

Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ОНКОЛОГИИ И  
РАДИОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО  
НОЗОЛОГИИ «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ  
КАРЦИНОМА»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**«УТВЕРЖДАЮ»**  
**Директор Республиканского**  
**специализированного научно-**  
**практического медицинского центра**  
**онкологии и радиологии**

**М.Н. Тилляшайхов**



\_\_\_\_\_ 2025 год

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО**  
**НОЗОЛОГИИ «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ**  
**КАРЦИНОМА»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

## **Оглавление**

<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА»</b> .....	<b>5</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА»</b> .....	<b>59</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА»</b> .....	<b>76</b>
<b>НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА»</b> .....	<b>96</b>

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И  
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ  
«ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ  
КАРЦИНОМА»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

## 1. Вводная часть

- Краткая аннотация. Данный национальный клинический протокол по С22-С22.9 – гепатоцеллюлярная карцинома, разработана с целью формирования единой концепции по обеспечению своевременной и качественной диагностики, лечебной тактики, паллиативной помощи направленной на достижение контроля и профилактики гепатоцеллюлярной карциномы в соответствии с современными научными данными, основанными на принципах доказательной медицины.

Настоящий национальный клинический протокол по нозологии гепатоцеллюлярной карциномы, предназначен для оказания медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Узбекистан.

### - Коды МКБ:

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.0	– Печеночноклеточный рак
C22.1	– Рак внутрипеченочного желчного протока
C22.2	– Гепатобластома
C22.3	– Ангиосаркома печени
C22.4	– Другие саркомы печени
C22.7	– Другие уточненные раки печени
C22.9	– Злокачественное новообразование печени неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1128">https://mkb-10.com/index.php?pid=1128</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.0	Злокачественное новообразование печени
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.01	Гепатобластома
2C12.02	Гепатоцеллюлярный рак печени
2C12.03	Мезотелиальная карцинома печени

2C12.0Y	Другое уточненное злокачественное новообразование печени
2C12.0Z	Злокачественное новообразование печени неуточненное
XN4W48	Гепатоцеллюлярный рак, БДУ
XN4T58	Гепатоцеллюлярный рак, светлоклеточный вариант
XN9Q35	Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома
XN0G90	Гепатоцеллюлярный рак, плеоформный вариант
XN5761	Гепатоцеллюлярный рак, скirrosный
XN3T17	Гепатоцеллюлярный рак, веретенклеточный
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808</a>	

- **Дата разработки и пересмотра протокола:**

2025/2028 год.

- **Организация, ответственная за разработку национального клинического протокола и стандартов:** Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии.

**ЛИЦА, КОТОРЫЕ ВНЕСЛИ СВОЙ ВКЛАД В РАЗРАБОТКУ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ И СТАНДАРТОВ:**

- **Члены междисциплинарной рабочей группы**

1. Тилляшайхов Мирзагалёб Нигматович – д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Юсупбеков Абдорбек Ахмеджанович – д.м.н., профессор, заместитель директора по науке РСНПМЦОиР;
3. Жураев Миржалол Дехканович – д.м.н., профессор, руководитель абдоминального отдела РСНПМЦОиР;
4. Ибрагимов Шавкат Нарзикулович – д.м.н., руководитель отделения радиологии РСНПМЦОиР;
5. Нишанов Данияр Анарбаевич – д.м.н., заместитель директора по лечебным работам РСНПМЦОиР;
6. Камышов Сергей Викторович – д.м.н., руководитель отделений химиотерапии РСНПМЦОиР;
7. Рахимов Нодир Махаматович – д.м.н., директор межрегионарного хосписа города Самарканда;

8. Исмаилова Муножат Хаётовна – к.м.н., заведующий кафедрой онкологии ташкентской Медицинской Академии;
9. Хасанов Акбар Ибрагимович – д.м.н., руководитель отдела опухолей головы и шеи РСНПМЦОиР;
10. Абдукаримов Хуршид Ганжиевич – д.м.н., руководитель отделения опухолей опорно-двигательной системы РСНПМЦОиР;
11. Ахмедов Одилжон Мухамеджанович – к.м.н., заведующий отдела эндовизуальной хирургии РСНПМЦОиР;

**- Список междисциплинарных авторов, дополнительная команда соавторов:**

1. Якубов Юсуфджон Кенжаевич – к.м.н., руководитель отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР);
2. Эгамбердиев Дилшод Махмудович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
3. Максимкулов Джума Муминович – к.м.н., ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
4. Туйев Хусниддин Насриддинович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
5. Соипов Бобур Бахтиёрович – заведующий отделением хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
6. Рахимов Санатжон Собирович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР;
7. Хатамов Акбар Мухаметович – ведущий сотрудник отделения хирургии опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны РСНПМЦОиР.

**- Рецензенты:**

**Из республики:**

Акбаров Миршавкат Миролимович – д.м.н., профессор, руководитель отделения гепатобилиарной хирургии и трансплантации печени N1 РСНПМЦХ им. акад. В.Вахидова.

**Из зарубежа:**

Трифанов В.С. - Доктор медицинских наук, доцент, Заведующий центром абдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России

**- Номер и дата выписки из протокола обсуждения проекта национальных клинических протоколов на заседании междисциплинарной рабочей группы: заседание №5 междисциплинарной рабочей группы состоялось в 22 мая 2025 года.**

**- Краткое изложение и выписка из протокола заседания ученого совета онкологических направлений, которое было проведено в порядке AGREE: №5 Ученый Совет был проведен 23 мая 2025 года.**

### **Экспертное заключение и редактирование по технической оценке национального клинического протокола и стандартов:**

#### **Из республики:**

Исламов Хуршид Джамшидович – к.м.н., руководитель отдела колопроктологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

#### **Из зарубежа:**

Ким Сергей – профессор департамента внешних связей Бундангского госпиталя Сеульского Национального Университета.

### **Экспертное заключение по оценке национального клинического протокола и стандартов специалистами экспертной группы Министерства здравоохранения:**

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.Э, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.

### **Выписка из протокола заседания координационного совета при Министерстве здравоохранения (дата, номер#).**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

АИГ	– аутоиммунный гепатит
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АФП	– альфа-фетопротеин

АФП-L3	–	изоформа L3 альфа-фетопропротеина
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
в/в	–	внутривенно
в/м	–	внутримышечно
ГЦК	–	гепатоцеллюлярная карцинома
ДКП	–	дез-гамма-карбокситротромбин
ЕД	–	единицы
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ЗНО	–	злокачественное новообразование
ИФА	–	иммуноферментный анализ
КТ	–	компьютерная томография
ЛТ	–	лучевая терапия
МКИ	–	мультикиназный ингибитор
МНО	–	международное нормализованное отношение
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
ОАК	–	общий анализ крови
ОАМ	–	общий анализ мочи
ПБХ	–	первичный билиарный холангит
п/к	–	подкожно
ПТВ	–	протромбиновое время
ПТИ	–	протромбиновый индекс
ПЭТ	–	позитронно –эмиссионная томография
РЧА	–	радиочастотная абляция
ССС	–	сердечно-сосудистая система
СВЛТ	–	селективная внутренняя лучевая терапия
ТАРЭ	–	трансартериальная радиоэмболизация
ТАХЭ	–	трансартериальная химиоэмболизация
ТП	–	трансплантация печени
УЗДГ	–	ультразвуковое доплерография
УЗИ	–	ультразвуковое исследование

ХГВ	–	хронический гепатит В
ХГС	–	хронический гепатит С
ХГД	–	хронический гепатит D
ЦП	–	цирроз печени
ЭГДС	–	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	–	электрокардиограмма
ЭхоКГ	–	эхокардиография
ФДГ	–	фтордезоксиглюкоза
ALBI	–	ALBI (Albumin-Bilirubin) grade, шкала для оценки выживаемости при ГЦК
BCLC	–	Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification, Барселонская система стадирования ГЦК
СТР	–	Child-Turcotte-Pugh, шкала оценки класса цирроза печени
per os	–	перорально
PIVKA-II	–	протеин, индуцируемый дефицитом витамина К
TNM	–	Tumor Nodulus Metastasis - международная классификация стадий злокачественных новообразований

**- Пользователи национального протокола и стандарта по данной нозологии:**

- Врачи- онкологи;
- Абдоминальные онкологи;
- Врачи- взрослые хирурги;
- Химиотерапевты
- Радиотерапевты,
- Врачи общей практики;
- Организаторы здравоохранения;
- Врачи-терапевты;
- Студенты медицинских ВУЗов, магистры, ординаторы и аспиранты.

- Категория пациентов соответствующие данному клиническому протоколу и стандарту по данной нозологии: взрослые (старше 18 лет).

- Шкала уровня доказательности, на основе доказательной медицины:

**Таблица 1 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>1</b>	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
<b>2</b>	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
<b>3</b>	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные
<b>4</b>	Несравнительные исследования, описание клинического случая
<b>5</b>	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2 – Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

<b>УДД</b>	<b>Расшифровка</b>
<b>1</b>	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
<b>2</b>	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
<b>3</b>	Недостаточные доказательства эффективности или польза не перевешивает риск или существуют недостатки (нежелательные явления, высокая стоимость), вмешательство может быть рассмотрено
<b>4</b>	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
<b>5</b>	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3 – Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
<b>А</b>	<i>Сильная рекомендация:</i> все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными
<b>В</b>	<i>Условная рекомендация:</i> не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными
<b>С</b>	<i>Слабая рекомендация:</i> отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными

## 2. Основная часть

### - Введение

**Гепатоцеллюлярная карцинома** – первичная злокачественная опухоль из гепатоцитов.

**- Общая характеристика нозологии** (ссылка на использованный источник: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=11](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=11) )

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 758 725 человек умерли от этого вида рака.

ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью печени, развивается у пациентов с гепатитом и циррозом печени, ассоциированными с вирусами гепатитов В, С, D, алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями, гемохроматозом, болезнью Вильсона-Коновалова, альфа 1-антитрипсиновой недостаточностью, внося значительный вклад в смертность от онкологических заболеваний (пятое место в мире) [1-3].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – наиболее частая (около 85 % случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Реже встречается холангиоцеллюлярный рак

(холангио-карцинома) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, а также смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламельлярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант печеночно-клеточного рака.

Гепатоцеллюлярный рак развивается чаще всего на фоне цирроза печени (около 80 % случаев) или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего и аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (под действием афлотоксинов, винилхлорида, на фоне применения стероидных гормонов), а также при наследственных заболеваниях (дефиците альфа-1-антитрипсина, тирозинемии и гемохроматозе) и нарушениях состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10 % случаев ГЦР развивается в здоровой ткани печени.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак печени в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 7-место (6-место у мужчин – 3,3, 10-место среди женщин – 2,4) и заболеваемость раком печени на 100 тыс. населения составляет 2,9 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1060 больных раком печени. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 7,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак печени, подтвержденным морфологически составляет 77,6%. 0,8% случаев выявлен в I стадии заболевания, 14,3% - во II стадии, 42,4% - в III стадии и 38,7% - на IV стадии. У 3,9% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с раком печени под диспансерным наблюдением состояли 1647 больные и болезненность составлял 4,5 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при раке печени в республике составляет 26,8% и 1-годовая летальность – 35,3%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рака печени умерло 830 больных, что смертность на 100 тыс. населения составляет 2,3 и занимает 6-место после рака молочной железы, желудка, легкого, КРР и шейки матки.

## **Клиническая классификация [2, 3, 6, 11]**

### **Гистологическая классификация:**

#### **1) Эпителиальные опухоли:гепатоцеллюлярные.**

##### ***Доброкачественные:***

- Гепатоцеллюлярная аденома;
- Фокальная узловая гиперплазия.

##### ***Рак-ассоциированные и предраковые поражения:***

- Крупноклеточные изменения (ранее «дисплазия»);
- Мелкоклеточные изменения (ранее «дисплазия»).

## **2) Диспластические узлы:**

- Легкой степени;
- Тяжелой степени.

### ***Злокачественные:***

- Гепатоцеллюлярная карцинома;
- Гепатоцеллюлярная карцинома (Фиброламеллярный вариант);
- Гепатобластома, эпителиальный вариант;
- Недифференцированная карцинома;
- Эпителиальные опухоли: билиарные.

### ***Доброкачественные:***

- Аденома желчного протока (гемартома пребилиарных желез и др);
- Микрокистозная аденома;
- Билиарная аденофиброма.

### ***Предраковые поражения:***

- Интраэпителиальная билиарная неоплазия класс 3;
- Внутрипротоковая папиллярная неоплазия с низкой и средней степени интраэпителиальной неоплазии;
- Внутрипротоковая папиллярная неоплазия с высокой степени интраэпителиальной неоплазии;
- Муцинозная кистозная неоплазия с низкой и средней степени интраэпителиальной неоплазии;
- Муцинозная кистозная неоплазия с высокой степени интраэпителиальной неоплазии.

### ***Злокачественные:***

- Интраэпителиальная холангиокарцинома;
- Внутрипротоковая папиллярная неоплазия ассоциированная с инвазивной карциномой;
- Муцинозная кистозная неоплазия ассоциированная с инвазивной карциномой.

***Злокачественные новообразования смешанного и неясного генеза:***

- Кальцинированные эпителиально-стромальные опухоли;
- Карциносаркома;
- Комбинированные гепатоцеллюлярные-холангиосаркомы;
- Гепатобластомы, смешанные эпителиально-мезенхимальные;
- Озлокачествленные рабдо-опухоли. Мезенхимальные опухоли:

***Доброкачественные:***

- Ангиомиолипома;
- Кавернозная гемангиома;
- Инфантильная гемангиома;
- Лимфангиома;
- Лимфангиоматоз;
- Мезенхимальные гемартома;
- Солитарная фиброзная опухоль.

***Злокачественные:***

- Ангиосаркома;
- Эмбриональная саркома (недифференцированная саркома);
- Эпителиоидная гемангиоэндотелиома;
- Саркома Капоши;
- Лейомиосаркома;
- Рабдомиосаркома;
- Синовиальная саркома.

***Опухоли зародышевых клеток:***

- Тератомы;
- Опухоли желточного мешка (опухоль эндодермального синуса);
- Лимфомы;
- Вторичные опухоли.

**Таблица 4. Классификация ГЦК по категориям TNM 8 (2017 г.) [11]**

<b>Т – Первичная опухоль</b>	ТХ	Первичная опухоль не может быть оценена
	Т0	Отсутствие данных о первичной опухоли
	Т1а	Солитарная опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении с или без сосудистой инвазии
	Т1b	Солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии
	Т2	Солитарная опухоль с сосудистой инвазией более 2 см или множественные очаги опухоли не более 5 см в наибольшем измерении
	Т3	Несколько опухолей размером более 5 см в наибольшем размере
	Т4	Опухоль(и), прорастающая(ие) главную ветвь воротной или печеночной вен с непосредственной инвазией в соседние органы (включая диафрагму), за исключением желчного пузыря или с перфорацией висцеральной брюшины
<b>Н – Региональные лимфатические узлы</b>	NX	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
	N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
	N1	Есть метастазы в региональных лимфатических узлах
<b>М – Отдаленные метастазы</b>	M0	Нет отдаленных метастазов
	M1	Есть отдаленные метастазы

**Таблица 5. Группировка ГЦК по стадиям TNM8 (2017 г.)**

<b>Стадия</b>	<b>Т</b>	<b>Н</b>	<b>М</b>
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любая Т	N1	M0
IVB	Любая Т	Любая N	M1

**Барселонская система стадирования ГЦК (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification)** учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения (таблица 6) [2, 3, 6]. Согласно BCLC, выделяют 5 стадий: от 0 (очень ранней) и А (ранней) до D (терминальной). Данная классификация имеет прогностическую значимость для пациентов с ГЦК безотносительно наличия ЦП. В последней редакции этой классификации (2018 г.) вместо классов цирроза А–В по Child – Pugh используется формулировка «сохранная функция печени», что соответствует оценке <8 баллов по классификации Child – Pugh [35]. BCLC также предусматривает алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания, при этом сама стадия, прогноз заболевания и тактика лечения могут меняться при прогрессировании либо эффективном лечении.

**Таблица 6. Модифицированная Барселонская система стадирования ГЦК (BCLC).**

Стадия	Характер опухоли	Класс ЦП по СТР	Объективное состояние
0 Очень ранняя	Единичный узел <2 см	А	0
А Ранняя	Единичный или 2–3 узла <3 см	А-В	0
В Промежуточная	Множественные узлы	А-В	0
С Продвинутая	Портальная инвазия / внепеченочное распространение	А-В	1-2
Д Терминальная	Любой	С	3-4

Класс тяжести фонового ЦП (функциональный статус печени), необходимый для расчета BCLC, определяется по классификации Child-Turcotte-Pugh (СТР) (Таблица 7) [6, 7, 12, 13], имеется онлайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>.

**Таблица 7. Класс тяжести ЦП по критериям СТР**

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Незначительный или корригируемый медикаментозно	Умеренный /Значительный или

			некорректируемый медикаментозно
Энцефалопатия	Нет	1-2 степени или корректируемая медикаментами	3-4 степени или некорректируемая медикаментами
Билирубин, мкмоль/л	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Альбумин, г/л	>35	28-35	<28
МНО (Протромбиновое время, сек)	<1,71 (<4)	1,7-2,3 (4-6)	>2,3 (>6)

Функциональный статус пациента, необходимый для расчета BCLC, определяется по шкале ECOG (Таблица 8) [1], имеется он-лайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/eastern-cooperative-oncology-group-ecog-performance-status>.

**Таблица 8. Функциональный статус пациента по шкале ECOG.**

Функциональный статус	Характеристика
<b>0</b>	Пациент полностью активен, в том же объеме, что и до болезни
<b>1</b>	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или офисную работу)
<b>2</b>	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но нетрудоспособен. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
<b>3</b>	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
<b>4</b>	Совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели

**Классификация (шкала) MELD** применяется у пациентов с ГЦК и ЦП для оценки прогноза заболевания (в том, числе, у пациентов с планируемой резекцией печени) (таблица 9). В контексте трансплантации печени наличие ГЦК является исключением, когда при соответствии Миланским критериям (один очаг ГЦК от 2 до 5 см или двумя-тремя очагами менее 3 см в диаметре при отсутствии сосудистой

инвазии или внепеченочных метастазов) шкале MELD автоматически присваивается оценка, равная 22 (28 в случае гипероксалурии), с увеличением на 10% каждые 3 месяца с момента постановки диагноза. Для расчета используется формула:  $MELD(i) = 0.957 \times \ln(Cr) + 0.378 \times \ln(\text{bilirubin}) + 1.120 \times \ln(INR) + 0.643$ , имеется он-лайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>.

**Таблица 9. Прогноз смертности (Шкала MELD).**

Значение MELD	Смертность
≤9	1,9%
10-19	6,0%
20-29	19,6%
30-39	52,6%
≥40	71,3%

**Классификация (шкала) ALBI (Albumin-Bilirubin Grade)** применяется для оценки выживаемости при ГЦК (таблица 10) [44]. Для расчета используется формула:  $ALBI = (\log_{10} \text{bilirubin } \mu\text{mol/L} \times 0.66) + (\text{albumin g/L} \times -0.085)$ , имеется он-лайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/albi-albumin-bilirubin-grade-hepatocellular-carcinoma-hcc>.

**Таблица 10. Прогноз выживаемости (Шкала ALBI).**

Значение ALBI	Степень	Средняя выживаемость, мес.
≤-2,60	1	18,5–85,6
>-2,60 – ≤-1,39	2	5,3-46,5
>-1,39	3	2,3–15.5

### **3. Методы, подходы диагностики, подходы медицинских вмешательств и диагностические процессы.**

**Диагностические критерии постановки диагноза:**

**- Жалобы и анамнез:**

Жалобы, связанные с фоновым заболеванием печени, включают:

- Слабость или утомляемость;
- Зуд;

- Увеличение живота;
- Кровотечения, мелену.

Жалобы, связанные с опухолью, включают:

- Потерю веса, лихорадку, вздутие живота, тошноту, потерю аппетита;
- Боль и дискомфорт в верхнем правом квадранте живота.

В анамнезе у пациентов с ГЦК следует выявлять этиологические факторы / предопухолевые состояния, а также факторы риска [8].

