводит к увеличению риска развития ГЦК у женщин.

Кроме того, определенное значение имеют гендерные отличия локализации и состава жировых отложений. У мужчин отмечается примерно на 30% больше висцеральной жировой ткани по сравнению с женщинами, что является причиной развития преимущественно центрального ожирения. Увеличение объема висцерального жира приводит к повышению инсулинорезистентности и связанному с ней поражению клеток печени. Соответственно, более высокий уровень метаболической активности клеток висцерального жира определяет проканцерогенный эффект у мужчин. И, наоборот, более выраженные отложения подкожного жира играют защитную роль в отношении развития ГЦК [33].

Таким образом, на основании проведенного анализа данных литературы можно заключить, что возникновение ГЦК зависит от ряда факторов. Наиболее существенными факторами риска являются цирроз печени, а также инфицирование вирусом гепатита В и/или С. Частота развития ГЦК на фоне цирроза печени зависит от его этиологии. В большинстве стран преобладает цирроз печени, обусловленный вирусным гепатитом. В ряде регионов это алкогольный цирроз печени. В последние годы прогрессивно возрастает заболеваемость неалкогольной жировой болезнью печени и, соответственно, ГЦК, развившейся на ее фоне. Важными факторами риска также являются сахарный диабет и ожирение. Выяснение факторов риска развития ГЦК, несомненно, будет способствовать разработке более эффективных методов патогенетической профилактики и лечения.

Список литературы

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136. P. E359–E386.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с.
3. Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Онкоморфология печени. М.: Издательство РГМУ, 2006. 251 с.
4. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Мишнев О.Д. Классификация и морфологическая характеристика гепатоцеллюлярных узелковых поражений печени // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 1–1. С. 71–75.
5. Thiele M., Gluud L.L., Fiolla A.D. et al. Large variations in risk of hepatocellular carcinoma and mortality in treatment naive hepatitis B patients: systematic review with meta-analyses. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P.e107177.
6. Туманова У.Н., Щеголев А.И. Системы стадирования гепатоцеллюлярного рака // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. № 7. С. 121–128.
7. Mittal S., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J. Clin. Gastroenterol*. 2013. V. 47(suppl). P.S2–S6.
8. Makarova-Rusher O.V., Altekruze S.F., McNeel T.S. et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2016. Vol. 122. P. 1757–1765.
9. El-Serag H.B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. 1264–1273.
10. Donato F., Tagger A., Gelatti U. 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. P. 323–331.
11. Chang K.C., Wu Y.Y., Hung C.H. et al. Clinical-guide risk prediction of hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients after interferon-based therapy. *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 109. P. 2481–2488.
12. Raimondi S., Bruno S., Mondelli M.U., Maisonneuve P. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J. Hepatol*. 2009. Vol. 50. P. 1142–1154.
13. Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N. Engl. J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 1521–1531.
14. ElMBERG M., Hultcran R., EkboM A. et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003. Vol. 125. P. 1733–1741.
15. Antoury C. Alpha-1 antitrypsin deficiency and the risk of hepatocellular carcinoma in end-stage liver disease. *World. J. Hepatol*. 2015. Vol. 7. P. 1427–1432.
16. Акинфиев Д.М., Бахмутова Е.Е., Беляков Г.А. и др. Лучевая диагностика и малоинвазивное лечение механической желтухи. М., 2010. 259 с.
17. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013. № 12. С. 9–15.
18. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение // *Терапия*. 2017. № 3. С. 6–23.
19. Younossi Z.M., Abdelatif D., Fazel Y. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 73–84.
20. Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L. et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015. Vol. 62. P. 1723–1730.
21. Ascha M.S., Hanounch I.A., Lopez R. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010. Vol. 51. P. 1972–1978.
22. Kawamura Y., Arase Y., Ikeda K. et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol*. 2012. Vol. 107. P. 253–261.
23. Perumpail R.B., Wong R.J., Ahmed A. et al. Hepatocellular carcinoma in the setting of non-cirrhotic nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: US experience. *Dig. Dis. Sci*. 2015. Vol. 60. P. 3142–3148.

24. Щеголев А.И., Туманова У.Н. Роль алкоголя в развитии рака печени // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 11–2. С. 223–227.
25. Rosa I., Denis J., Renard P. et al. A French multicentric longitudinal descriptive study of hepatocellular carcinoma management (the CHANGH cohort): preliminary results. *J. Hepatol.* 2010. Vol. 52. P. S231–S232.
26. Lee Y.C., Cohet C., Yang Y.C. et al. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int. J. Epidemiol.* 2009. Vol. 38. P. 1497–1511.
27. Hassan M.M., Spitz M.R., Thomas M.B. et al. Effect of different types of smoking and synergism with hepatitis C virus on risk of hepatocellular carcinoma in American men and women: casecontrol study. *Int. J. Cancer.* 2008. Vol. 123. P. 1883–1891.
28. Davila J.A., Morgan R.O., Shaib Y. et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut.* 2005. Vol. 54. P. 533–539.
29. Raff E.J., Kakati D., Bloomer J.R. et al. Diabetes mellitus predicts occurrence of cirrhosis and hepatocellular cancer in alcoholic liver and non-alcoholic fatty liver diseases. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2015. Vol. 3. P. 9–16.
30. Singal A.G., Manjunath H., Yopp A.C. et al. The effect of PNPLA3 on fibrosis progression and development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109. P. 325–334.
31. Mittal S., El-Serag H.B., Sada Y.H. et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14. P. 124–131.
32. Chen H.P., Shieh J.J., Chang C.C. et al. Metformin decreases hepatocellular carcinoma risk in a dose-dependent manner: population-based and in vitro studies. *Gut.* 2013. V. 62. P. 606–615.
33. Cheung O.K., Cheng A.S. Gender differences in adipocyte metabolism and liver cancer progression. *Front. Genet.* 2016. Vol. 7. P. 168.