**Таблица 11. Предопухолевые заболевания и факторы риска развития ГЦК.**

Заболевания / Этиологические факторы	Группы / факторы риска
Хронический вирусный гепатит В, D, С	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Реципиенты крови, других тканей и органов</li> <li>• Дети, рожденные от матерей, инфицированных вирусами гепатита В, С, D</li> <li>• Медицинские работники</li> <li>• Контактные в очагах инфекции по гепатитам В, С, D</li> <li>• Лица, находящиеся в местах заключения</li> <li>• Пациенты, находящиеся на гемодиализе</li> <li>• Пациенты с онкологическими и онкогематологическими заболеваниями</li> <li>• Пациенты с туберкулезом</li> <li>• Лица, живущие с ВИЧ</li> <li>• Уязвимые группы (лица, употребляющие инъекционные наркотики; мужчины, имеющие секс с мужчинами, работники коммерческого секса)</li> </ul>
Алкогольная болезнь печени	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Потребление алкоголя выше пороговых доз (30 мл/сутки для мужчин и 20 мл/сутки для женщин)</li> </ul>
Неалкогольная (метаболически-ассоциированная) жировая болезнь печени	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пациенты с метаболическим синдромом, избыточным весом / ожирением, сахарным диабетом 2 типа</li> </ul>

Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, синдром перекреста)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генетическая предрасположенность / отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям</li> </ul>
Наследственные заболевания (наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, $\alpha$ -1-антитрипсиновая недостаточность, тирозинемия, болезни накопления гликогена 1 типа) Лекарственно-индуцированные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Генетическая предрасположенность / отягощенная наследственность</li> </ul>
повреждения печени Токсические воздействия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оральные контрацептивы</li> <li>• Половые стероиды</li> </ul>
факторов окружающей среды	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Курение</li> <li>• Афлатоксин</li> <li>• Винилхлорид</li> <li>• Соединения мышьяка</li> <li>• Полихлорированные бифенилы</li> <li>• Радиоактивные соединения</li> </ul>
Цирроз печени как таковой	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие этиологических факторов гепатита</li> <li>• Отягощенная наследственность по ГЦК</li> </ul>

### - Физикальное обследование

Специфические для ГЦК симптомы отсутствуют. В редких случаях визуально и физикально определяется объемное образование в правом подреберье. Обычно выявляются признаки ЦП, включая признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии, такие как [6, 7]:

- Гепатомегалия, спленомегалия;
- Желтуха;
- Асцит, периферические отеки;
- Порхающий тремор;
- Потеря мышечной массы;
- Признаки кровотечения;

- Когнитивные, неврологические нарушения, нарушения сознания;
- Для объективизации оценки используются бумажные психометрические тесты (тесты связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа), компьютеризированные психометрические тесты (задержки времени реакции, ингибиторного контроля, SCAN-тест, тест Струпа [Stroop test], доступного в виде приложения для смартфона) и нейрофизиологические тесты.

#### **- Лабораторные исследования:**

##### **Основные:**

- ОАК с подсчетом тромбоцитов. Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях) [5, 7];

- Биохимический профиль включает определение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина, калия, натрия), и некоторых специфических показателей, таких как, гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова). Активность АЛТ и АСТ, как правило, коррелирует с некровоспалительными изменениями в печени. Уровень билирубина может повышаться при внепеченочном и внутripеченочном холестазах, а также свидетельствовать об органной недостаточности на поздней стадии заболевания, в особенности при снижении уровня альбумина, увеличении МНО или ПВ и повышении концентрации креатинина и мочевины (при развитии почечной дисфункции) [5, 7];

- Серологические исследования (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV у всех пациентов; HBeAg, anti-HBe, anti-HDV у носителей HBsAg) и вирусологические (ПЦР: HBV ДНК, HCV РНК, HDV РНК) используются для установления этиологии фонового заболевания печени согласно соответствующим клиническим протоколам диагностики и лечения [6-9];

- Альфа-фетопротейн (АФП) - опухоеспецифический маркер, синтезируемый клетками ГЦК и в следовых количествах – здоровой печенью (нормальный уровень в плазме крови – до 20 нг/мл); рекомендуется определять пациентам с подозрением на ГЦК или установленным диагнозом ГЦК, получающим специализированную противоопухолевую терапию, или находящимся в процессе динамического наблюдения после лечения для оценки прогрессирования, прогноза заболевания и контроля эффективности лечения. Результат анализа на АФП считается

положительным при уровне >100 нг/мл или ежемесячном увеличении на 7 нг/мл в месяц по результатам 3 последовательных измерений. Уровень АФП может неспецифически повышаться при хронических заболеваниях печени, например, при острых и хронических вирусных гепатитах, некоторых других онкологических заболеваниях (гепатоидном раке желудка, герминогенных опухолях и т. д.), а также при беременности [10, 11].

- Коагулограмма (ПВ, МНО, фибриноген, АЧТВ).

#### **Дополнительные:**

- PIVKA-II - представляет собой аномальную форму протромбина, который экспрессируется в результате дефекта посттрансляционного карбоксилирования на фоне дефицита витамина К. Может быть использован для оценки не только риска развития ГЦК, но и прогноза рецидива после хирургического лечения [53,54].

- ОАМ, копрограмма.

На основании результатов клиничко-лабораторного исследования рекомендовано проводить динамическую объективную оценку функционального состояния печени (в том числе, для оценки противопоказаний к назначению / продолжению и токсичности противоопухолевой терапии) и прогноза выживаемости по шкале СТР. Прогноз выживаемости для пациентов с ГЦК может быть также оценен по шкале ALBI.

#### **Инструментальные исследования:**

Диагностика ГЦК основана на результатах лучевых методов исследования, и в отдельных случаях – результатах гистологического исследования.

#### **Основные:**

- Мультифазная МРТ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением позволяют выявить типичные для ГЦК признаки, такие как:

- диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление в поздней артериальной фазе и «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе при опухолях >1 см в диаметре;

- наличие псевдокапсулы в отсроченной (равновесной) фазе в опухолевых узлах >2 см в диаметре;

- рост опухоли менее чем за 6 мес. на 50 % или увеличение размеров опухоли не менее чем на 5 мм за 6 мес. [3, 7].

- МРТ органов брюшной полости рекомендуется выполнять с применением гепатоспецифического контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) для корректного стадирования опухолевого процесса перед началом лечения, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения (УД-А) [3, 35,

53, 54];

- КТ органов грудной клетки и сцинтиграфия используются с целью диагностики метастазов ГЦК:

- После установления диагноза ГЦК обязательны КТ органов грудной клетки и сцинтиграфия (в случае наличия у пациента костных болей), так как ГЦК обычно метастазирует в легкие, лимфоузлы брюшной полости, брюшину и кости;

- По меньшей мере 3-фазная КТ или МРТ используется для оценки распространения опухолевого процесса, обнаружения малигнизированных лимфоузлов и инвазии сосудов для определения возможности радикальной терапии;

- Увеличенные регионарные лимфоузлы не обязательно означают малигнизацию; они часто наблюдаются при вирусных гепатитах, первичном билиарном холангите, аутоиммунном гепатите и других фоновых заболеваниях печени [2, 3, 6].

### **Дополнительные:**

- УЗИ органов брюшной полости является скрининговым методом. ГЦК лоцируется в виде очагового образования печени (часто с гипоэхогенным «halo» ободком), эхоструктура которого может различаться в зависимости от размеров опухоли. ГЦК размером  $\leq 3$  см в диаметре чаще представлена хорошо отграниченным гипоэхогенным образованием; опухоли  $> 3$  см отличаются наличием стеатоза, кальцификации, некротических изменений, кровоизлияний и часто могут быть гиперэхогенными. УЗИ с ЦДК и энергетическая доплерография выявляют гипervasкулярность с кровотоком опухоли от периферии к центру. лучше выявляет сосудистый кровоток опухоли от периферии к центру. Ценность УЗИ заключается также в обеспечении контроля при выполнении прицельной биопсии очагов в печени [3, 7].

- УЗИ органов брюшной полости с контрастным усилением обладает преимуществом в выявлении гипervasкулярных узлов и может использоваться при дифференциальной диагностике очаговых образований печени. ГЦК характеризуется интенсивным пиком усиления эхо-сигнала в артериальную фазу, околоопухолевым и внутриопухолевым хаотическим скоплением атипичных сосудов (обусловленных неоангиогенезом), а также наличием питающих сосудов [3, 7].

- ПЭТ-сканирование ФДГ не рекомендуется для ранней диагностики ГЦК из-за высокой вероятности ложноотрицательных результатов (УД-С). Может быть рассмотрена для выявления внепеченочных метастазов (с холином, ФДГ) [36].

### **Прицельная биопсия печени [2, 3, 6]**

- У пациентов с установленным ЦП и типичными результатами

контрастирования очагового образования печени при лучевой визуализации (МРТ или КТ с внутривенным контрастным усилением) диагноз ГЦК может быть выставлен без морфологического подтверждения;

- У пациентов с установленным ЦП с нетипичными для ГЦК результатами лучевой визуализации (МРТ или КТ с внутривенным контрастным усилением), в особенности, при поражениях диаметром менее 2 см, когда диагностическая значимость лучевых методов исследования снижается, для постановки диагноза ГЦК показана прицельная биопсия узловых образований печени;

- У пациентов без ЦП лучевая диагностика сама по себе не считается достаточной, и для постановки диагноза ГЦК требуется морфологическое подтверждение;

- В случаях, когда установление или исключение ЦП затруднительно, диагностические подходы соответствуют таковым для пациентов без ЦП (т.е. морфологическая верификация обязательна);

- Толсто- и тонкоигольная биопсия печени имеют свои преимущества и недостатки. Толстоигольная биопсия более информативна и позволяет сохранить образец ткани в парафине для дальнейших иммуногистохимических и гистологических обследований, и, кроме того, имеет более высокую чувствительность (ложноотрицательные результаты встречаются реже). Тонкоигольная биопсия менее инвазивна и реже приводит к осложнениям, особенно при расположении патологического очага в глубине органа и вблизи крупных сосудов;

- Диагностическая значимость прицельной биопсии во многом зависит от опыта и квалификации проводившего ее врача, а также морфолога; в любом случае, отрицательный результат биопсии не гарантирует отсутствия ГЦК, особенно при небольших размерах патологического очага. Пациенты с отрицательным, либо неокончательным гистологическим результатом, должны находиться под тщательным наблюдением с проведением повторных лабораторных и инструментальных обследований, включая повторную биопсию, особенно в случае роста очага.

## **Скрининг ГЦК**

Скрининг ГЦК проводится исходя из следующих принципов [3]:

- Скринингу подлежат конкретные целевые группы с повышенными рисками развития ГЦК, к которым относятся [3]:

- Пациенты с ЦП класса А и В по СТР (УД-А);
- Пациенты с ЦП класса С по СТР, находящиеся в листе ожидания трансплантации печени (УД-С);

- Пациенты без ЦП с ХГВ со средним или высоким риском ГЦК (согласно классам по PAGE-B 10-17 и  $\geq 18$  баллов соответственно) (УД-С);
- Риск ГЦК при ХГВ может быть рассчитан по шкале REACH-B, включающую пол, возраст, АЛТ, HBeAg, [HBV DNA], имеется онлайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/reach-b-score-hepatocellular-carcinoma-hcc#evidence>;
- Пациенты без ЦП, но с выраженным фиброзом F3 согласно индивидуальной оценке риска (УД-С);
- Роль скрининга пациентов с НАЖБП без ЦП неясна (УД-С);
- Пациентам с ХГВ, не получающим терапию по поводу ХГВ, и имеющим низкий риск ГЦК, целесообразно проходить скрининг ГЦК, по крайней мере, ежегодно (УД-С).

- Скрининг ГЦК проводится каждые 6 месяцев квалифицированным специалистом и включает УЗИ органов брюшной полости (В)  $\pm$  АФП;

- АФП, АФП-L3 и дезгаммакарбокситромбин (DCP) не обладают высокой специфичностью и являются субоптимальными с точки зрения экономической эффективности для рутинного наблюдения и раннего выявления ГЦК (УД-А).

- У пациентов с высоким риском развития ГЦК с узлами  $< 1$  см, которые были обнаружены на УЗИ, скрининг нужно проводить с интервалами  $\leq 4$ -месяцев в первый год; при отсутствии увеличения размеров и количества узлов, дальнейший скрининг может проводиться с обычным 6-месячным интервалом.

### **Рекомендации по диагностики ГЦК:**

- Диагноз ГЦК у пациентов с ЦП основываться на неинвазивных критериях (результатах лучевой диагностики) и/или гистологии (УД-А);

- Неинвазивные диагностика ГЦК может быть использована только у пациентов с ЦП и узлом (узлами)  $\geq 1$  см и основывается на результатах мультифазной МРТ или КТ с динамическим контрастным усилением (УД-А) или УЗИ с контрастным усилением (УД-В); из-за более высокой чувствительности и возможности полного обзора печени МРТ или КТ следует использовать в первую очередь (УД-В);

- Лучевая диагностика основана на выявлении признаков ГЦК, которые различаются в зависимости от метода визуализации и используемого контрастного вещества (типично интенсивное контрастирование в артериальную фазу с последующим значительным либо полным вымыванием контрастного вещества в позднюю венозную фазу);

- В лучевой диагностике / дифференциальной диагностике ГЦК может использоваться рентгенологическая классификация LI-RADS [7, 17]. В

рандомизированных исследованиях доказано, что категория LI-RADS 4–5 имеет высокую специфичность (95–100 %) для пациентов группы высокого риска ГЦК с узлом размером >10 мм [18, 19];

- У пациентов без ЦП диагноз ГЦК должен быть подтвержден гистологически (УД-В);

- Патоморфологическая диагностика ГЦК должна быть основана на рекомендациях Международного Консенсуса [15,16] с применением необходимых гистологических и иммуногистологических анализов (УД-А).

### **Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, мочева́я кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфотаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Серологические исследования (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV у всех пациентов; HBeAg, anti-HBe, anti-HDV у носителей HBsAg) и вирусологические (ПЦР: HBV ДНК, HCV РНК, HDV РНК) используются для установления этиологии фонового заболевания печени согласно соответствующим клиническим протоколам диагностики и лечения [6-9];
8. Альфа-фетопро́теин (АФП) - опухолеспецифический маркер, синтезируемый клетками ГЦК и в следовых количествах – здоровой печенью (нормальный уровень в плазме крови – до 20 нг/мл);
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;
11. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
12. Мультифазная МРТ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением;
13. МРТ органов брюшной полости рекомендуется выполнять с применением гепатоспецифического контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) для

корректного стадирования опухолевого процесса перед началом лечения, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения (УД-А) [3, 35, 53, 54];

- 14.КТ органов грудной клетки и сцинтиграфия используются с целью диагностики метастазов ГЦК:
- 15.Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечных л/узлов, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
- 16.Прицельная биопсия печени [2, 3, 6]
- 17.Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
- 18.Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
- 19.Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
- 20.Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- 21.ЭКГ;
- 22.ЭхоКГ;

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на COVID-19;
3. Определение КЩС и газов крови;
4. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
5. Стандартное цитогенетическое исследование;
6. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
7. ProBNP;
8. Прокальцитонин;
9. Антитромбин III, Д-димер;
- 10.Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;
- 11.ИФТ периферической крови;
- 12.Стандартное –цитогенетическое исследование;
- 13.Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклоблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);

14. Спирография;
15. Рентгенография придаточных пазух носа;
16. Ортопантограмма;
17. КТ головы, шеи с контрастированием;
18. Колоноскопия;
19. УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
20. МРТ-головного мозга;
21. Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
22. Холтеровское – мониторирование ЭКГ;
23. ПЭТ/КТ всего тела\*\*;

\* В случае если не было проведено ранее;

\*\* В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

#### **Показания для консультации специалистов:**

- **консультация кардиолога** (пациентам 50 лет и старше, так же пациенты моложе 50 лет при наличии сопутствующей патологии ССС);
- **консультация гинеколога** (при наличии симптомов объемного образования органов малого таза, для исключения семейных форм рака, сочетанных ЗНО);
- **консультация врача акушера-гинеколога/репродуктолога** до начала лечения по поводу рак печени для обсуждения возможных вариантов вспомогательных репродуктивных технологий при желании пациента в будущем иметь детей, а также с целью предотвращения нежелательной беременности пациентов детородного возраста о необходимости использовать надежные средства контрацепции в период противоопухолевой лекарственной терапии и в ближайшее время и после нее [5];
- **консультация невропатолога** (при сосудистых мозговых нарушениях, в том числе инсультах, травмах головного мозга, эпилепсии, миастении, нейроинфекционных заболеваниях, а также во всех случаях потери сознания);
- **консультация эндокринолога** (при наличии сопутствующей патологии эндокринных органов);
- **консультация сосудистого хирурга** (при наличии варикозной болезни, врожденных/приобретенных патологий сосудов);
- **консультация пульмонолога** (при наличии остаточной патологий со стороны паренхимы легких, после перенесенного воспалительного процесса

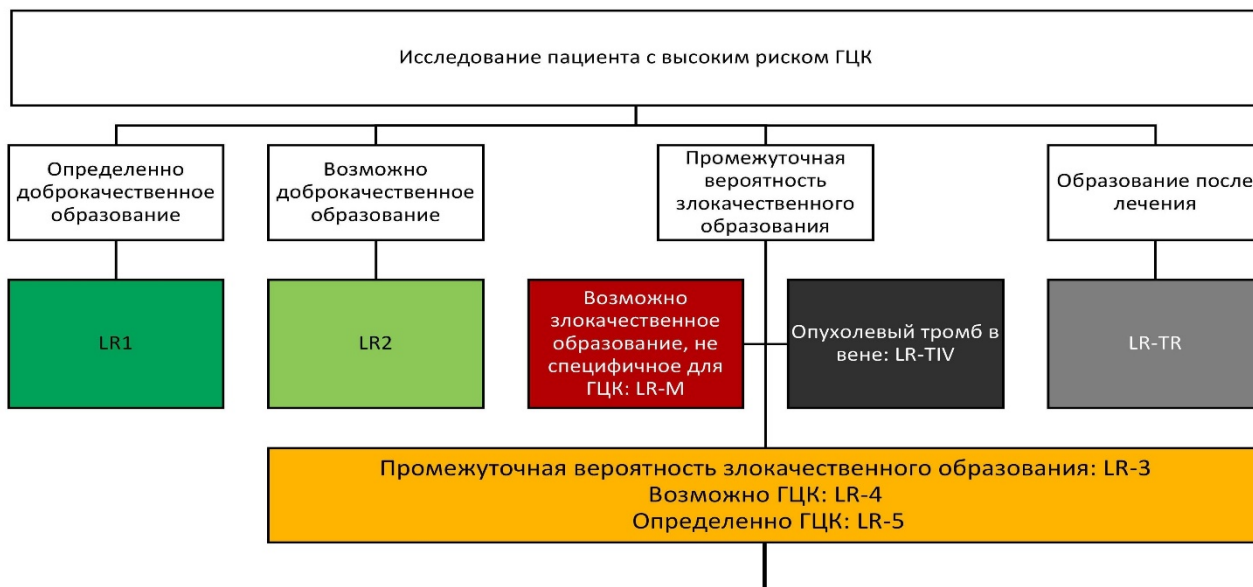
бактериального/вирусного/неясного генеза).

- **консультация других специалистов по поводу наличия сопутствующих патологий:** гинеколога (острые и хронические заболевания женских половых органов), фтизиатра (туберкулез в анамнезе), инфекционист (хронический гепатиты) и др.
- **консультация нефролога** (при наличии сопутствующей патологии со стороны почек, гиперазотемия).
- **консультация фтизиатра** – при подозрении на туберкулез легкого и наличии периферических образований.

#### **Диагностический алгоритм.**

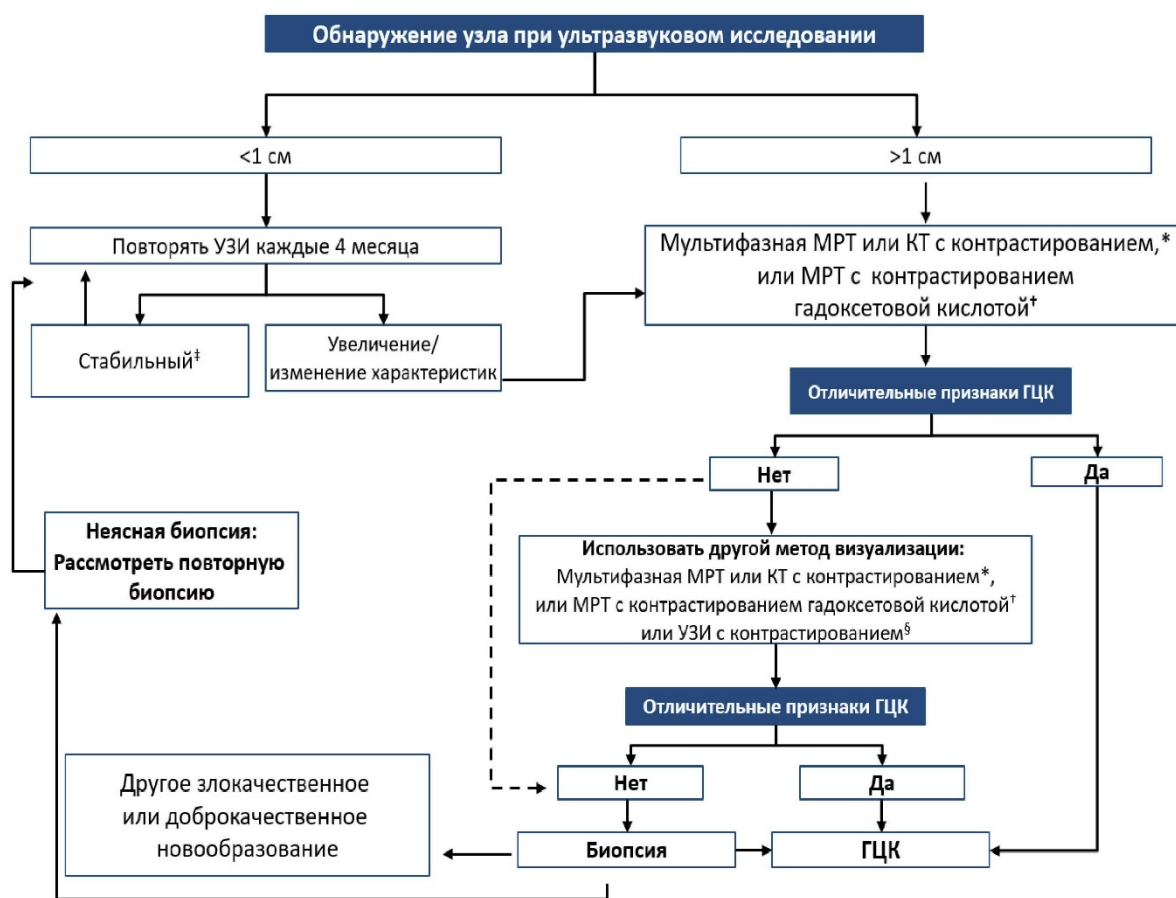
Алгоритм лучевой диагностики ГЦК в соответствии с классификацией LI-RADS представлен на схеме 1 [46]. Алгоритм диагностики и повторных обследований пациентов с циррозом и объемным образованием печени представлен на схеме 1 и схеме 2.

# Схема 1. Алгоритм лучевой диагностики ГЦК в соответствии с классификацией LI-RADS



Усиление в артериальную фазу		Отсутствует		Имеется (за исключением ободка)		
		<20 мм	≥20 мм	<10 мм	10-19 мм	≥20 мм
Размер опухоли						
Дополнительные признаки: - Капсула с контрастным усилением; - Вымывание контраста в венозную / отсроченную фазу; - Рост опухоли (≥50 % за 6 мес.)	Нет	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	1	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4/ LR-5	LR-5
	≥2	LR-3	LR-3	LR-3	LR-5	LR-5

**Схема 2: Алгоритм диагностики и повторных обследований пациентов с циррозом и объемным образованием печени.**



\* Использование внеклеточных контрастных агентов МРТ;

† Диагностический критерии - контрастирование в артериальную фазу и вымывание в портальную венозную фазу;

‡ Пациентов с узлами <1 см, стабильными в течение 12 месяцев (3 контроля каждые 4 месяца) можно перевести в группу регулярного скрининга каждые 6 месяцев;

§ Диагностические критерии - накопление контраста в артериальную фазу и вымывание после 60 секунд

## Дифференциальный диагноз ГЦР и обоснование дополнительных исследований

Объекты диф. диагностики	Фоновые заболевания /Факторы риска	УЗИ, УЗДГ	3 (4)-фазная КТ	3 (4)-фазная МРТ
ГЦР	Цирроз печени (чаще), хронический гепатит (реже)	Гипо- или гиперэхогенное образование, иногда с хало- ободком, чаще гиперваскулярное с повышенным объемом кровотока и расширением спектра при УЗДГ	Гиперваскулярное образование, часто гетерогенное, с неровным контуром, накоплением контраста в артериальной фазе и феноменом вымывания в венозной фазе	При низкодифференцированном ГЦК: гипоинтенсивный сигнал на T1- и гиперинтенсивный - на T2-взвешенных изображениях; при высокодифференцированной ГЦК: гиперинтенсивный сигнал на T1- и изоинтенсивный - на T2-взвешенных изображениях. Гиперваскулярное образование, часто гетерогенное, с неровным контуром, накоплением контраста в артериальной фазе и феноменом вымывания в венозной фазе
Диспластический узел	ЦП	Чаще гипоэхогенное образование, диаметром в пределах 1 см	Фазный характер накопления и вымывания контраста, характерный для	Гиперинтенсивное образование на T1-и изо- или гипоинтенсивное образование на T2-взвешенном изображении. Фазный характер

			ГЦК, не прослеживается	накопления и вымывания контраста, характерный для ГЦК, не прослеживается
Холангиокарцинома	Первичный склерозирующий холангит	Расширение желчных протоков (при вовлечении крупных желчных протоков)	Низкоплотное образование с отсроченным накоплением контраста	Гипоинтенсивное образование на T1- и гиперинтенсивное - на T2-взвешенных изображениях с накоплением контраста в позднюю венозную фазу. МР- холангионграфия может помочь в диагностике
Отдаленный метастаз	Злокачественные образования внепеченочной локализации	Гипо- или гиперэхогенное образование со сниженным индексом и объемом кровотока при УЗДГ, иногда наличие кистозного компонента	Гипер- или гиповаскулярные, или кистозные образования; накопление контраста по контуру образования (корона- эффект) (SS 49%-74%)	Образование низкой интенсивности на T1- и высокой интенсивности – на T2-взвешенных изображениях; накопление контраста по контуру образования
Гемангиома	Отсутствуют	Гиперэхогенное образование (на фоне стеатоза может выглядеть гипоэхогенным), с четким контуром (при больших размерах – гетерогенное),	Образование, накапливающее контраст в артериальную фазу от периферии к центру, с сохранением контраста в	Гиперинтенсивное образование на T2 и гипоинтенсивное – на T1-взвешенных изображениях, с периферическим / центрипетальным контрастированием в артериальной фазе и

		повышенной звукопроводимостью, переменным кровотоком, отсутствием спектрального расширения	последующие фазы	последующей задержкой контраста
Фокальная аденоидная гиперплазия	Отсутствуют (врожденная аномалия)	Гомогенное гипо-, гиперэхогенное образование с центральной гиперэхогенной зоной, с усиленным кровотоком и расширением спектра при УЗДГ	Образование с гомогенным контрастированием в артериальную фазу и центральным рубцом низкой плотности, накапливающим контраст в равновесную фазу	Гипо- или изоинтенсивное образование на T1-взвешенных изображениях, накапливающее контраст в артериальную фазу, с центральным рубцом, гиперинтенсивным на T2-взвешенных изображениях, накапливающим контраст в венозную фазу
Аденома	Женский пол, репродуктивный возраст, прием гормональных контрацептивов	Гетерогенное образование с анэхогенным центром, иногда гиперэхогенное (в случае кровоизлияния), с различными характеристиками кровотока при УЗДГ	Чаще гомогенное, реже гетерогенное образование с отсроченным периферическим накоплением контраста	Наличие капсулы, гиперинтенсивность на T1-взвешенных изображениях

## **4. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:**

### **План лечения ГЦК**

План лечения ГЦК обсуждается мультидисциплинарной группой на базе специализированных центров и должен учитывать [3,36]:

- Распространенность опухолевого процесса;
- Функциональные резервы печени;
- Объективное состояние пациента;
- Этиологию;
- Наличие и класс ЦП;
- Прогноз основного и фонового заболеваний печени;
- Сопутствующую патологию;
- Пожелания пациента.

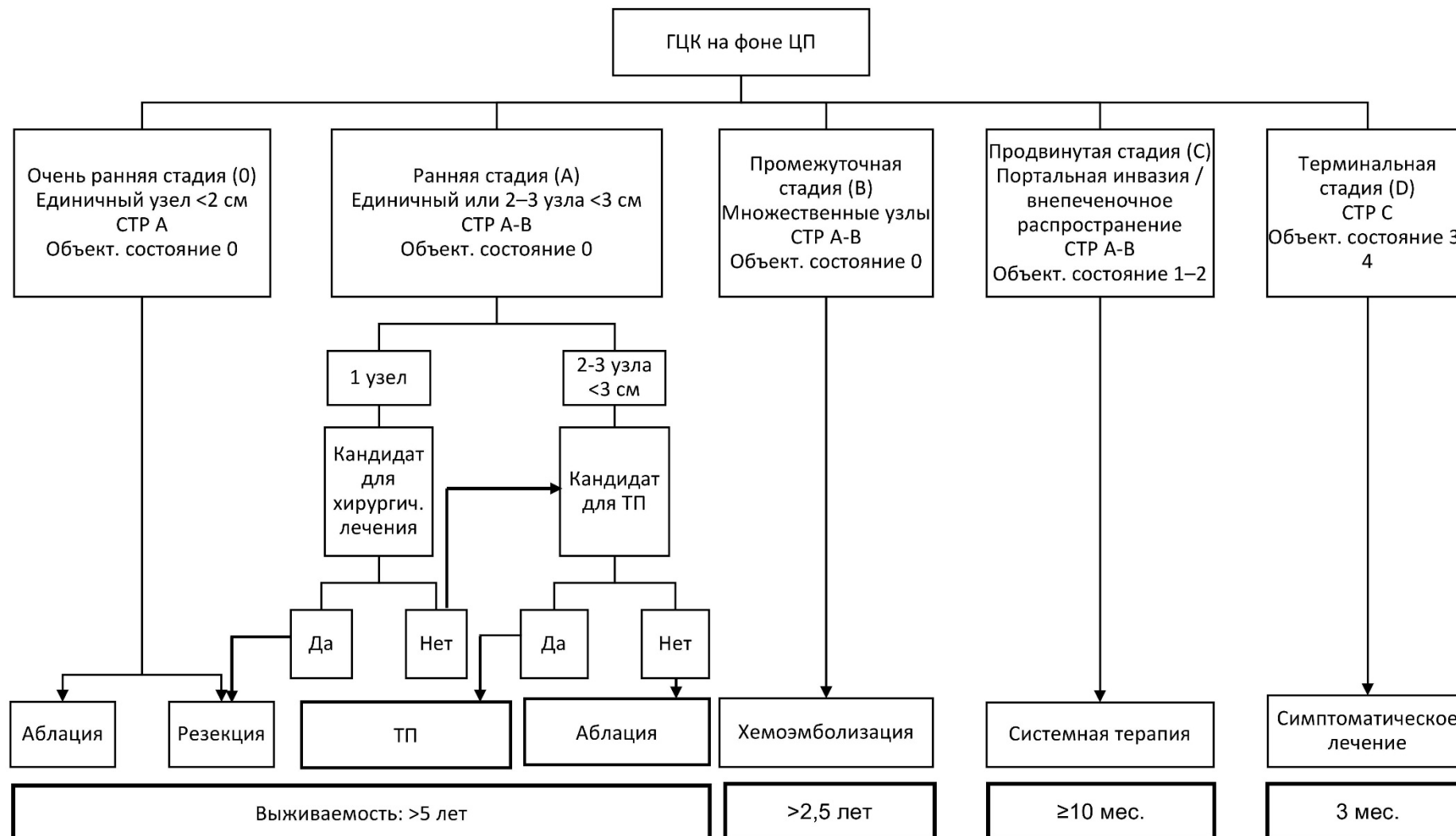
### **Методы и алгоритм лечения ГЦК**

В лечении ГЦК применяются следующие методы:

- Хирургическое лечение:
  - Резекции печени;
  - Трансплантация печени (ТП).
- Локальная деструкция опухоли:
  - Термическая деструкция (радиочастотная, микроволновая, крио-абляция);
  - Инъекции этанола;
  - Стереотаксическая лучевая терапия.
- Регионарная терапия:
  - Трансартериальная химиоэмболизация;
  - Трансартериальная радиоэмболизация.
- Системная лекарственная терапия;
- Лучевая терапия;
- Лечение фонового заболевания печени;
- Паллиативное (симптоматическое) лечение.

Алгоритм выбора лечения ГЦК (EASL-EORTIC, 2018) зависит от стадии по BCLC.

**Схема 3. Модифицированная Барселонская система стадирования и лечения ГЦК (BCLC)**



## **Немедикаментозное лечение:**

**Рекомендации по немедикаментозному лечению** включают [5, 51]:

- Минимизацию факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализацию веса тела и т.д.);
- Недопущение гиподинамии с прогрессирующим увеличением физической активности с учетом статуса заболевания и функциональных возможностей
- Дозированные физические нагрузки, в том числе, рекомендуемые пациентам с классом тяжести ЦП А-В по СТР;
- Охранительный режим с ограничением физических нагрузок у пациентов с классом тяжести ЦП С по СТР и высоким риском кровотечений.

**Рекомендации по питанию**, в целом, соответствуют таковым при ЦП [51].

- Запрещается потребление алкоголя;
- Калораж пищи должен определяться из расчета не менее 35 ккал/кг/день, при этом учитывается фактический вес больного, с коррекцией в случае наличия асцита;
- У пациентов с ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), страдающих ЦП, для достижения целевой потери веса (>5-10%) целесообразна гипокалорийная диета (с дефицитом 500-800 ккал/сутки);
- При составлении рациона целесообразно учитывать предпочтения пациента;
- Минимальное потребление белка, необходимое для поддержания баланса азота при ЦП, составляет 1,2–1,5 г/кг веса тела в сутки;
- Не допускается сокращение потребления белка, за исключением непосредственно эпизодов тяжелой ПЭ, особенно при наличии портосистемных шунтов;
- Растительный белок переносится лучше животного; целесообразна комбинация растительных белков (фасоль, горох и т.д.), молочных продуктов, птицы, рыбы, длинноцепочных аминокислот;
- Поощряется употребление овощей и фруктов; если при этом возникает вздутие живота, то необходимо провести коррекцию рациона;
- Поощряется потребление черного кофе до 2-3 чашек в сутки (при удовлетворительной переносимости);
- У пациентов с асцитом требуется ограничение потребления натрия (в пределах

80 ммоль в день, что соответствует 2 г натрия и 5 г соли, добавляемой ежедневно к рациону); поскольку это может привести к потере аппетита и снижению потребления калорий и белка, необходимо принять меры по улучшению органолептических свойств пищи; может потребоваться некоторое время для привыкания к такой диете;

- Предпочтительно дробное питание с сокращением промежутков между приемами пищи; целесообразно 3 основных приема пищи (завтрак, обед и ужин) и 3 перекуса (второй завтрак, полдник и поздний ужин);
- Необходим достаточный общий объем потребляемой жидкости (до 2–3 литров в сутки), за исключением случаев дилуционной гипонатриемии у пациентов с асцитом;
- Саплементация минералами (селен, цинк) и витаминами (К, D) показана при их клинически или лабораторно подтвержденном дефиците; в частности при уровне 25-гидроксивитамина D <20 нг/мл показан его пероральный прием до достижения уровня >30 нг/мл;
- Для восполнения выраженного дефицита белка, а также макро- и микронутриентов, в особенности у пациентов с ПЭ, могут назначаться специализированные жидкие стерильные готовые к использованию энтеральные питательные смеси, содержащие аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ) (Растворы аминокислот, применяемые при печеночной недостаточности, в качестве добавки к пище от 50 до 200 г/сутки внутрь);
- В случаях выраженного истощения и/или невозможности энтерального питания показано парентеральное питание из расчета 35-40 ккал/кг идеальной массы тела/сутки, с включением аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ) и лейцина (специализированные растворы аминокислот применяемые при печеночной недостаточности);
- Требуется соблюдение рекомендаций по питанию, специфичных для конкретной этиологии ЦП (например, исключение легкоусваиваемых углеводов при СД или инсулинорезистентности, исключение продуктов, содержащих медь при болезни Вильсона-Коновалова и т.д.).

**Первичная профилактика ГЦК** включает [20-25]:

- Вакцинацию против гепатита В;
- Достоверно снижает риски HBV-ассоциированной ГЦК;
- Изменения социальной / культурной / медицинской практики (снижение потребления / вреда инъекционных наркотиков, профилактику заболеваний,

передаваемых половым путем, эффективный скрининг препаратов крови);

- В целях снижения рисков вирусных гепатитов В, С, D;
- Модификацию образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки, снижение потребления алкоголя);
- В целях снижения риска жировой болезни печени;
- Снижение риска контакта с канцерогенами (афлатоксин, табак) путем совершенствования законодательства, контроля, информационного обеспечения.

**Вторичная профилактика ГЦК** включает этиотропную и базисную патогенетическую терапию фонового гепатита согласно соответствующим клиническим рекомендациям [9, 10, 13, 26-34]:

- Противовирусную терапию хронического гепатита В, С, D;
- Модификацию образа жизни и таргетную терапию компонентов метаболического синдрома при метаболически-ассоциированной (неалкогольной) жировой болезни печени;
- Абстиненцию при алкогольном стеатогепатите;
- Иммуносупрессивную терапию аутоиммунного гепатита;
- Антихолестатическую терапию первичного билиарного холангита;
- Антикомлексоновую терапию при болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматозе и пр.

**Третичная профилактика ГЦК** включает:

- Регулярное динамическое наблюдение с использованием КТ или МРТ с внутривенным контрастным усилением,
- Меры по предотвращению рецидива ГЦК, в том числе с помощью противоопухолевой терапии и этиотропной терапии фонового заболевания печени.

**Медикаментозное лечение:**

**Системная терапия ГЦК** показана пациентам с распространенным опухолевым процессом (стадия С по BCCLC) в целях улучшения выживаемости и контроля роста опухоли при:

- Наличии объективных признаков опухолевого процесса и

удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1);

- Сохранной функции печени (СТР А или В, 5–7 баллов);
- Невозможности применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, (химио-)эмболизации);
- Внутривенной локализации ГЦК (в качестве «терапии ожидания» ТП) [2, 3, 6].

Во время системной терапии необходим тщательный мониторинг функции печени, проведение активной профилактики и коррекция осложнений ЦП.

**Таблица 12. Режимы 1 линии системной терапии ГЦК**

Группа	Препарат	Режим	Рекомендации	УД
Мультикиназный ингибитор (МКИ), ингибитор протеинкиназы	Сорафениб	400 мг внутрь 2 раза в сутки длительно (400 мг внутрь 1 раз в сутки при ЦП с классом тяжести СТР В7)	Стандартная терапия 1 линии у пациентов с ЦП СТР А-СТР В7. Возможно назначение на стадии ВCLC-В при прогрессировании или противопоказаниях к локо-регионарной терапии	А
МКИ, ингибитор протеинкиназы	Ленватиниб	8 мг внутрь (при массе тела < 60 кг) 1 раз в сутки длительно 12 мг внутрь (при массе тела ≥ 60 кг) 1 раз в сутки длительно	Имеет сопоставимую эффективность с сорафенибом и показан для терапии пациентов с ЦП СТР А. Возможно назначение на стадии ВCLC-В при прогрессировании или противопоказаниях к локорегионарной терапии.	А
Моноклональное антитело к PD-1 + Моноклональное антитело к VEGF	Атезолизумаб + Бевацизумаб	Атезолизумаб 1200 мг в/в + Бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. длительно	Данная комбинация продемонстрировала достоверное увеличение беспрогрессивной и общей выживаемости в сравнении с сорафенибом	А
Моноклональное антитело к PD-1	Ниволумаб*	240 мг в/в 1 раз в 2 нед. длительно (или 480 мг 1 раз в 4 нед.)	Вариант выбора 1 линии терапии при нарушенной функции печени (СТР В 7–8) и / или при противопоказаниях к МКИ	С

\*<sup>1</sup>В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

**Таблица 13. Режимы 2 линии системной терапии ГЦК.**

Группа	Препарат	Режим	Рекомендации	УД
МКИ, ингибитор протеинкиназы	Регорафениб	160 мг внутрь 1 раз в сутки; в течение 3 нед., с интервалом каждые 4 нед.	Рекомендован при прогрессировании на сорафенибе (при условии переносимости сорафениба в дозе $\geq 400$ мг/сут.), общем состоянии ECOG 0–1 и компенсированной функцией печени (СТР А). Назначение регорафениба возможно через 1–2 нед. после окончания сорафениба	А
МКИ, ингибитор протеинкиназы	Кабозантиниб	60 мг внутрь 1 раз в сутки длительно	Рекомендован пациентам с общим состоянием ECOG 0–1 и компенсированной функцией печени (СТР А). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению	А
Моноклональное антитело к VEGFR 2	Рамуцирумаб	10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.	Рекомендован пациентам с уровнем АФП $\geq 400$ нг / мл. при прогрессировании на сорафенибе или его непереносимости с общим состоянием ECOG 0–1 и компенсированной функцией печени (СТР А)	А
Моноклональное антитело к PD-1	Ниволумаб*	240 мг в/в 1 раз в 2 нед. длительно (или 480 мг 1 раз в 4 нед.)	Рекомендован в качестве 2 и последующих линий при СТР В7-8 и / или противопоказаниях к МКИ и рамуцирумабу. Нет данных о негативном влиянии на течение ЦП. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низка, хотя в случаях HBsAg+ необходима одновременная противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов	С
Моноклональное антитело к PD-1 +	Ниволумаб <sup>1</sup> +	Ниволумаб <sup>1</sup> 1 мг/кг в/в + Ипилиумаб 3 мг/ кг в/в 1 раз в 3 нед. - 4	Рекомендован в качестве 2-й и 3-й линий терапии при непереносимости или противопоказаниях к МКК	С

Моноклональное антитело к CTLA-4	Ипилимумаб*	курса; далее через 6 нед.: Ниволумаб 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. (или 480 мг в/в 1 раз в 4 нед.) длительно		
Моноклональное антитело к PD-1	Пембролизумаб	200 мг в/в 1 раз в 3 нед. длительно	Рекомендован в качестве 2 и 3 линий терапии при непереносимости или противопоказаниях к МКК	С

\*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС;

**Лечение фонового заболевания печени** включает этиотропную или базисную патогенетическую терапию гепатита, а также осложнений ЦП согласно соответствующим клиническим рекомендациям [5, 51].

**Симптоматическое лечение** проводится согласно следующим рекомендациям [3]:

При ГЦК на фоне ЦП (УД-С):

- Для купирования умеренной боли может использоваться Парацетамол  $\leq 3$  г в сутки;
- Применение нестероидных противовоспалительных средств следует избегать;
- Для купирования боли средней или сильной интенсивности могут использоваться опиоидные анальгетики (возможны запоры);
- При костных метастазах с болевым синдромом или высоким риском вторичных спонтанных переломов возможно применение паллиативной лучевой терапии (УД-С);
- Применение психотропных препаратов (в частности, бензодиазепинов) для лечения психологического стресса у пациентов с декомпенсированным ЦП ассоциировано с повышенным риском обмороков, травм и изменением психического состояния (УД-С);
- Психологическая поддержка рекомендуется пациентам в соответствии с их статусом (УД-С).

**Таблица 14. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).**

Лекарственная группа / Код АТХ	МНН	Способ применения*	УД
Ингибитор протеинкиназы L01XE05	Сорафениб	400-800 мг в сутки внутри	А
Ингибитор протеинкиназы L01XE28	Ленватиниб	8-12 мг в сутки внутри	А
Моноклональное антитело к PD-1 L01XC32	Атезолизумаб +	1200 мг в сутки в/в +	А
Моноклональное антитело к VEGF L01XC07	Бевацизумаб	15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед	

Ингибитор протеинкиназы L01XE21	Регорафениб	160 мг внутрь 1 раз в А сутки; в течение 3 нед., с интервалом каждые 4 нед.	А
Ингибитор протеинкиназы L01XE26	Кабозантиниб	60 мг внутрь 1 раз в сутки длительно	А
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786">https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786</a>		

**Таблица 15. Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):**

Лекарственная группа / Код АТХ	МНН	Способ применения*	УД
Моноклональное антитело к PD-1 L01XC17	Ниволумаб*	240 мг в/в 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед.)	С
Моноклональное антитело к CTLA-4 L01XC11	Ипилимумаб*	Ипилимумаб 3 мг/ кг в/в 1 С раз в 3 нед.	С
Моноклональное антитело к PD-1 L01XC18	Пембролизумаб	200 мг в/в 1 раз в 3 нед.	С
Моноклональное антитело к VEGFR 2 L01XC21	Рамуцирумаб	10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.	А
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786">https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786</a>		

\*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

**Хирургическое лечение:** нет.

## Дальнейшее диспансерное наблюдение пациентов с ГЦК

Категория	Исследование	Периодичность
Пациенты после завершения радикального лечения	• АФП (в особенности, если исходный уровень был повышен)	Каждые 3–4 мес. в первые 2 года, далее 1 раз в 6 мес.
	• УЗИ органов брюшной полости	Каждые 3–4 мес
	• Мультифазная КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	Каждые 3–6 мес.
	• Рентгенография или КТ органов грудной клетки	Каждые 12 мес.
Пациенты, проходящие противоопухолевое лечение (для раннего выявления прогрессирования заболевания)	• АФП	Каждые 3–4 мес.
	• УЗИ органов брюшной полости	Каждые 2–3 мес
	• Мультифазная КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	Каждые 3–4 мес.
	• Рентгенография или КТ органов грудной клетки	Каждые 6 мес.
	• Сцинтиграфия костей всего тела	По показаниям
	• ЭГДС	По показаниям
Все пациенты с ГЦК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОАК с подсчетом тромбоцитов</li> <li>• Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, альбумин, креатинин, мочевины, глюкоза, калий, натрий), МНО</li> </ul>	Каждые 3 мес.; по достижении ремиссии ГЦК при компенсированном заболевании печени (СТР А) - не реже, чем каждые 6 мес.
Пациенты с ГЦК в зависимости от этиологии фонового заболевания печени	• Серологический и вирусологический статус (HBsAg, anti-HDV, anti-HCV, HBV ДНК, HDV РНК, HCV РНК) у пациентов с хроническим гепатитом /ЦП В±D, С	Согласно соответствующим клиническим рекомендациям
	• Глюкоза, инсулин, Hb A1c, липидограмма при НАСГ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом / ЦП	
	• Уровень церулоплазмينا, меди в крови и суточной моче, выраженность кольца Кайзера-Флейшера у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уровень ферритина, ОЖСС, насыщение сывороточного трансферрина у пациентов с гемохроматозом</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Белковые фракции (гамма-глобулины), IgG при АИГ у пациентов с аутоиммунным гепатитом / ЦП холангитом</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Щелочная фосфатаза, ГГТП, IgM у пациентов с первичным билиарным холангитом</li> </ul>	
Пациенты с ГЦК отдельными осложнениями ЦП	<ul style="list-style-type: none"> <li>УЗДГ сосудов печени и селезенки (на предмет тромбоза воротной и печеночных вен)</li> <li>УЗИ плевральных полостей (рентгенография органов грудной клетки) для оценки / мониторинга печеночного гидроторакса</li> <li>Психометрические, нейрофизиологические тесты для оценки / мониторинга печеночной энцефалопатии</li> <li>ЭКГ, ЭхоКГ для оценки / мониторинга портопьюльмональной гипертензии, цирротической кардиомиопатии</li> <li>Оценка по шкалам SARC-F и EWGSOP2 для оценки / мониторинга саркопении</li> <li>25-гидроксивитамин D, ионизированный кальций для оценки / мониторинга минерального обмена</li> </ul>	Не реже, чем каждые 6 мес. при ЦП СТР А и каждые 3 мес. – при ЦП СТР В, С
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭГДС (скрининг / мониторинг варикозного расширения вен пищевода, желудка)</li> </ul>	Ежегодно при компенсированном ЦП (СТР А) с показателями непрямой эластографии >20 кПа и количеством тромбоцитов <150/мкл, при декомпенсированном ЦП, а также у всех пациентов с ранее выявленным варикозным расширением
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для оценки / мониторинга остеопороза</li> </ul>	Каждые 12 месяцев
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Иные исследования по показаниям</li> </ul>	Согласно соответствующим клиническим рекомендациям

## Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пяти летняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

**Оценка ответа на противоопухолевую терапию ГЦК** проводится исходя из следующих рекомендаций:

- Для оценки эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с ГЦК необходимо проводить мультифазную КТ или МРТ (с контрастным усилением) каждые 2–3 мес. с использованием критериев RECIST 1.1 и/или mRECIST (при ЦП);
- Оценку ответа на локорегионарную терапию следует использовать критерии mRECIST (УД-В) (таблица 16);
- Для оценки ответа на системную терапию рекомендованы как критерии RECIST, так и 1.1 mRECIST (УД-В) (таблица 16);
- Для оценки ответа после резекции, локорегиональной или системной терапии рекомендуются многофазная КТ или МРТ с контрастным усилением (УД-В);
- Определение АФП в динамике целесообразно пациентам с его исходно высоким уровнем; самостоятельного клинического значения данный показатель не имеет (УД-С).

**Таблица 16. Критерии RECIST 1.1 и mRECIST [41]**

	<b>RECIST 1.1</b>	<b>mRECIST</b>
Полный ответ (ПО)	Исчезновение всех целевых образований	Исчезновение любого внутриопухолевого артериального усиления во всех целевых образованиях
Частичный ответ (ЧО)	Уменьшение суммы диаметров целевых образований $\geq 30\%$	Уменьшение суммы диаметров целевых образований с внутриопухолевым артериальным усилением $\geq 30\%$
Стабилизация заболевания (СЗ)	Не подходит под категории ПО или ЧО	Не подходит под категории ПО или ЧО

Прогрессирование заболевания (ПЗ)	Увеличение суммы диаметров целевых образований $\geq 20\%$	Увеличение суммы диаметров целевых образований с внутриопухолевым артериальным усилением $\geq 20\%$
-----------------------------------	--	--

## 5. Показания для госпитализации с указанием типа госпитализации:

**Показания для плановой госпитализации** включают [1]:

- Проведение прицельной биопсии печени;
- Хирургическое лечение (резекция печени, ТП);
- Локальная деструкция опухоли (радиочастотная, микроволновая абляция)
- Регионарное лечение (трансартериальная химиоэмболизация, трансартериальная радиоэмболизация, селективная внутренняя лучевая терапия с микросферами иттрия-90);
- Лучевая терапия;
- Парентеральная системная терапия и побочные явления системной терапии при среднетяжелом и тяжелом состоянии пациента.

**Показания для экстренной госпитализации** при ГЦК могут быть связаны с осложнениями фонового заболевания печени (развитие острого тромбоза воротной вены, рефрактерный асцит и т.д.) и определяются соответствующими клиническими рекомендациями [51].

## 6. Тактика лечения на стационарном уровне:

**6.1. Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:** Алгоритм выбора лечения ГЦК (EASL-EORTIC, 2018) зависит от стадии по BCLC (см. Схема 3).

### 6.2 Немедикаментозное лечение:

**Рекомендации по немедикаментозному лечению** включают [5, 51]:

- Минимизацию факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализацию веса тела и т.д.);
- Недопущение гиподинамии с прогрессирующим увеличением физической активности с учетом статуса заболевания и функциональных возможностей
- Дозированные физические нагрузки, в том числе, рекомендуемые пациентам с классом тяжести ЦП А-В по СТР;

- Охранительный режим с ограничением физических нагрузок у пациентов с классом тяжести ЦП С по СТР и высоким риском кровотечений.

**Рекомендации по питанию**, в целом, соответствуют таковым при ЦП [51]: •

Запрещается потребление алкоголя;

- Калораж пищи должен определяться из расчета не менее 35 ккал/кг/день, при этом учитывается фактический вес больного, с коррекцией в случае наличия асцита;
- У пациентов с ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), страдающих ЦП, для достижения целевой потери веса (>5-10%) целесообразна гипокалорийная диета (с дефицитом 500-800 ккал/сутки);
- При составлении рациона целесообразно учитывать предпочтения пациента;
- Минимальное потребление белка, необходимое для поддержания баланса азота при ЦП, составляет 1,2–1,5 г/кг веса тела в сутки;
- Не допускается сокращение потребления белка, за исключением непосредственно эпизодов тяжелой ПЭ, особенно при наличии портосистемных шунтов;
- Растительный белок переносится лучше животного; целесообразна комбинация растительных белков (фасоль, горох и т.д.), молочных продуктов, птицы, рыбы, длинноцепочных аминокислот;
- Поощряется употребление овощей и фруктов; если при этом возникает вздутие живота, то необходимо провести коррекцию рациона;
- Поощряется потребление черного кофе до 2-3 чашек в сутки (при удовлетворительной переносимости);
- У пациентов с асцитом требуется ограничение потребления натрия (в пределах 80 ммоль в день, что соответствует 2 г натрия и 5 г соли, добавляемой ежедневно к рациону); поскольку это может привести к потере аппетита и снижению потребления калорий и белка, необходимо принять меры по улучшению органолептических свойств пищи; может потребоваться некоторое время для привыкания к такой диете;
- Предпочтительно дробное питание с сокращением промежутков между приемами пищи; целесообразно 3 основных приема пищи (завтрак, обед и ужин) и 3 перекуса (второй завтрак, полдник и поздний ужин);
- Необходим достаточный общий объем потребляемой жидкости (до 2–3 литров в сутки), за исключением случаев дилуционной гипонатриемии у пациентов с асцитом;

- Саплементация минералами (селен, цинк) и витаминами (К, D) показана при их клинически или лабораторно подтвержденном дефиците; в частности при уровне 25-гидроксивитамина D <20 нг/мл показан его пероральный прием до достижения уровня >30 нг/мл;
- Для восполнения выраженного дефицита белка, а также макро- и микронутриентов, в особенности у пациентов с ПЭ, могут назначаться специализированные жидкие стерильные готовые к использованию энтеральные питательные смеси, содержащие аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ) (Растворы аминокислот, применяемые при печеночной недостаточности, в качестве добавки к пище от 50 до 200 г/сутки внутрь);
- В случаях выраженного истощения и/или невозможности энтерального питания показано парентеральное питание из расчета 35-40 ккал/кг идеальной массы тела/сутки, с включением аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ) и лейцина (специализированные растворы аминокислот применяемые при печеночной недостаточности);
- Требуется соблюдение рекомендаций по питанию, специфичных для конкретной этиологии ЦП (например, исключение легкоусваиваемых углеводов при СД или инсулинорезистентности, исключение продуктов, содержащих медь при болезни Вильсона-Коновалова и т.д.).

### **6.3. Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение проводится на ранних стадиях ГЦК и включает резекцию и трансплантацию печени [3].

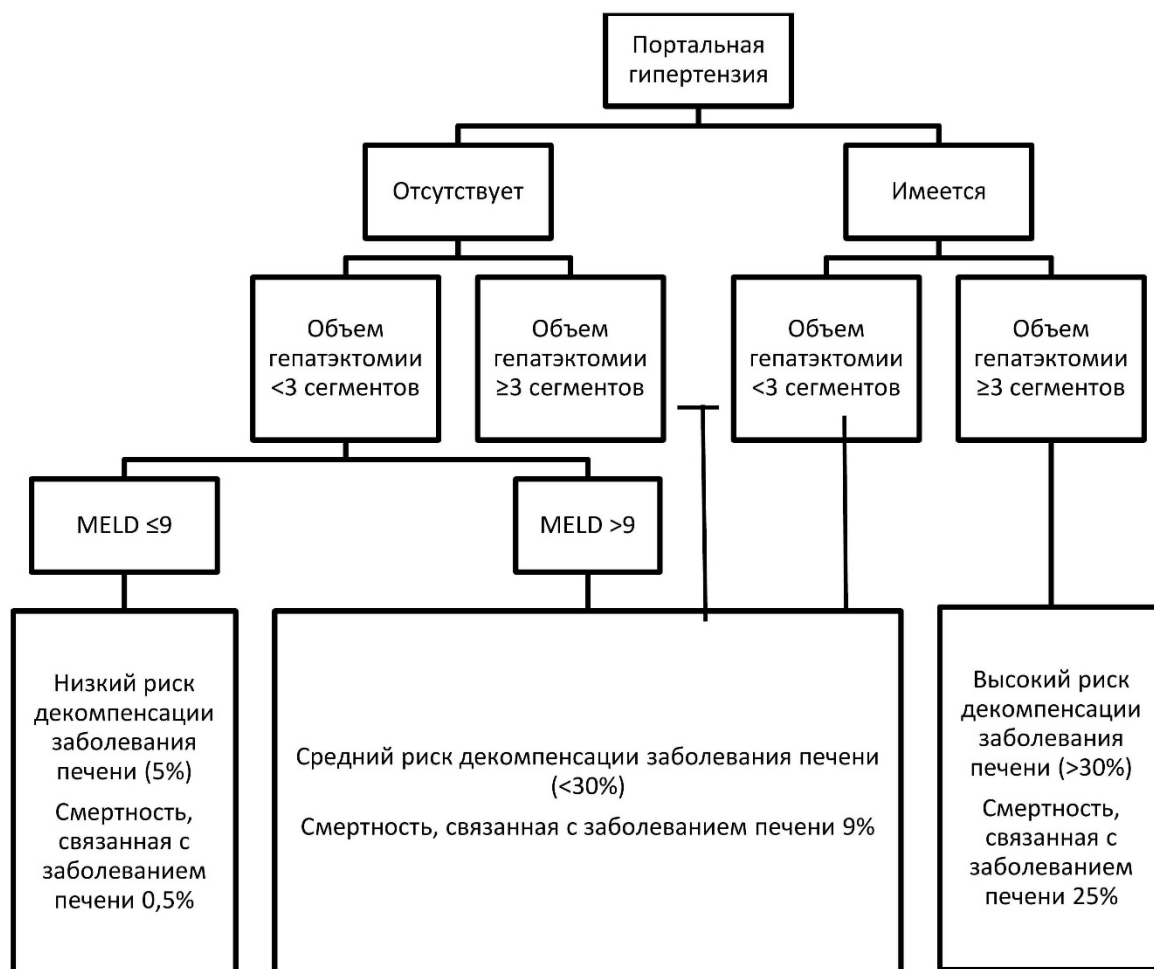
**Резекция печени** выполняется, исходя из следующих положений:

- Хирургическая резекция является методом выбора у пациентов с ГЦК без ЦП (УД-С);
- Показания к резекции печени у пациентов с ГЦК и ЦП должны быть основаны на (УД-А):
  - Мультипараметрической композиционной оценке функции печени (схема 3);
  - Наличию портальной гипертензии;
  - Планируемом объеме гепатэктомии и ожидаемом объеме остатка печени;
  - Функциональном статусе пациента;
  - Сопутствующих заболеваниях пациента.
- Резекция печени рекомендована при единичном очаге ГЦК любого размера, в особенности, >2 см в диаметре при сохранной функции и достаточном объеме

печени (УД-А);

- Ожидаемая смертность перед резекцией (определяемая по валидированным шкалам CTP, MELD) должна быть >3 лет;
- В специализированных центрах резекцию печени рекомендуется выполнять лапароскопическим /малоинвазивным способом, особенно при переднебоковых и поверхностных локализациях опухоли (УД-В);
- При ГЦК в пределах Миланских критериев (один очаг до 5 см или два-три очага менее 3 см в диаметре), резекция печени возможна в зависимости от (УД-С):
  - Функционального статуса пациента;
  - Сопутствующих заболеваний;
  - Функции и остаточного объема печени.
- Макрососудистая инвазия, обусловленная ГЦК, является противопоказанием к проведению резекции печени (УД-В):
  - Резекция печени при дистальной портальной инвазии на сегментарном или субсегментарном уровне требует дальнейшего изучения в рамках проспективных исследований.
- Неoadьювантная или адьювантная терапия не рекомендована в связи с отсутствием доказательств в улучшении исходов пациентов после резекции печени (УД-А);
- Рекомендуется последующее наблюдение после резекции с учетом высокой частоты рецидивов (А):
  - Целесообразны 3-4-месячные интервалы.

**Схема 3. Оценка пост-резекционных рисков у пациентов с ГЦК.**



**Трансплантация печени** является радикальным методом лечения ГЦК (в том числе, не выявленных очагов), а также фонового заболевания печени. Успешная ТП возможна при соответствии Миланским критериям (Mazzaferro et al., 1996), т.е. наличии одной опухоли диаметром не более 5 см, либо до 3 опухолей включительно диаметром не более 3 см каждая. В связи с этим, ТП – метод выбора для пациентов на ранней стадии ГЦК и декомпенсированным ЦП (классы В и С поСТР) [3].

При проведении ТП у пациентов с ГЦК руководствуются следующими положениями:

- При соответствии Миланским критериям, ТП рекомендована в качестве первой линии лечения пациентам с ГЦК, которым резекция печени не может быть выполнена (А);
- При изначальном несоответствии Миланским критериям, после успешного снижения стадии заболевания до Миланских критериев в рамках определенных протоколов лечения, пациенты могут рассматриваться в качестве кандидатов для ТП;
- Сосудистая инвазия и внепеченочные метастазы являются абсолютными противопоказаниями для ТП (А);

- При наличии возможности, пациентам с ГЦК, ожидающим ТП, рекомендуется предтрансплантационная (неoadьювантная) локорегионарная терапия, что позволяет:
  - Снизить риски предтрансплантационного выбывания пациентов;
  - Уменьшить частоту посттрансплантационных рецидивов, в особенности, при достижении полного или частичного ответа;
- Критерии приоритезации для трупной трансплантации при ГЦК включают опухолевую нагрузку, характеристику / индикаторы опухоли, ответ на лечение, время ожидания;
- ТП от живого донора может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения в условиях специализированных центров.

Для более подробной информации рекомендуется ознакомиться с клиническим протоколом МЗ РК «Трансплантация печени». [52]

### Локальная деструкция ГЦК

Таблица 17. Рекомендации по локальной деструкции ГЦК [3]

Методы	Рекомендации	УД
Термическая радиочастотная абляция (РЧА)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандарт лечения пациентов со стадией BCLC-0 и BCLC-A, не подходящих для хирургического вмешательства (A)</li> <li>• РЧА единичных опухолей размером 2–3 см является альтернативой хирургической резекции в зависимости от технических факторов (локализация опухоли), функции печени и внепеченочной патологии;</li> <li>• У пациентов с очень ранней стадией ГЦК (BCLC-0) РЧА может рассматриваться в качестве первой линии терапии даже у пациентов с показаниями к хирургическому лечению, при технически доступной локализации опухоли</li> </ul>	В
Микроволновая абляция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продемонстрированы много обещающие результаты в качестве метода локального контроля опухоли и выживаемости</li> </ul>	С
Инъекции этанола	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вариант лечения в отдельных случаях, когда термическая абляция не является технически осуществимой, в особенности, при опухолях менее 2 см</li> </ul>	С

Дистанционная лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение дистанционной лучевой терапии находится в процессе изучения и в настоящее время убедительные данные в поддержку применения данного метода в терапии ГЦК отсутствуют</li> </ul>	С
-------------------------------	--	---

## Регионарная терапия

**Таблица 18. Рекомендации по регионарной терапии ГЦК [3, 35–43]**

Методы	Рекомендации
Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТАХЭ выполняется у пациентов с промежуточной (BCLC B), а также ранней (BCLC A) стадией ГЦК при противопоказаниях к хирургическому лечению; Критериями отбора для ТАХЭ являются функциональный статус пациента не ниже ECOG 0-1, компенсированное фоновое заболевание печени и переносимость процедуры эмболизации (одномоментной или поэтапной) всех узлов;</li> <li>• В целом, ТАХЭ предпочтительна у пациентов с узловой формой ГЦК без ЦП либо с ЦП класса С по СТР без сосудистой инвазии;</li> <li>• ТАХЭ рекомендована пациентам со стадией BCLC-B и должна проводиться выборочно (УД - А);</li> <li>• Использование гранул с лекарственным покрытием показало сходную с обычным ТАХЭ эффективность, в связи с чем может использоваться любой из методов (УД - А);</li> <li>• ТАХЭ не следует применять у пациентов с (УД -А): <ul style="list-style-type: none"> <li>–Декомпенсированным заболеванием печени;</li> <li>–Выраженной печеночной и/или почечной дисфункцией;</li> <li>–Макроскопической сосудистой инвазией;</li> <li>–Внепеченочными метастазами.</li> </ul> </li> <li>• Нет достаточных доказательств для выбора критериев оценки при отборе пациентов со стадией BCLC-B для проведения первой или последующих процедур ТАХЭ (УД - В).</li> <li>• При отсутствии эффекта от 2 последовательно</li> </ul>

	выполненных сеансов ТАХЭ в целях улучшения выживаемости рекомендуется системная терапия (УД - С).
Трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) и селективная внутренняя лучевая терапия (СВЛТ) с микросферами иттрия-90	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТАРЭ и СВЛТ исследовались у пациентов со стадией BCLC-A в рамках переходной терапии перед ТП, со стадией BCLC-B в сравнении с ТАХЭ, со стадией BCLC-C в сравнении с сорафенибом.</li> <li>• Продемонстрировали хороший профиль безопасности и локальный контроль опухоли, но не преимущества в увеличении общей выживаемости в сравнении с сорафенибом у пациентов со стадией BCLC-B (УД - С).</li> </ul>
Мягкая эмболизация, селективная внутриартериальная химиотерапия и липиодолизация	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточно доказательств по применению для регионарного лечения ГЦК (УД - В).</li> </ul>

#### 6.4. Лучевая терапия

- Лучевая терапия может быть проведена пациентам с ГЦК для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости в случаях, когда другие варианты локорегионарного лечения и/или резекции не могут быть использованы (УД - С);
- Конформная 3D-лучевая терапия (30–60 Гр) может проводиться у пациентов без ЦП и признаков опухолевой инвазии в нижнюю полую вену, портальную вену и ее ветви (УД - С) [49].

#### 6.5. Медикаментозное лечение на стационарном уровне

Системная терапия ГЦК на стационарном уровне показана пациентам с распространенным опухолевым процессом (стадия С по BCLC) в целях улучшения выживаемости и контроля роста опухоли и соответствует таковой на амбулаторном уровне (см. Таблица № 11, 12, 13, 14, 15).

#### 6.6. Дальнейшее динамическое наблюдение пациентов с ГЦК (см. раздел амбулаторного лечения ГЦР)

### 7. Индикаторы эффективности лечения (см. раздел амбулаторного лечения ГЦР)

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ  
ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ  
«ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ  
КАРЦИНОМА»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**- Коды МКБ:**

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.0	– Печеночноклеточный рак
C22.1	– Рак внутрипеченочного желчного протока
C22.2	– Гепатобластома
C22.3	– Ангиосаркома печени
C22.4	– Другие саркомы печени
C22.7	– Другие уточненные раки печени
C22.9	– Злокачественное новообразование печени неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1128">https://mkb-10.com/index.php?pid=1128</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.0	Злокачественное новообразование печени
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.01	Гепатобластома
2C12.02	Гепатоцеллюлярный рак печени
2C12.03	Мезотелиальная карцинома печени
2C12.0Y	Другое уточненное злокачественное новообразование печени
2C12.0Z	Злокачественное новообразование печени неуточненное
XN4W48	Гепатоцеллюлярный рак, БДУ
XN4T58	Гепатоцеллюлярный рак, светлоклеточный вариант
XN9Q35	Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома
XN0G90	Гепатоцеллюлярный рак, плеоформный вариант
XN5761	Гепатоцеллюлярный рак, скirrosный
XN3T17	Гепатоцеллюлярный рак, веретенклеточный
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808</a>	

## 1. Основная часть

- **Введение** (ссылка на использованный источник:

[https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=11](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=11)):

**Гепатоцеллюлярная карцинома** – первичная злокачественная опухоль из гепатоцитов.

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 758 725 человек умерли от этого вида рака.

ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью печени, развивается у пациентов с гепатитом и циррозом печени, ассоциированными с вирусами гепатитов В, С, D, алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями, гемохроматозом, болезнью Вильсона-Коновалова, альфа 1-антитрипсиновой недостаточностью, внося значительный вклад в смертность от онкологических заболеваний (пятое место в мире) [1-3].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – наиболее частая (около 85 % случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Реже встречается холангиоцеллюлярный рак (холангио-карцинома) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, а также смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламеллярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант печеночно-клеточного рака.

Гепатоцеллюлярный рак развивается чаще всего на фоне цирроза печени (около 80 % случаев) или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего и аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (под действием афлотоксинов, винилхлорида, на фоне применения стероидных гормонов), а также при наследственных заболеваниях (дефиците альфа-1-антитрипсина, тирозинемии и гемохроматозе) и нарушениях состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10 % случаев ГЦР развивается в здоровой ткани печени.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак печени в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 7-место (6-место у мужчин – 3,3, 10-место среди женщин – 2,4) и заболеваемость раком печени на 100 тыс населения составляет 2,9 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1060 больных раком печени. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 7,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак

печени, подтвержденным морфологически составляет 77,6%. 0,8% случаев выявлен в I стадии заболевания, 14,3% - во II стадии, 42,4% - в III стадии и 38,7% - на IV стадии. У 3,9% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с рак печени под диспансерным наблюдением состояли 1647 больные и болезненность составлял 4,5 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при рак печени в республике составляет 26,8% и 1-годовая летальность – 35,3%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рак печени умерло 830 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 2,3 и занимает 6-место после рака молочной железы, желудка, легкого, КРР и шейки матки.

## **2. Методы, подходы и процедуры диагностики.**

### **1) цель проведения процедуры или вмешательства:**

- Хирургическое лечение, химиотерапия (таргетная, иммунотерапия) и/или лучевая терапия с целью достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса и паллиативное лечение с целью стабилизации роста опухоли и ликвидации тяжелой сопутствующей симптоматики.

### **2) противопоказания к процедуре или вмешательству:**

- тяжелое состояние больного ECOG III–IV;
- туберкулез в активной фазе;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации;
- острые неотложные состояния (инфаркт миокарда, инсульт);
- септические состояния;
- опухоли в стадии распада, сопряженные с риском кровотечения (для лучевой терапии);
- психорганические заболевания (шизофрения, эпилепсия с выраженным судорожным синдромом);
- общее тяжелое состояние пациента по шкале Карновского менее 60%;
- сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

### **3) показания к процедуре или вмешательству;**

- наличие рака печени любой распространенности с обязательной морфологической верификацией диагноза после оперативного лечения или биопсии;

- наличие вторичной (метастатической, или без первичного выявленного очага), опухоли с морфологическим подтверждением диагноза после оперативного лечения или открытой биопсии, или отсутствия морфологического подтверждения метастаза, но наличия гистологической верификации первичного очага рака легкого.

### **Химио и/или лучевая терапия проводится с целью:**

- уничтожения опухолевых клеток;
- уменьшения размера образования, остановки его роста;
- предотвращения рецидива рака легкого;
- Как основной метод лечения она показана при распространенных формах рака печени, в котором поражается весь организм. Специалисты тщательно подбирают дозу препарата: если она окажется слишком маленькой, то шанс на излечение снизится, а если высокой, возрастет риск побочных эффектов.

### **Принципы хирургического лечения**

Хирургическое лечение проводится на ранних стадиях ГЦК и включает резекцию и трансплантацию печени [3].

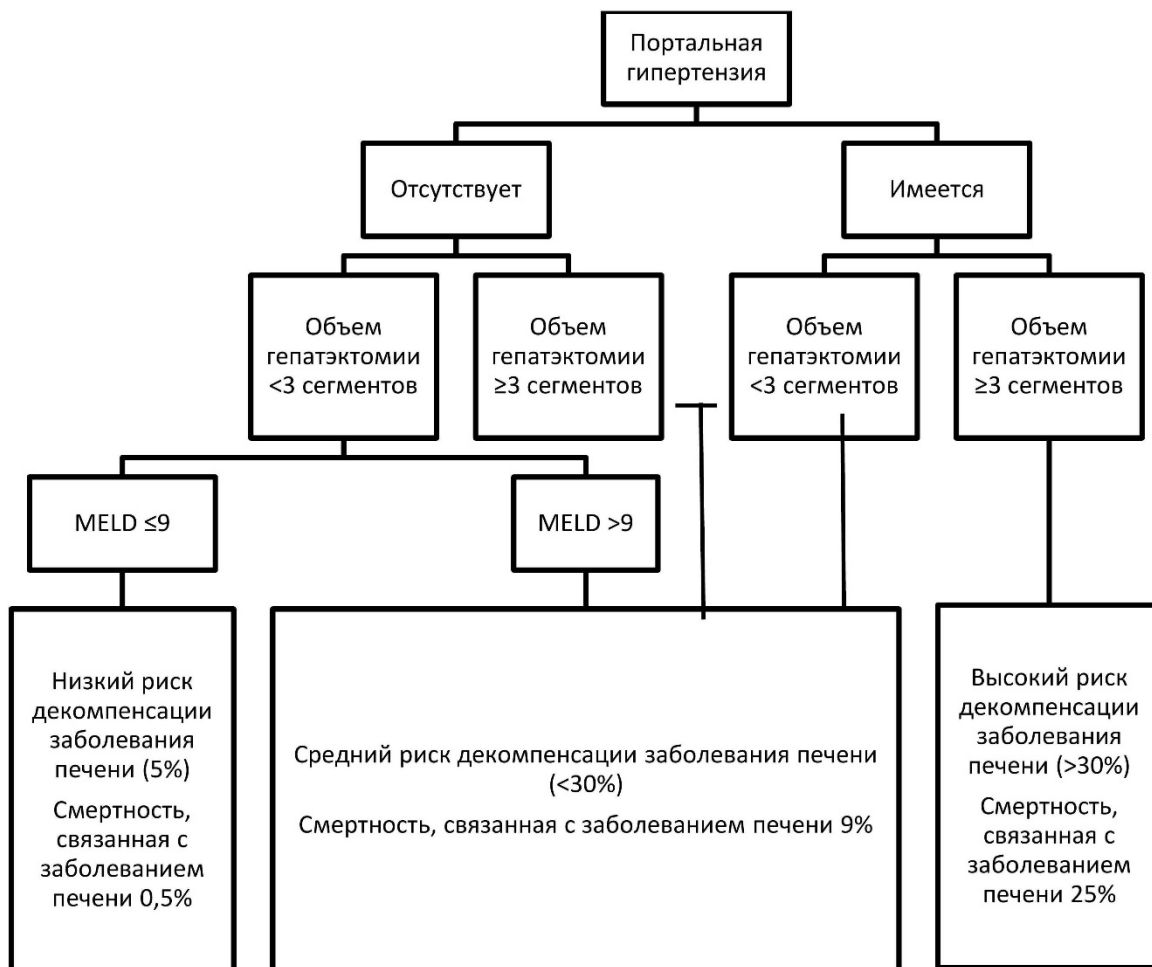
### **Резекция печени** выполняется, исходя из следующих положений:

- Хирургическая резекция является методом выбора у пациентов с ГЦК без ЦП (УД-С);
- Показания к резекции печени у пациентов с ГЦК и ЦП должны быть основаны на (УД-А):
  - Мультипараметрической композиционной оценке функции печени (схема 4);
  - Наличие портальной гипертензии;
  - Планируемом объеме гепатэктомии и ожидаемом объеме остатка печени;
  - Функциональном статусе пациента;
  - Сопутствующих заболеваниях пациента.
- Резекция печени рекомендована при единичном очаге ГЦК любого размера, в особенности, >2 см в диаметре при сохранной функции и достаточном объеме печени (УД-А);
- Ожидаемая смертность перед резекцией (определяемая по валидированным шкалам СТР, MELD) должна быть >3 лет;
- В специализированных центрах резекцию печени рекомендуется выполнять

лапароскопическим /малоинвазивными способом, особенно при переднебоковых и поверхностных локализациях опухоли (УД-В);

- При ГЦК в пределах Миланских критериев (один очаг до 5 см или два-три очага менее 3 см в диаметре), резекция печени возможна в зависимости от (УД-С):
  - Функционального статуса пациента;
  - Сопутствующих заболеваний;
  - Функции и остаточного объема печени.
- Макрососудистая инвазия, обусловленная ГЦК, является противопоказанием к проведению резекции печени (УД-В):
  - Резекция печени при дистальной портальной инвазии на сегментарном или субсегментарном уровне требует дальнейшего изучения в рамках проспективных исследований.
- Неoadъювантная или адъювантная терапия не рекомендована в связи с отсутствием доказательств в улучшении исходов пациентов после резекции печени (УД-А);
- Рекомендуется последующее наблюдение после резекции с учетом высокой частоты рецидивов (А):
  - Целесообразны 3-4-месячные интервалы.

#### **Схема 4. Оценка пост-резекционных рисков у пациентов с ГЦК.**



**Трансплантация печени** является радикальным методом лечения ГЦК (в том числе, не выявленных очагов), а также фонового заболевания печени. Успешная ТП возможна при соответствии Миланским критериям (Mazzaferro et al., 1996), т.е. наличии одной опухоли диаметром не более 5 см, либо до 3 опухолей включительно диаметром не более 3 см каждая. В связи с этим, ТП – метод выбора для пациентов на ранней стадии ГЦК и декомпенсированным ЦП (классы В и С поСТР) [3].

При проведении ТП у пациентов с ГЦК руководствуются следующими положениями:

- При соответствии Миланским критериям, ТП рекомендована в качестве первой линии лечения пациентам с ГЦК, которым резекция печени не может быть выполнена (А);
- При изначальном несоответствии Миланским критериям, после успешного снижения стадии заболевания до Миланских критериев в рамках определенных протоколов лечения, пациенты могут рассматриваться в качестве кандидатов для ТП;
- Сосудистая инвазия и внепеченочные метастазы являются абсолютными противопоказаниями для ТП (А);

- При наличии возможности, пациентам с ГЦК, ожидающим ТП, рекомендуется предтрансплантационная (неoadьювантная) локорегионарная терапия, что позволяет:
  - Снизить риски предтрансплантационного выбывания пациентов;
  - Уменьшить частоту посттрансплантационных рецидивов, в особенности, при достижении полного или частичного ответа;
- Критерии приоритезации для трупной трансплантации при ГЦК включают опухолевую нагрузку, характеристику / индикаторы опухоли, ответ на лечение, время ожидания;
- ТП от живого донора может рассматриваться в качестве возможного варианта лечения в условиях специализированных центров.

Для более подробной информации рекомендуется ознакомиться с клиническим протоколом МЗ РК «Трансплантация печени». [52]

## Локальная деструкция ГЦК

Таблица 19. Рекомендации по локальной деструкции ГЦК [3]

Методы	Рекомендации	УД
Термическая радиочастотная абляция (РЧА)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Стандарт лечения пациентов со стадией BCLC-0 и BCLC-A, не подходящих для хирургического вмешательства (A)</li> <li>• РЧА единичных опухолей размером 2–3 см является альтернативой хирургической резекции в зависимости от технических факторов (локализация опухоли), функции печени и внепеченочной патологии;</li> <li>• У пациентов с очень ранней стадией ГЦК (BCLC-0) РЧА может рассматриваться в качестве первой линии терапии даже у пациентов с показаниями к хирургическому лечению, при технически доступной локализации опухоли</li> </ul>	В
Микроволновая абляция	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продемонстрированы много обещающие результаты в качестве метода локального контроля опухоли и выживаемости</li> </ul>	С
Инъекции этанола	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вариант лечения в отдельных случаях, когда термическая абляция не является технически осуществимой, в особенности, при опухолях менее 2 см</li> </ul>	С

Дистанционная лучевая терапия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Применение дистанционной лучевой терапии находится в процессе изучения и в настоящее время убедительные данные в поддержку применения данного метода в терапии ГЦК отсутствуют</li> </ul>	С
-------------------------------	--	---

## Регионарная терапия

**Таблица 20. Рекомендации по регионарной терапии ГЦК [3, 35–43]**

Методы	Рекомендации
Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТАХЭ выполняется у пациентов с промежуточной (BCLC B), а также ранней (BCLC A) стадией ГЦК при противопоказаниях к хирургическому лечению; Критериями отбора для ТАХЭ являются функциональный статус пациента не ниже ECOG 0-1, компенсированное фоновое заболевание печени и переносимость процедуры эмболизации (одномоментной или поэтапной) всех узлов;</li> <li>• В целом, ТАХЭ предпочтительна у пациентов с узловой формой ГЦК без ЦП либо с ЦП класса С по СТР без сосудистой инвазии;</li> <li>• ТАХЭ рекомендована пациентам со стадией BCLC-B и должна проводиться выборочно (УД - А);</li> <li>• Использование гранул с лекарственным покрытием показало сходную с обычным ТАХЭ эффективность, в связи с чем может использоваться любой из методов (УД - А);</li> <li>• ТАХЭ не следует применять у пациентов с (УД -А): <ul style="list-style-type: none"> <li>–Декомпенсированным заболеванием печени;</li> <li>–Выраженной печеночной и/или почечной дисфункцией;</li> <li>–Макроскопической сосудистой инвазией;</li> <li>–Внепеченочными метастазами.</li> </ul> </li> <li>• Нет достаточных доказательств для выбора критериев оценки при отборе пациентов со стадией BCLC-B для проведения первой или последующих процедур ТАХЭ (УД - В).</li> <li>• При отсутствии эффекта от 2 последовательно</li> </ul>

	выполненных сеансов ТАХЭ в целях улучшения выживаемости рекомендуется системная терапия (УД - С).
Трансартериальная радиоэмболизация (ТАРЭ) и селективная внутренняя лучевая терапия (СВЛТ) с микросферами иттрия-90	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ТАРЭ и СВЛТ исследовались у пациентов со стадией BCLC-A в рамках переходной терапии перед ТП, со стадией BCLC-B в сравнении с ТАХЭ, со стадией BCLC-C в сравнении с сорафенибом.</li> <li>• Продемонстрировали хороший профиль безопасности и локальный контроль опухоли, но не преимущества в увеличении общей выживаемости в сравнении с сорафенибом у пациентов со стадией BCLC-B (УД - С).</li> </ul>
Мягкая эмболизация, селективная внутриартериальная химиотерапия и липиодолизация	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Недостаточно доказательств по применению для регионарного лечения ГЦК (УД - В).</li> </ul>

#### **Противопоказания к хирургическому лечению при гепатоцеллюлярной карциномы (общие, кроме специфических):**

- наличие у пациента признаков неоперабельности и тяжелой сопутствующей патологии;
- при отделенных метастазах (в печень, легкие, головной мозг, отделенные лимфатические узлы и т.д.);
- при наличии опухолевых клеток в асцитической и/или плевральной жидкости;
- обширные гематогенные метастазирования, диссеминированного опухолевого процесса;
- хронические декомпенсированные и/или острые функциональные нарушения дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной системы;
- аллергия на препараты, используемые при общей анестезии.

#### **4) требования к специалисту, проводящему процедуру или вмешательство:**

Персонал, работающий в отделениях абдоминальных, химиотерапевтических и радиологических отделениях медицинских организаций, оказывающих онкологическую помощь населению, должен иметь соответствующие знания и квалификацию, подтвержденные необходимыми документами, и относиться к персоналу группы А, и иметь доступ к работе в операционном блоке, с

источниками радиоактивного и ионизирующего излучения, а также сертификаты с не истекшим сроком действия о прохождении курсов по торакальной онкохирургии и/или химиотерапии и/или радиационной безопасности.

- Специалист, имеющий сертификат по специальности «Онкология», «Абдоминальная онкохирургия», «Химиотерапия», «Лучевая терапия» (радиационная онкология) со стажем работы по специальности не менее 5 лет, повышение квалификации по вопросам высокотехнологичных методик абдоминальной онкохирургии и/или химио- и/или лучевой терапии не менее 216 часов за последние 5 лет;

- Для проведения лучевой терапии, специалист с высшим образованием по физике и /или высшим техническим образованием со стажем работы по специальности не менее 3 лет, имеющий опыт работы с линейными ускорителями не менее 2 лет.

#### **5) перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

#### **Перечень обязательных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
2. Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
3. Определение группы крови по системам АВО;
4. Определение резус-фактора;
5. Общий анализ мочи;
6. Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
7. Серологические исследования (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV у всех пациентов; HBeAg, anti-HBe, anti-HDV у носителей HBsAg) и вирусологические (ПЦР: HBV ДНК, HCV РНК, HDV РНК) используются для установления этиологии фонового заболевания печени согласно соответствующим клиническим протоколам диагностики и лечения [6-9];
8. Альфа-фетопро́теин (АФП) - опухолеспецифический маркер, синтезируемый клетками ГЦК и в следовых количествах – здоровой печенью (нормальный уровень в плазме крови – до 20 нг/мл);
9. ВИЧ-инфекции (HIVAg/anti-HIV) методом ИФА
10. Комплекс серологических реакций на сифилис;

11. Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
12. Мультифазная МРТ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением;
13. МРТ органов брюшной полости рекомендуется выполнять с применением гепатоспецифического контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) для корректного стадирования опухолевого процесса перед началом лечения, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения (УД-А) [3, 35, 53, 54];
14. КТ органов грудной клетки и сцинтиграфия используются с целью диагностики метастазов ГЦК;
15. Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечных л/узлов, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
16. Прицельная биопсия печени [2, 3, 6]
17. Цитологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
18. Гистологическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
19. Иммуногистохимическое исследование биоптата (образования, лимфоузла) \*;
20. Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
21. ЭКГ;
22. ЭхоКГ;

**Перечень дополнительных диагностических мероприятий в подготовке к процедуре или вмешательству:**

1. Вирус Эбштейна-Барр, герпес 1-2 типа, цитомегаловирус, токсоплазмоз методом ПЦР;
2. ПЦР на COVID-19;
3. Определение КЩС и газов крови;
4. Прямая и непрямая пробы Кумбса;
5. Стандартное цитогенетическое исследование;
6. Определение ферритина, фолаты, сывороточное железо, Витамин В12;
7. ProBNP;
8. Прокальцитонин;
9. Антитромбин III, Д-димер;
10. Для женщин фертильного возраста- тест на беременность, определение ХГЧ;

- 11.ИФТ периферической крови;
- 12.Стандартное –цитогенетическое исследование;
- 13.Молекулярно-генетическое исследования опухолей (биопсийных и послеоперационных материалов, стеклблоков, жидкостей, свободно циркулирующие опухоли ДНК);
- 14.Спирография;
- 15.Рентгенография придаточных пазух носа;
- 16.Ортопантограмма;
- 17.КТ головы, шеи с контрастированием;
- 18.Колоноскопия;
- 19.УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- 20.МРТ-головного мозга;
- 21.Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
- 22.Холтеровское – мониторингирование ЭКГ;
- 23.ПЭТ/КТ всего тела\*\*;

\* В случае если не было проведено ранее;

\*\* В дебюте заболевания и при рестадировании необходимо проведение;

#### **б) Требования к проведению процедуры или вмешательства:**

#### **Правила организации деятельности хирургического (Абдоминального онкохирургического) отдела онкологического учреждения**

Настоящие правила устанавливают порядок организации деятельности онкологических отделений хирургических методов лечения (далее - Отделение) онкологического стационара (онкологического центра и его филиалов), иной медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь пациентам с онкологическими заболеваниями (далее - медицинские организации).

Отделение создается как структурное подразделение медицинской организации с целью оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями с применением хирургических методов как самостоятельного вида лечения на основании лицензии на осуществление медицинской деятельности по работам (услугам) - "онкология", "абдоминальная онкохирургия", "химиотерапия", "радиология".

Коечная мощность Отделения должна составлять от 25 до 50 коек.

Отделения организуются в медицинской организации коечной мощностью не менее 70 коек онкологического профиля при наличии расположенных в пределах имущественного комплекса, функционально и технологически объединенного с Отделением:

- отделения рентгенодиагностики, включающего рентгеновский кабинет, кабинет рентгеновский маммографический, кабинет рентгеновской компьютерной томографии, организованного в соответствии с правилами проведения рентгенологических исследований <1>;
- отделения функциональной диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения функциональных исследований <1>;
- кабинета (отделения) ультразвуковой диагностики, организованного в соответствии с правилами проведения ультразвуковых исследований <1>;
- эндоскопического отделения, организованного в соответствии с правилами проведения эндоскопических исследований <1>;
- клинико-диагностической лаборатории;
- отделения реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения или отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии для взрослого населения, организованных в соответствии с порядком оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология" <2>;
- операционного блока, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- отделения противоопухолевой лекарственной терапии, организованного в соответствии с приложениями к Порядку оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях;
- кабинет трансфузиологии, организованный в соответствии с порядком оказания медицинской помощи населению по профилю "трансфузиология" <3>;

В отделении должно быть обеспечено круглосуточное наблюдение дежурной бригады в составе врача-онколога и медицинской сестры палатной для непрерывного наблюдения за пациентами.

В структуре Отделения рекомендуется предусматривать:

- смотровой кабинет;
- кабинет заведующего отделением;
- кабинет врачей;

- палаты;
- перевязочную;
- процедурную;
- клизменная;
- сестринскую.

### **Правила организации деятельности операционного блока**

В структуре операционного блока рекомендуется предусмотреть:

- санпропускник с санузлом;
- предоперационные;
- операционные;
- моечную;
- помещение для хранения и подготовки донорской крови и (или) ее компонентов к трансфузии;
- помещения для хранения медицинских изделий;
- комнату для переодевания одежды;
- комнату временного пребывания пациента после операции;
- стерилизационную;
- протокольную (при наличии более 4-х операционных);
- кабинет старшей медицинской сестры;
- помещение для хранения послеоперационных отходов;
- помещение для хранения и подготовки гипсовых бинтов (для отделения опухолей костей и мягких тканей);

### **Для проведения лучевой терапии:**

- линейный ускоритель или гамма терапевтический аппарат;
- барабанный фантом (для проверок рабочих характеристик и калибровки аппарата);
- фантом для калибровки единиц Хаунсфилда системы визуализации СВСТ;
- терморегулируемая ванна/печь для термопластических масок;
- насос для вакуумных матрасов;

- встроенная, полностью интегрированная система дозиметрического планирования;
- стандартный набор дозиметрического оборудования;
- КТ с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80см со специально приспособленной плоской декой на стол;
- МРТ аппарат с функцией виртуальной симуляции и апертурой не меньше 80 см со специально приспособленной декой на стол.
- подголовник;
- вакуумный матрац;
- капы, загубники;
- индексная рамка;
- подставки под колено;
- пластины термопластические (маски)

#### **7) требования к подготовке пациента:**

На основании подготовленных пациентом томографических снимков и направления, а также в результате осмотра пациента, определяется очаг заболевания и общее состояние организма, а также рассматривается целесообразность проведения операции и/или химио и/или лучевой терапии.

В день первого визита абдоминальным онкологом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом проводится медицинский осмотр и назначаются необходимые обследования.

Врач доступно разъясняет пациенту особенности его заболевания и метод лечения, подробно опрашивает пациента о симптомах и принимает решение на основании всей имеющейся информации.

В зависимости от состояния заболевания проведение операции и/или химио и/или лучевой терапии может быть признано нецелесообразным.

Назначение хирургической операции и/или курса химио и/или лучевой терапии решается абдоминальным онкохирургом и/или химиотерапевтом и/или радиационным онкологом, МДГ и с письменного согласия пациента.

Вид и режим лечения определяется в соответствии с клиническими рекомендациями и научно – исследовательскими протоколами. Вид лечения, терапевтические дозы консервативной и/или лучевой терапии подбираются в зависимости от гистологического типа, локализации, стадии, распространения опухоли.

Решение о тактике лечения (проведении операции и/или химио- и/или лучевой терапии) принимается после комплексного обследования пациента, точно поставленного диагноза. Перед процедурой химио- и/или лучевой терапии больному(ой) проводят премедикацию — вводят ряд препаратов, чтобы помочь организму лучше перенести предстоящее лечение:

- гепатопротекторы;
- противорвотные средства;
- иммуномодуляторы;
- пробиотики и др.

Перед каждым курсом химио- и/или лучевой терапии пациент сдает ряд анализов крови и мочи, при необходимости проходит УЗИ некоторых органов, ЭКГ и ряд других исследований в зависимости от конкретного случая.

#### **8) индикаторы эффективности процедуры или вмешательства.**

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пяти летняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

#### **Критерии эффективности лечения:**

- Для оценки эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с ГЦК необходимо проводить мультифазную КТ или МРТ (с контрастным усилением) каждые 2–3 мес. с использованием критериев RECIST 1.1 и/или mRECIST (при ЦП);
- Оценку ответа на локорегионарную терапию следует использовать критерии mRECIST (УД-В) (таблица 16);
- Для оценки ответа на системную терапию рекомендованы как критерии RECIST, так и 1.1 mRECIST (УД-В) (таблица 16);
- Для оценки ответа после резекции, локорегиональной или системной терапии рекомендуются многофазная КТ или МРТ с контрастным усилением (УД-В);
- Определение АФП в динамике целесообразно пациентам с его исходно высоким уровнем; самостоятельного клинического значения данный показатель не имеет (УД-С).

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ ПРОФИЛАКТИКИ И  
РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ  
«ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ  
КАРЦИНОМА»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**- Коды МКБ:**

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.0	– Печеночноклеточный рак
C22.1	– Рак внутрипеченочного желчного протока
C22.2	– Гепатобластома
C22.3	– Ангиосаркома печени
C22.4	– Другие саркомы печени
C22.7	– Другие уточненные раки печени
C22.9	– Злокачественное новообразование печени неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1128">https://mkb-10.com/index.php?pid=1128</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.0	Злокачественное новообразование печени
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.01	Гепатобластома
2C12.02	Гепатоцеллюлярный рак печени
2C12.03	Мезотелиальная карцинома печени
2C12.0Y	Другое уточненное злокачественное новообразование печени
2C12.0Z	Злокачественное новообразование печени неуточненное
XN4W48	Гепатоцеллюлярный рак, БДУ
XN4T58	Гепатоцеллюлярный рак, светлоклеточный вариант
XN9Q35	Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома
XN0G90	Гепатоцеллюлярный рак, плеоформный вариант
XN5761	Гепатоцеллюлярный рак, скirrosный
XN3T17	Гепатоцеллюлярный рак, веретенклеточный
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808</a>	

## 1. Основная часть

### - Введение

**Гепатоцеллюлярная карцинома** – первичная злокачественная опухоль из гепатоцитов.

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 758 725 человек умерли от этого вида рака.

ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью печени, развивается у пациентов с гепатитом и циррозом печени, ассоциированными с вирусами гепатитов В, С, D, алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями, гемохроматозом, болезнью Вильсона-Коновалова, альфа 1-антитрипсиновой недостаточностью, внося значительный вклад в смертность от онкологических заболеваний (пятое место в мире) [1-3].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – наиболее частая (около 85 % случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Реже встречается холангиоцеллюлярный рак (холангио-карцинома) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, а также смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламельлярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант печеночно-клеточного рака.

Гепатоцеллюлярный рак развивается чаще всего на фоне цирроза печени (около 80 % случаев) или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего и аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (под действием афлотоксинов, винилхлорида, на фоне применения стероидных гормонов), а также при наследственных заболеваниях (дефиците альфа-1-антитрипсина, тирозинемии и гемохроматозе) и нарушениях состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10 % случаев ГЦР развивается в здоровой ткани печени.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак печени в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 7-место (6-место у мужчин – 3,3, 10-место среди женщин – 2,4) и заболеваемость раком печени на 100 тыс населения составляет 2,9 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1060 больных раком печени. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 7,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак

печени, подтвержденным морфологически составляет 77,6%. 0,8% случаев выявлен в I стадии заболевания, 14,3% - во II стадии, 42,4% - в III стадии и 38,7% - на IV стадии. У 3,9% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с рак печени под диспансерным наблюдением состояли 1647 больные и болезненность составлял 4,5 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при рак печени в республике составляет 26,8% и 1-годовая летальность – 35,3%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рак печени умерло 830 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 2,3 и занимает 6-место после рака молочной железы, желудка, легкого, КРР и шейки матки.

## 2) Определение – профилактики или реабилитации.

**Профилактическая медицина** (ссылка на источник: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F\\_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%B%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BC%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%B0)) (профилактология, греч. Πρόφύλακτικός — «предохранительный» [55] и λόγος — «учение, наука») — наука и практика в медицине, комплекс мероприятий, направленных на предупреждение возникновения заболеваний и травм, недопущение и устранение факторов риска их развития [56][57].

Собственно профилактика подразделяется на [58]:

- индивидуальную и общественную (социальную);
- первичную, вторичную и третичную.

В рамках профилактики также существуют специфическая профилактика инфекционных заболеваний и психопрофилактика [58].

Профилактика — основное направление медицины [56][59] и включает в себя мероприятия государственного, социально-экономического, гигиенического и лечебно-медицинского характера с целью обеспечить высокое состояние здоровья и предупредить возникновение болезней. Подразумевает под собой не только проведение медицинских манипуляций, но и мероприятия законодательного, организационного, экологического [60], архитектурно-планировочного, санитарно-технического, просветительского по медицинским вопросам населения характера [61]. Основывается на научном статистическом причинно-следственном анализе связи факторов и рисков с заболеваниями [62][63].

Профилактические мероприятия — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

Используемые профилактические мероприятия стремятся продлить полноценную здоровую жизнь человека, с помощью определения изменений в организме отдельно взятого человека, которые могут привести в дальнейшем к

заболеваниям и принять адресные меры, направленные на предотвращение болезней. Подобный индивидуализированный подход к профилактике заболеваний рассматривается превентивной медициной [64] [65].

**Медицинская реабилитация** (ссылка на источник: [https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F\\_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F)) (от лат. *rehabilitatio*, восстановление [69]) — комплекс медицинских, педагогических, психологических и иных видов мероприятий, направленных на максимально возможное восстановление или компенсацию нарушенных или полностью утраченных, в результате болезни или травмы, нормальных психических и физиологических функций (потребностей) человеческого организма, его трудоспособности. Примеры потребностей: быть здоровым, двигательная активность, свобода передвижения, самостоятельность действий, общение с людьми, получение необходимой информации, самореализация через трудовую и иные виды деятельности [70][71][72].

В отличие от лечения, реабилитация проводится во время отсутствия острой фазы патологического процесса в организме [73].

Медицинская реабилитация тесно связана с другими видами реабилитации — физической, психологической, трудовой, социальной, экономической.

### **3) Виды профилактики или реабилитации.**

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

- 1. Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни [68]. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья [68]. Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность

профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения) [67].

2. **Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма) могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления [67].
3. Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин «**третичная профилактика**» как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) **реабилитацию** [67].

**Пререабилитация** (prehabilitation) – реабилитация с момента постановки диагноза до начала лечения (хирургического лечения/химиотерапии/лучевой терапии).

**I этап реабилитации** – реабилитация в период специализированного лечения основного заболевания (включая хирургическое лечение/химиотерапию/лучевую терапию) в отделениях медицинских организаций по профилю основного заболевания;

**II этап реабилитации** – реабилитация в стационарных условиях медицинских организаций (реабилитационных центров, отделений реабилитации), в ранний восстановительный период течения заболевания, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений течения заболевания.

**III этап реабилитации** – реабилитация в ранний и поздний реабилитационный периоды, период остаточных явлений течения заболевания в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, мануальной терапии, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах логопеда (учителя-дефектолога), оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, дневных стационарах, а также выездными бригадами на дому (в т.ч. в условиях санаторно-курортных организаций).

## **2. Принципы проведения общественных профилактических мероприятий и индивидуальной профилактики:**

- Минимизацию факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализацию веса тела и т.д.);
- Недопущение гиподинамии с прогрессирующим увеличением физической активности с учетом статуса заболевания и функциональных возможностей
- Дозированные физические нагрузки, в том числе, рекомендуемые пациентам с классом тяжести ЦП А-В по СТР;
- Охранительный режим с ограничением физических нагрузок у пациентов с классом тяжести ЦП С по СТР и высоким риском кровотечений.

**Рекомендации по питанию**, в целом, соответствуют таковым при ЦП [51].

- Запрещается потребление алкоголя;
- Калораж пищи должен определяться из расчета не менее 35 ккал/кг/день, при этом учитывается фактический вес больного, с коррекцией в случае наличия асцита;
- У пациентов с ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), страдающих ЦП, для достижения целевой потери веса (>5-10%) целесообразна гипокалорийная диета (с дефицитом 500-800 ккал/сутки);
- При составлении рациона целесообразно учитывать предпочтения пациента;
- Минимальное потребление белка, необходимое для поддержания баланса азота при ЦП, составляет 1,2–1,5 г/кг веса тела в сутки;
- Не допускается сокращение потребления белка, за исключением непосредственно эпизодов тяжелой ПЭ, особенно при наличии портосистемных шунтов;
- Растительный белок переносится лучше животного; целесообразна комбинация растительных белков (фасоль, горох и т.д.), молочных продуктов, птицы, рыбы, длинноцепочных аминокислот;
- Поощряется употребление овощей и фруктов; если при этом возникает вздутие живота, то необходимо провести коррекцию рациона;
- Поощряется потребление черного кофе до 2-3 чашек в сутки (при удовлетворительной переносимости);
- У пациентов с асцитом требуется ограничение потребления натрия (в пределах 80 ммоль в день, что соответствует 2 г натрия и 5 г соли, добавляемой ежедневно к рациону); поскольку это может привести к потере аппетита и снижению потребления калорий и белка, необходимо принять меры по улучшению

органолептических свойств пищи; может потребоваться некоторое время для привыкания к такой диете;

- Предпочтительно дробное питание с сокращением промежутков между приемами пищи; целесообразно 3 основных приема пищи (завтрак, обед и ужин) и 3 перекуса (второй завтрак, полдник и поздний ужин);
- Необходим достаточный общий объем потребляемой жидкости (до 2–3 литров в сутки), за исключением случаев дилуционной гипонатриемии у пациентов с асцитом;
- Саплементация минералами (селен, цинк) и витаминами (К, D) показана при их клинически или лабораторно подтвержденном дефиците; в частности при уровне 25-гидроксивитамина D <20 нг/мл показан его пероральный прием до достижения уровня >30 нг/мл;
- Для восполнения выраженного дефицита белка, а также макро- и микронутриентов, в особенности у пациентов с ПЭ, могут назначаться специализированные жидкие стерильные готовые к использованию энтеральные питательные смеси, содержащие аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ) (Растворы аминокислот, применяемые при печеночной недостаточности, в качестве добавки к пище от 50 до 200 г/сутки внутрь);
- В случаях выраженного истощения и/или невозможности энтерального питания показано парентеральное питание из расчета 35-40 ккал/кг идеальной массы тела/сутки, с включением аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ) и лейцина (специализированные растворы аминокислот применяемые при печеночной недостаточности);
- Требуется соблюдение рекомендаций по питанию, специфичных для конкретной этиологии ЦП (например, исключение легкоусваиваемых углеводов при СД или инсулинорезистентности, исключение продуктов, содержащих медь при болезни Вильсона-Коновалова и т.д.).

**Первичная профилактика ГЦК** включает [20-25]:

- Вакцинацию против гепатита В;
- Достоверно снижает риски HBV-ассоциированной ГЦК;
- Изменения социальной / культурной / медицинской практики (снижение потребления / вреда инъекционных наркотиков, профилактику заболеваний, передаваемых половым путем, эффективный скрининг препаратов крови);
- В целях снижения рисков вирусных гепатитов В, С, D;
- Модификацию образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки,

снижение потребления алкоголя);

- В целях снижения риска жировой болезни печени;
- Снижение риска контакта с канцерогенами (афлатоксин, табак) путем совершенствования законодательства, контроля, информационного обеспечения.

**Вторичная профилактика ГЦК** включает этиотропную и базисную патогенетическую терапию фонового гепатита согласно соответствующим клиническим рекомендациям [9, 10, 13, 26-34]:

- Противовирусную терапию хронического гепатита В, С, D;
- Модификацию образа жизни и таргетную терапию компонентов метаболического синдрома при метаболически-ассоциированной (неалкогольной) жировой болезни печени;
- Абстиненцию при алкогольном стеатогепатите;
- Иммуносупрессивную терапию аутоиммунного гепатита;
- Антихолестатическую терапию первичного билиарного холангита;
- Антикомлексоновую терапию при болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматозе и пр.

**Третичная профилактика ГЦК** включает:

- Регулярное динамическое наблюдение с использованием КТ или МРТ с внутривенным контрастным усилением,
- Меры по предотвращению рецидива ГЦК, в том числе с помощью противоопухолевой терапии и этиотропной терапии фонового заболевания печени.

## **Скрининг ГЦК**

Скрининг ГЦК проводится исходя из следующих принципов [3]:

- Скринингу подлежат конкретные целевые группы с повышенными рисками развития ГЦК, к которым относятся [3]:

- Пациенты с ЦП класса А и В по СТР (УД-А);
- Пациенты с ЦП класса С по СТР, находящиеся в листе ожидания трансплантации печени (УД-С);
- Пациенты без ЦП с ХГВ со средним или высоким риском ГЦК (согласно классам по PAGE-B 10-17 и  $\geq 18$  баллов соответственно) (УД-С);

- Риск ГЦК при ХГВ может быть рассчитан по шкале REACH-B, включающую пол, возраст, АЛТ, HBeAg, [HBV DNA], имеется онлайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/reach-b-score-hepatocellular-carcinoma-hcc#evidence>;
  - Пациенты без ЦП, но с выраженным фиброзом F3 согласно индивидуальной оценке риска (УД-С);
  - Роль скрининга пациентов с НАЖБП без ЦП неясна (УД-С);
  - Пациентам с ХГВ, не получающим терапию по поводу ХГВ, и имеющим низкий риск ГЦК, целесообразно проходить скрининг ГЦК, по крайней мере, ежегодно (УД-С).
- Скрининг ГЦК проводится каждые 6 месяцев квалифицированным специалистом и включает УЗИ органов брюшной полости (В) ± АФП;

- АФП, АФП-L3 и дезгаммакарбокситромбин (ДСР) не обладают высокой специфичностью и являются субоптимальными с точки зрения экономической эффективности для рутинного наблюдения и раннего выявления ГЦК (УД-А).

- У пациентов с высоким риском развития ГЦК с узлами <1 см, которые были обнаружены на УЗИ, скрининг нужно проводить с интервалами ≤ 4-месяцев в первый год; при отсутствии увеличения размеров и количества узлов, дальнейший скрининг может проводиться с обычным 6-месячным интервалом.

### **3. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- **Рекомендуется** соблюдать следующую периодичность наблюдения после завершения радикального лечения по поводу ГЦР и применять следующие методы

наблюдения для раннего выявления прогрессирования заболевания [74, 75, 76]:

- сбор анамнеза и физикальное обследование – каждые 3–6 мес., далее 1 раз в 6–12 мес;

- определение уровня АФП (если исходно он был повышен) – каждые 3–4 мес. в первые 2 года, далее 1 раз в 6–12 мес.;

- УЗИ органов брюшной полости – каждые 3–4 мес.;

- КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием – каждые 3–6 мес.;

- рентгенография органов грудной клетки – каждые 12 мес.

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** задачей наблюдения является раннее выявление прогрессирования заболевания после завершения лечения с целью раннего проведения хирургического лечения резектабельных метастатических очагов, аблации и/или химиоэмболизации рецидивных опухолей, своевременного начала лекарственного противоопухолевого лечения.

• **Рекомендуется** соблюдать следующую периодичность и применять следующие методы наблюдения за пациентами, проходящими противоопухолевое лечение по поводу ГЦР для раннего выявления прогрессирования заболевания [74, 75, 76]:

1) сбор анамнеза заболевания и лечения, включая данные о сопутствующей патологии, и физикальное обследование;

2) развернутый клинический анализ крови (лейкоцитарная формула, число тромбоцитов);

3) биохимический анализ крови (определение уровня мочевины, креатинина, альбумина, глюкозы, АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы);

4) коагулограмма (международное нормализованное отношение);

5) определение уровня АФП – каждые 3–4 мес.;

6) УЗИ органов брюшной полости – каждые 2–3 мес.;

7) эзофагогастродуоденоскопия – каждые 6 мес.;

8) мультифазная КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием – каждые 3–4 мес.;

9) рентгенография органов грудной клетки – каждые 6 мес.;

10) сцинтиграфия костей всего тела – по показаниям.

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

#### **4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

• Пациентам с ГЦР после оперативных вмешательств рекомендуется проводить реабилитацию, ориентируясь на общие принципы реабилитации пациентов после проведенных хирургических вмешательств, ТАХЭ и/или химиотерапии для улучшения клинических и функциональных исходов [77].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

#### **4.1 Предреабилитация**

- С целью повышения кардиореспираторной выносливости на этапе подготовки к проведению противоопухолевого лечения пациентам с ГЦР рекомендуются занятия лечебной физкультурой (ЛФК) в домашних условиях (аэробная и анаэробная физическая нагрузка средней интенсивности) не менее 15 мин в день 6–7 раз в неделю для снижения частоты послеоперационных осложнений [77].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

- Пациентам с ГЦР **рекомендуется** нутритивная поддержка при наличии хотя бы одного из перечисленных факторов: непреднамеренное снижение массы тела на 10% и более от исходной за последние 6 мес., индекс массы тела <18,5 кг/м<sup>2</sup>, недостаточный объем принимаемой пищи (калорийность <1500 ккал/сут) для улучшения результатов лечения и выживаемости пациентов [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** целью нутритивной поддержки в совокупности с проведением ЛФК является поддержание функционального состояния пациента и предотвращение развития саркопении. При этом предпочтительный способ нутритивной поддержки – пероральное питание (сиппинг). При невозможности или неадекватности перорального питания необходима установка назогастрального зонда или наложение временной гастростомы. Калорийность рациона должна составлять 25–30 ккал на кг массы тела в сутки, доза белка – 1,0–1,5 г на кг массы тела в сутки. Необходимо удовлетворение суточной потребности в витаминах и микроэлементах. Предпочтительнее использовать готовые смеси, обогащенные белком и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, в суточной дозе не менее 400 мл (готового напитка). При использовании нутритивной поддержки в течение как минимум 7 дней частота инфекционных осложнений и длительность госпитализации в послеоперационном периоде достоверно уменьшаются. [79]

#### **4.2 Реабилитация при хирургическом лечении**

##### **4.2.1 Первый этап реабилитации**

- Рекомендуется ранняя мобилизация и активизация пациента с ГЦР (вертикализация, дыхательная гимнастика, занятия ЛФК) под контролем инструктора начиная с 1–2-го дня после операции для снижения частоты осложнений и сокращения сроков госпитализации [79, 80].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2).**

- Пациентам с ГЦР рекомендуется раннее начало энтерального питания (на 2-е послеоперационные сутки) с ориентацией на общие принципы нутритивной поддержки после хирургических вмешательств на органах брюшной полости для уменьшения частоты осложнений и длительности госпитализации [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Комментарии: цель проведения ранней мобилизации пациента в совокупности с адекватной нутритивной поддержкой состоит в улучшении кардиореспираторной выносливости пациента, следствием чего является уменьшение частоты нехирургических осложнений и длительности госпитализации.*

#### **4.2.2 Второй этап реабилитации**

- Пациентам **рекомендуются** аэробные нагрузки с постепенным увеличением их интенсивности длительностью до 150 мин в неделю, а также упражнения с сопротивлением (по 8–10 повторений на основные группы мышц) 2 раза в неделю под контролем инструктора ЛФК для улучшения качества жизни пациента и ускорения социальной реабилитации [81, 82].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

*Комментарии: целью физической нагрузки является восстановление кардиореспираторной выносливости, что препятствует развитию мышечной слабости, возникновению и прогрессированию саркопении, улучшает качество жизни пациента и ускоряет его социальную реабилитацию.*

- Пациентам с ГЦР **рекомендуется** проведение сеансов электросна по общепринятой методике для улучшения качества жизни [83].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

*Комментарии: целью проведения сеансов электросна является получение выраженного седативного эффекта, который уменьшает проявления астенического и депрессивного синдромов, снижает интенсивность головных болей, проявления дискинезии желчевыводящих путей, что значительно улучшает качество жизни пациента.*

#### **4.2.3 Третий этап реабилитации**

- Пациентам с ГЦР, находящимся в ремиссии, в домашних условиях **рекомендуются** регулярные занятия ЛФК, начинающиеся с аэробной нагрузки

низкой интенсивности с постепенным увеличением ее до аэробной нагрузки умеренной интенсивности в совокупности с упражнениями с сопротивлением на основные группы мышц (по 15–20 мин, по 8–10 повторений) дважды в неделю для улучшения кардиореспираторной выносливости и повышения качества жизни [84].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 5).**

**Комментарии:** целью занятий ЛФК является обеспечение сохранения мышечной массы, улучшение кардиореспираторной выносливости, повышение качества жизни и увеличение общей выживаемость. Желательное время тренировки – не менее 30 мин в день с умеренной интенсивностью несколько (большинство) дней в неделю, принимая во внимание наличие и тяжесть осложнений противоопухолевого лечения.

### **4.3 Реабилитация при химиотерапии**

- Пациентам с ГЦР, получающим химиотерапевтическое лечение, **рекомендуются** занятия ЛФК с включением аэробной нагрузки средней интенсивности в домашних условиях с целью повышения кардиореспираторной выносливости [85].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- При развитии полинейропатии пациентам с ГЦР рекомендуется проведение поликомпонентной программы реабилитации, включающей в себя упражнения на тренировку баланса, низкоинтенсивную лазеротерапию, низкочастотную магнитотерапию, чрескожную электростимуляцию для уменьшения явления полинейропатии [86-89].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2).**

- В течение всего курса химиотерапии пациентам с ГЦР **рекомендуется** нутритивная поддержка по показаниям в режиме, совпадающем с режимом нутритивной поддержки на предоперационном этапе для сохранения мышечной массы [78].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 3).**

**Комментарии:** нутритивная поддержка необходима с целью сохранения мышечной массы, что в совокупности с сильной физической нагрузкой, препятствует усилению токсичности химиотерапии.

#### **4. Этапы и объемы реабилитации:**

Пациенты с раком печени должны наблюдаться группой специалистов различного профиля, включающей абдоминального онколога, врача-онколога, медицинского психолога, имеющих опыт работы с больными рака печени. Осмотр пациентов врачом-онкологом должен проводиться не менее 2-х раз в год; остальными специалистами - по необходимости. Целесообразно проведение диспансеризации пациентов 1 раз в год в специализированном центре онкологии располагающий достаточной клинико-лабораторной базой.

Диспансерное наблюдение за пациентами с рака печени включает: Динамический мониторинг состояния пациента с оценкой наличия признаков рецидива или метастазирования заболевания, наличия нежелательных явлений при проведении общеукрепляющей терапии после завершенных циклов операции и/или цитостатической терапии, соблюдать за индивидуальной непереносимостью препарата, изменения психологического или социального статуса пациента, оценка состояния других важных систем.

Лечение осложнений химиолучевой терапии: коррекция показателей крови, гигиена полости рта, лечения осложнений со стороны ЖКТ, ЛОР-органов, патологии сердечно-сосудистой системы и др. и направление к профильным специалистам. Всех пациентов с раком легкого рекомендовано регистрировать и наблюдать в специализированном центре онкологии.

*Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 5).*

#### **5. Диагностические мероприятия с указанием уровня медицинской профилактики или реабилитации:**

**1) Основные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:**

- ОАК с лейкоформулой, подсчетом количества тромбоцитов;
- Биохимический анализ крови (натрий, калий, кальций, глюкоза, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой, билирубин, ЛДГ, АСТ, АЛТ, СРБ, щелочная фосфатаза);
- Общий анализ мочи;
- Коагулограмма (АЧТВ, ПВ, МНО, ПТИ, фибриноген);
- Серологические исследования (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV у всех пациентов; HBeAg, anti-HBe, anti-HDV у носителей HBsAg) и вирусологические (ПЦР: HBV ДНК, HCV РНК, HDV РНК) используются для

установления этиологии фонового заболевания печени согласно соответствующим клиническим протоколам диагностики и лечения [6-9];

- Альфа-фетопротейн (АФП) - опухолеспецифический маркер, синтезируемый клетками ГЦК и в следовых количествах – здоровой печенью (нормальный уровень в плазме крови – до 20 нг/мл);
- Рентген исследование (скопия, графия) грудной клетки;
- Мультифазная МРТ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением;
- МРТ органов брюшной полости рекомендуется выполнять с применением гепатоспецифического контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) для корректного стадирования опухолевого процесса перед началом лечения, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения (УД-А) [3, 35, 53, 54];
- Ультразвуковая диагностика комплексная (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почек, надпочечников л/узлов, плевральной полости, перикарда, периферических лимфоузлов);
- ЭКГ;

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*

## **2) Дополнительные диагностические мероприятия с указанием уровня доказательности:**

- Рентгенография придаточных пазух носа;
- МСКТ грудной клетки;
- КТ головы, шеи с контрастированием;
- Фиброэзофагогастродуоденоскопия;
- Колоноскопия;
- УЗДГ сосудов (вен и/или артерий);
- МРТ-головного мозга;
- Рентгеноскопическое исследование желудка, 12 перстной кишки и поджелудочной железы с контрастированием (двойное контрастирование);
- ЭхоКГ;
- Холтеровское – мониторирование ЭКГ;

*Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)*



## 6. Тактика медицинской профилактики или реабилитации с указанием уровня:

Категория	Исследование	Периодичность
Пациенты после завершения радикального лечения	• АФП (в особенности, если исходный уровень был повышен)	Каждые 3–4 мес. в первые 2 года, далее 1 раз в 6 мес.
	• УЗИ органов брюшной полости	Каждые 3–4 мес
	• Мультифазная КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	Каждые 3–6 мес.
	• Рентгенография или КТ органов грудной клетки	Каждые 12 мес.
Пациенты, проходящие противоопухолевое лечение (для раннего выявления прогрессирования заболевания)	• АФП	Каждые 3–4 мес.
	• УЗИ органов брюшной полости	Каждые 2–3 мес
	• Мультифазная КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием	Каждые 3–4 мес.
	• Рентгенография или КТ органов грудной клетки	Каждые 6 мес.
	• Сцинтиграфия костей всего тела	По показаниям
	• ЭГДС	По показаниям
Все пациенты с ГЦК	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ОАК с подсчетом тромбоцитов</li> <li>• Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, билирубин, альбумин, креатинин, мочевины, глюкоза, калий, натрий), МНО</li> </ul>	Каждые 3 мес.; по достижении ремиссии ГЦК при компенсированном заболевании печени (СТР А) - не реже, чем каждые 6 мес.
Пациенты с ГЦК в зависимости от этиологии фонового заболевания печени	• Серологический и вирусологический статус (HBsAg, anti-HDV, anti-HCV, HBV ДНК, HDV РНК, HCV РНК) у пациентов с хроническим гепатитом /ЦП В±D, С	Согласно соответствующим клиническим рекомендациям
	• Глюкоза, инсулин, Hb A1c, липидограмма при НАСГ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом / ЦП	
	• Уровень церулоплазмина, меди в крови и суточной моче, выраженность кольца Кайзера-Флейшера у пациентов с болезнью Вильсона-Коновалова	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уровень ферритина, ОЖСС, насыщение сывороточного трансферрина у пациентов с гемохроматозом</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Белковые фракции (гамма-глобулины), IgG при АИГ у пациентов с аутоиммунным гепатитом / ЦП холангитом</li> </ul>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Щелочная фосфатаза, ГГТП, IgM у пациентов с первичным билиарным холангитом</li> </ul>	
Пациенты с ГЦК отдельными осложнениями ЦП	<ul style="list-style-type: none"> <li>УЗДГ сосудов печени и селезенки (на предмет тромбоза воротной и печеночных вен)</li> <li>УЗИ плевральных полостей (рентгенография органов грудной клетки) для оценки / мониторинга печеночного гидроторакса</li> <li>Психометрические, нейрофизиологические тесты для оценки / мониторинга печеночной энцефалопатии</li> <li>ЭКГ, ЭхоКГ для оценки / мониторинга портопультмональной гипертензии, цирротической кардиомиопатии</li> <li>Оценка по шкалам SARC-F и EWGSOP2 для оценки / мониторинга саркопении</li> <li>25-гидроксивитамин D, ионизированный кальций для оценки / мониторинга минерального обмена</li> </ul>	Не реже, чем каждые 6 мес. при ЦП СТР А и каждые 3 мес. – при ЦП СТР В, С
	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЭГДС (скрининг / мониторинг варикозного расширения вен пищевода, желудка)</li> </ul>	Ежегодно при компенсированном ЦП (СТР А) с показателями непрямой эластографии >20 кПа и количеством тромбоцитов <150/мкл, при декомпенсированном ЦП, а также у всех пациентов с ранее выявленным варикозным расширением
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для оценки / мониторинга остеопороза</li> </ul>	Каждые 12 месяцев
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Иные исследования по показаниям</li> </ul>	Согласно соответствующим клиническим рекомендациям

## **7. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий:**

Профилактическая терапия и реабилитация должна контролироваться клинически, лабораторно и инструментальными обследованиями во время посещения на динамический контроль. Индикаторы эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий при раке печени следующие:

- отсутствия рецидива заболевания;
- отсутствия метастазирования заболевания;
- отсутствия поздних осложнений хирургической, цитостатической и лучевой терапии;
- полноценное возвращение на исходное положение психического состояния больного и близких родственников пациента;
- отказ пациента от вредных привычек, соблюдение образа здоровой жизни, здорового питания;
- своевременное обращение на динамический контроль пациента;
- своевременное лечение состояний/заболеваний являющиеся фоновым заболеванием или фактором риска гепатоцеллюлярной карциномы.

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ  
ПРОТОКОЛ ПАЛЛИАТИВНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ  
«ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНАЯ  
КАРЦИНОМА»**

**ТАШКЕНТ – 2025**

**- Коды МКБ:**

<b>МКБ-10:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
C22	– Злокачественное новообразование печени и внутрипеченочных желчных протоков
C22.0	– Печеночноклеточный рак
C22.1	– Рак внутрипеченочного желчного протока
C22.2	– Гепатобластома
C22.3	– Ангиосаркома печени
C22.4	– Другие саркомы печени
C22.7	– Другие уточненные раки печени
C22.9	– Злокачественное новообразование печени неуточненное
Скачать (ссылка с МКБ-10): <a href="https://mkb-10.com/index.php?pid=1128">https://mkb-10.com/index.php?pid=1128</a>	
<b>МКБ-11:</b>	
<b>Код</b>	<b>Название</b>
2C12	Злокачественные новообразования печени или внутрипеченочных желчных протоков
2C12.0	Злокачественное новообразование печени
2C12.00	Гепатоцеллюлярный рак и холангиокарцинома, смешанный вариант
2C12.01	Гепатобластома
2C12.02	Гепатоцеллюлярный рак печени
2C12.03	Мезотелиальная карцинома печени
2C12.0Y	Другое уточненное злокачественное новообразование печени
2C12.0Z	Злокачественное новообразование печени неуточненное
XN4W48	Гепатоцеллюлярный рак, БДУ
XN4T58	Гепатоцеллюлярный рак, светлоклеточный вариант
XN9Q35	Фиброламеллярная гепатоцеллюлярная карцинома
XN0G90	Гепатоцеллюлярный рак, плеоформный вариант
XN5761	Гепатоцеллюлярный рак, скirrosный
XN3T17	Гепатоцеллюлярный рак, веретенклеточный
Скачать (ссылка с МКБ-11): <a href="https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808">https://icd.who.int/browse/2025-01/mms/ru#1294035808</a>	

## 1. Основная часть

### 1) Введение

**Гепатоцеллюлярная карцинома** – первичная злокачественная опухоль из гепатоцитов.

**2) Определение синдрома развившийся в процессе течения данной нозологии** (ссылка на использованный источник: [https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group\\_populations=0&cancers=11](https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=11)):

По данным Международного Агентства Изучения Рака – GLOBOCAN, в 2022 году всего выявлено 866 136 случаев гепатоцеллюлярной карциномы и 758 725 человек умерли от этого вида рака.

ГЦК является наиболее частой злокачественной опухолью печени, развивается у пациентов с гепатитом и циррозом печени, ассоциированными с вирусами гепатитов В, С, D, алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, аутоиммунными и холестатическими заболеваниями, гемохроматозом, болезнью Вильсона-Коновалова, альфа 1-антитрипсиновой недостаточностью, внося значительный вклад в смертность от онкологических заболеваний (пятое место в мире) [1-3].

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) (гепатоцеллюлярная карцинома, печеночно-клеточный рак) – наиболее частая (около 85 % случаев) злокачественная опухоль печени, исходящая из гепатоцитов. Реже встречается холангиоцеллюлярный рак (холангио-карцинома) – злокачественная опухоль, исходящая из эпителия внутрипеченочных желчных протоков, а также смешанные гепатохолангиокарциномы, фиброламельлярная карцинома, которая формально классифицируется как вариант печеночно-клеточного рака [60].

Гепатоцеллюлярный рак развивается чаще всего на фоне цирроза печени (около 80 % случаев) или хронического воспаления любой этиологии: вирусных гепатитов В и С, алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, первичного склерозирующего и аутоиммунного гепатита, вследствие экзогенных токсических повреждений печени (под действием афлотоксинов, винилхлорида, на фоне применения стероидных гормонов), а также при наследственных заболеваниях (дефиците альфа-1-антитрипсина, тирозинемии и гемохроматозе) и нарушениях состояния иммунной системы, при которых происходит повреждение печени с исходом в хронический гепатит и цирроз. Менее 10 % случаев ГЦР развивается в здоровой ткани печени.

По статистическим данным РСНПМЦОиР за 2023 год рак печени в структуре общей онкологической заболеваемости в Республике Узбекистан занимает 7-место (6-место у мужчин – 3,3, 10-место среди женщин – 2,4) и заболеваемость раком

печени на 100 тыс население составляет 2,9 случаев. В 2023 году впервые выявлены всего 1060 больных раком печени. Из них, активно во время профилактических осмотров было выявлено 7,3% случаев. Удельный вес больных с диагнозом рак печени, подтвержденным морфологически составляет 77,6%. 0,8% случаев выявлен в I стадии заболевания, 14,3% - во II стадии, 42,4% - в III стадии и 38,7% - на IV стадии. У 3,9% больных стадия заболевания не удалось установить. В начале 2025 года с рак печени под диспансерным наблюдением состояли 1647 больные и болезненность составлял 4,5 на 100 тысяч населения. 5-летняя выживаемость при рак печени в республике составляет 26,8% и 1-годичная летальность – 35,3%. В Республике Узбекистан в 2023 году от рак печени умерло 830 больных, что смертность на 100 тыс.населения составляет 2,3 и занимает 6-место после рака молочной железы, желудка, легкого, КРР и шейки матки.

### **- Клиническая классификация**

#### **1.8. Клиническая классификация [2, 3, 6, 11]**

##### **Гистологическая классификация:**

##### **1) Эпителиальные опухоли:гепатоцеллюлярные.**

###### ***Доброкачественные:***

- Гепатоцеллюлярная аденома;
- Фокальная узловая гиперплазия.

###### ***Рак-ассоциированные и предраковые поражения:***

- Крупноклеточные изменения (ранее «дисплазия»);
- Мелкоклеточные изменения (ранее «дисплазия»).

##### **2) Диспластические узлы:**

- Легкой степени;
- Тяжелой степени.

###### ***Злокачественные:***

- Гепатоцеллюлярная карцинома;
- Гепатоцеллюлярная карцинома (Фиброламеллярный вариант);
- Гепатобластома, эпителиальный вариант;
- Недифференцированная карцинома;
- Эпителиальные опухоли: билиарные.

### ***Доброкачественные:***

- Аденома желчного протока (гемартома пребилиарных желез и др);
- Микрокистозная аденома;
- Билиарная аденофиброма.

### ***Предраковые поражения:***

- Интраэпителиальная билиарная неоплазия класс 3;
- Внутрипротоковая папиллярная неоплазия с низкой и средней степени интраэпителиальной неоплазии;
- Внутрипротоковая папиллярная неоплазия с высокой степени интраэпителиальной неоплазии;
- Муцинозная кистозная неоплазия с низкой и средней степени интраэпителиальной неоплазии;
- Муцинозная кистозная неоплазия с высокой степени интраэпителиальной неоплазии.

### ***Злокачественные:***

- Интраэпителиальная холангиокарцинома;
- Внутрипротоковая папиллярная неоплазия ассоциированная с инвазивной карциномой;
- Муцинозная кистозная неоплазия ассоциированная с инвазивной карциномой.

### ***Злокачественные новообразования смешанного и неясного генеза:***

- Кальцинированные эпителиально-стромальные опухоли; □ Карциносаркома;
- Комбинированные гепатоцеллюлярные-холангиосаркомы;
- Гепатобластомы, смешанные эпителиально-мезенхимальные;
- Озлокачествленные рабдо-опухоли. Мезенхимальные опухоли:

### ***Доброкачественные:***

- Ангиомиолипома;
- Кавернозная гемангиома;
- Инфантильная гемангиома;
- Лимфангиома;
- Лимфангиоматоз;
- Мезенхимальные гемартома;

- Солитарная фиброзная опухоль.

***Злокачественные:***

- Ангиосаркома;
- Эмбриональная саркома (недифференцированная саркома);
- Эпителиоидная гемангиоэндотелиома;
- Саркома Капоши;
- Лейомиосаркома;
- Рабдомиосаркома;
- Синовиальная саркома.

***Опухоли зародышевых клеток:***

- Тератомы;
- Опухоли желточного мешка (опухоль эндодермального синуса);
- Лимфомы;
- Вторичные опухоли.

**Таблица 21. Классификация ГЦК по категориям TNM8 (2017 г.) [11]**

<b>Т – Первичная опухоль</b>	Tx	Первичная опухоль не может быть оценена
	T0	Отсутствие данных о первичной опухоли
	T1a	Солитарная опухоль 2 см или менее в наибольшем измерении с или без сосудистой инвазии
	T1b	Солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении без сосудистой инвазии
	T2	Солитарная опухоль с сосудистой инвазией более 2 см или множественные очаги опухоли не более 5 см в наибольшем измерении
	T3	Несколько опухолей размером более 5 см в наибольшем размере
	T4	Опухоль(и), прорастающая(ие) главную ветвь воротной или печеночной вен с непосредственной инвазией в соседние органы (включая диафрагму), за исключением желчного пузыря или с перфорацией висцеральной брюшины

<b>N – Региональные лимфатические узлы</b>	NX	Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены
	N0	Нет метастазов в региональных лимфатических узлах
	N1	Есть метастазы в региональных лимфатических узлах
<b>M – Отдаленные метастазы</b>	M0	Нет отдаленных метастазов
	M1	Есть отдаленные метастазы

**Таблица 22. Группировка ГЦК по стадиям TNM8 (2017 г.)**

<b>Стадия</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Любая T	N1	M0
IVB	Любая T	Любая N	M1

**Барселонская система стадирования ГЦК (Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) classification)** учитывает распространенность опухолевого процесса, функциональное состояние печени, объективное состояние пациента и предполагаемую эффективность лечения (таблица 23) [2, 3, 6]. Согласно BCLC, выделяют 5 стадий: от 0 (очень ранней) и A (ранней) до D (терминальной). Данная классификация имеет прогностическую значимость для пациентов с ГЦК безотносительно наличия ЦП. В последней редакции этой классификации (2018 г.) вместо классов цирроза А–В по Child – Pugh используется формулировка «сохранная функция печени», что соответствует оценке <8 баллов по классификации Child – Pugh [35]. BCLC также предусматривает алгоритм лечения в зависимости от стадии заболевания, при этом сама стадия, прогноз заболевания и тактика лечения могут меняться при прогрессировании либо эффективном лечении.

**Таблица 23. Модифицированная Барселонская система стадирования ГЦК (BCLC).**

Стадия	Характер опухоли	Класс ЦП по СТР	Объективное состояние
0 Очень ранняя	Единичный узел <2 см	А	0
А Ранняя	Единичный или 2–3 узла <3 см	А-В	0
В Промежуточная	Множественные узлы	А-В	0
С Продвинутая	Портальная инвазия / внепеченочное распространение	А-В	1-2
Д Терминальная	Любой	С	3-4

Класс тяжести фонового ЦП (функциональный статус печени), необходимый для расчета BCLC, определяется по классификации Child-Turcotte-Pugh (СТР) (Таблица 24) [6, 7, 12, 13], имеется онлайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/child-pugh-score-cirrhosis-mortality>.

**Таблица 24. Класс тяжести ЦП по критериям СТР**

Показатели	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Незначительный или корригируемый медикаментозно	Умеренный /Значительный или некорригируемый медикаментозно
Энцефалопатия	Нет	1-2 степени или корригируемая медикаментами	3-4 степени или некорригируемая медикаментами
Билирубин, мкмоль/л	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Альбумин, г/л	>35	28-35	<28
МНО (Протромбиновое время, сек)	<1,71 (<4)	1,7-2,3 (4-6)	>2,3 (>6)

Функциональный статус пациента, необходимый для расчета BCLC, определяется по шкале ECOG (Таблица 25) [1], имеется он-лайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/eastern-cooperative-oncology-group-ecog-performance-status>.

**Таблица 25. Функциональный статус пациента по шкале ECOG.**

Функциональный статус	Характеристика
0	Пациент полностью активен, в том же объеме, что и до болезни
1	Больной неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или офисную работу)
2	Больной лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но нетрудоспособен. Более 50% времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении
3	Больной способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели

**Классификация (шкала) MELD** применяется у пациентов с ГЦК и ЦП для оценки прогноза заболевания (в том, числе, у пациентов с планируемой резекцией печени) (таблица 26). В контексте трансплантации печени наличие ГЦК является исключением, когда при соответствии Миланским критериям (один очаг ГЦК от 2 до 5 см или двумя-тремя очагами менее 3 см в диаметре при отсутствии сосудистой инвазии или внепеченочных метастазов) шкале MELD автоматически присваивается оценка, равная 22 (28 в случае гипероксалурии), с увеличением на 10% каждые 3 месяца с момента постановки диагноза. Для расчета используется формула:  $MELD(i) = 0.957 \times \ln(Cr) + 0.378 \times \ln(bilirubin) + 1.120 \times \ln(INR) + 0.643$ , имеется он-лайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/meld-score-model-end-stage-liver-disease-12-older>.

**Таблица 26. Прогноз смертности (Шкала MELD).**

Значение MELD	Смертность
≤9	1,9%
10-19	6,0%
20-29	19,6%
30-39	52,6%
≥40	71,3%

**Классификация (шкала) ALBI** (Albumin-Bilirubin Grade) применяется для оценки выживаемости при ГЦК (таблица 27) [44]. Для расчета используется формула:  $ALBI = (\log_{10} \text{bilirubin } \mu\text{mol/L} \times 0.66) + (\text{albumin g/L} \times -0.085)$ , имеется он-лайн калькулятор: <https://www.mdcalc.com/albi-albumin-bilirubin-grade-hepatocellular-carcinoma-hcc>.

**Таблица 27. Прогноз выживаемости (Шкала ALBI).**

Значение ALBI	Степень	Средняя выживаемость, мес.
$\leq -2,60$	1	18,5–85,6
$> -2,60 - \leq -1,39$	2	5,3-46,5
$> -1,39$	3	2,3–15.5

## 2. Методы, подходы и процедуры диагностики и лечения:

### 1) Показания для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Проведение паллиативной (симптоматической) операции, паллиативных курсов химиотерапии, таргетной, иммунотерапии, лучевой и иных видов лечения;
- Проведение первичной или повторной биопсии/трепанобиопсии опухоли/лимфатического узла;
- Развитие осложнений некорректирующихся проводимой амбулаторной терапией;
- Проведения симптоматической терапии.

### 2) Условия для госпитализации в организацию по оказанию паллиативной медицинской помощи:

- Наступление срока проведения паллиативных курсов химиотерапии, таргетной, иммунотерапии, лучевой и иных видов лечения (паллиативного или симптоматического оперативного лечения);
- Наличие жизнеугрожающих состояний;

## 3. Диагностические критерии (описание достоверных признаков синдрома):

### 1) Жалобы и анамнез:

Жалобы, связанные с фоновым заболеванием печени, включают:

- Слабость или утомляемость;

- Зуд;
- Увеличение живота;
- Кровотечения, мелену.

Жалобы, связанные с опухолью, включают:

- Потерю веса, лихорадку, вздутие живота, тошноту, потерю аппетита;
- Боль и дискомфорт в верхнем правом квадранте живота.

В анамнезе у пациентов с ГЦК следует выявлять этиологические факторы / преопухолевые состояния, а также факторы риска [8].

## **2) Общее, физикальное обследование:**

Специфические для ГЦК симптомы отсутствуют. В редких случаях визуально и физикально определяется объемное образование в правом подреберье. Обычно выявляются признаки ЦП, включая признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии, такие как [6, 7]:

- Гепатомегалия, спленомегалия;
- Желтуха;
- Асцит, периферические отеки;
- Порхающий тремор;
- Потеря мышечной массы;
- Признаки кровотечения;
- Когнитивные, неврологические нарушения, нарушения сознания;

• Для объективизации оценки используются бумажные психометрические тесты (тесты связи чисел, число-буква, линии, почерка, арифметический, пересказа), компьютеризированные психометрические тесты (задержки времени реакции, ингибиторного контроля, SCAN-тест, тест Струпа [Stroop test], доступного в виде приложения для смартфона) и нейрофизиологические тесты.

## **3) Лабораторные исследования:**

### **Основные:**

- ОАК с подсчетом тромбоцитов. Могут быть выявлены анемия (в результате гиперспленизма, кровотечений из ВРВ), лейкопения, тромбоцитопения (в результате гиперспленизма и прямого миелодепрессивного влияния ВГС), ускорение СОЭ (при инфекционных осложнениях) [5, 7];

- Биохимический профиль включает определение показателей АЛТ, АСТ, ГГТП, альбумина, билирубина, щелочной фосфатазы, МНО или ПВ, а также

рутинных (глюкозы, креатинина, холестерина, калия, натрия), и некоторых специфических показателей, таких как, гамма-глобулины, IgG (скрининг аутоиммунного гепатита), сывороточное железо и ферритин (скрининг гемохроматоза и вторичной перегрузки железом), церулоплазмин (скрининг болезни Вильсона-Коновалова). Активность АЛТ и АСТ, как правило, коррелирует с некрвоспалительными изменениями в печени. Уровень билирубина может повышаться при внепеченочном и внутрипеченочном холестазах, а также свидетельствовать об органной недостаточности на поздней стадии заболевания, в особенности при снижении уровня альбумина, увеличении МНО или ПВ и повышении концентрации креатинина и мочевины (при развитии почечной дисфункции) [5, 7];

- Серологические исследования (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV у всех пациентов; HBeAg, anti-HBe, anti-HDV у носителей HBsAg) и вирусологические (ПЦР: HBV ДНК, HCV РНК, HDV РНК) используются для установления этиологии фонового заболевания печени согласно соответствующим клиническим протоколам диагностики и лечения [6-9];

- Альфа-фетопротейн (АФП) - опухолеспецифический маркер, синтезируемый клетками ГЦК и в следовых количествах – здоровой печенью (нормальный уровень в плазме крови – до 20 нг/мл); рекомендуется определять пациентам с подозрением на ГЦК или установленным диагнозом ГЦК, получающим специализированную противоопухолевую терапию, или находящимся в процессе динамического наблюдения после лечения для оценки прогрессирования, прогноза заболевания и контроля эффективности лечения. Результат анализа на АФП считается положительным при уровне >100 нг/мл или ежемесячном увеличении на 7 нг/мл в месяц по результатам 3 последовательных измерений. Уровень АФП может неспецифически повышаться при хронических заболеваниях печени, например, при острых и хронических вирусных гепатитах, некоторых других онкологических заболеваниях (гепатоидном раке желудка, герминогенных опухолях и т. д.), а также при беременности [10, 11].

- Коагулограмма (ПВ, МНО, фибриноген, АЧТВ).

#### **Дополнительные:**

- PIVKA-II - представляет собой аномальную форму протромбина, который экспрессируется в результате дефекта посттрансляционного карбоксилирования на фоне дефицита витамина К. Может быть использован для оценки не только риска развития ГЦК, но и прогноза рецидива после хирургического лечения [53,54].

- ОАМ, копрограмма.

На основании результатов клинико-лабораторного исследования рекомендовано проводить динамическую объективную оценку функционального

состояния печени (в том числе, для оценки противопоказаний к назначению / продолжению и токсичности противоопухолевой терапии) и прогноза выживаемости по шкале СТР. Прогноз выживаемости для пациентов с ГЦК может быть также оценен по шкале ALBI.

#### **4) Инструментальные исследования:**

Диагностика ГЦК основана на результатах лучевых методов исследования, и в отдельных случаях – результатах гистологического исследования.

##### **Основные:**

- Мультифазная МРТ или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением позволят выявить типичные для ГЦК признаки, такие как:

- диффузное (не кольцевидное) контрастное усиление в поздней артериальной фазе и «вымывание» контрастного вещества в венозной фазе при опухолях >1 см в диаметре;

- наличие псевдокапсулы в отсроченной (равновесной) фазе в опухолевых узлах >2 см в диаметре;

- рост опухоли менее чем за 6 мес. на 50 % или увеличение размеров опухоли не менее чем на 5 мм за 6 мес. [3, 7].

- МРТ органов брюшной полости рекомендуется выполнять с применением гепатоспецифического контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) для корректного стадирования опухолевого процесса перед началом лечения, дифференциальной диагностики и контроля эффективности лечения (УД-А) [3, 35, 53, 54];

- КТ органов грудной клетки и сцинтиграфия используются с целью диагностики метастазов ГЦК:

- После установления диагноза ГЦК обязательны КТ органов грудной клетки и сцинтиграфия (в случае наличия у пациента костных болей), так как ГЦК обычно метастазирует в легкие, лимфоузлы брюшной полости, брюшину и кости;

- По меньшей мере 3-фазная КТ или МРТ используется для оценки распространения опухолевого процесса, обнаружения малигнизированных лимфоузлов и инвазии сосудов для определения возможности радикальной терапии;

- Увеличенные регионарные лимфоузлы не обязательно означают малигнизацию; они часто наблюдаются при вирусных гепатитах, первичном билиарном холангите, аутоиммунном гепатите и других фоновых заболеваниях печени [2, 3, 6].

##### **Дополнительные:**

- УЗИ органов брюшной полости является скрининговым методом. ГЦК лоцируется в виде очагового образования печени (часто с гипоехогенным «halo»

ободком), эхоструктура которого может различаться в зависимости от размеров опухоли. ГЦК размером  $\leq 3$  см в диаметре чаще представлена хорошо отграниченным гипоехогенным образованием; опухоли  $>3$  см отличаются наличием стеатоза, кальцификации, некротических изменений, кровоизлияний и часто могут быть гиперэхогенными. УЗИ с ЦДК и энергетическая доплерография выявляют гиперваскуляриность с кровотоком опухоли от периферии к центру. лучше выявляет сосудистый кровоток опухоли от периферии к центру. Ценность УЗИ заключается также в обеспечении контроля при выполнении прицельной биопсии очагов в печени [3, 7].

- УЗИ органов брюшной полости с контрастным усилением обладает преимуществом в выявлении гиперваскулярных узлов и может использоваться при дифференциальной диагностике очаговых образований печени. ГЦК характеризуется интенсивным пиком усиления эхо-сигнала в артериальную фазу, околоопухолевым и внутриопухолевым хаотическим скоплением атипичных сосудов (обусловленных неоангиогенезом), а также наличием питающих сосудов [3, 7].

- ПЭТ-сканирование ФДГ не рекомендуется для ранней диагностики ГЦК из-за высокой вероятности ложноотрицательных результатов (УД-С). Может быть рассмотрена для выявления внепеченочных метастазов (с холином, ФДГ) [36].

## **5) Прицельная биопсия печени [2, 3, 6]**

- У пациентов с установленным ЦП и типичными результатами контрастирования очагового образования печени при лучевой визуализации (МРТ или КТ с внутривенным контрастным усилением) диагноз ГЦК может быть выставлен без морфологического подтверждения;

- У пациентов с установленным ЦП с нетипичными для ГЦК результатами лучевой визуализации (МРТ или КТ с внутривенным контрастным усилением), в особенности, при поражениях диаметром менее 2 см, когда диагностическая значимость лучевых методов исследования снижается, для постановки диагноза ГЦК показана прицельная биопсия узловых образований печени;

- У пациентов без ЦП лучевая диагностика сама по себе не считается достаточной, и для постановки диагноза ГЦК требуется морфологическое подтверждение;

- В случаях, когда установление или исключение ЦП затруднительно, диагностические подходы соответствуют таковым для пациентов без ЦП (т.е. морфологическая верификация обязательна);

- Толсто- и тонкоигольная биопсия печени имеют свои преимущества и недостатки. Толстоигольная биопсия более информативна и позволяет сохранить

образец ткани в парафине для дальнейших иммуногистохимических и гистологических обследований, и, кроме того, имеет более высокую чувствительность (ложноотрицательные результаты встречаются реже). Тонкоигольная биопсия менее инвазивна и реже приводит к осложнениям, особенно при расположении патологического очага в глубине органа и вблизи крупных сосудов;

- Диагностическая значимость прицельной биопсии во многом зависит от опыта и квалификации проводившего ее врача, а также морфолога; в любом случае, отрицательный результат биопсии не гарантирует отсутствия ГЦК, особенно при небольших размерах патологического очага. Пациенты с отрицательным, либо неокончательным гистологическим результатом, должны находиться под тщательным наблюдением с проведением повторных лабораторных и инструментальных обследований, включая повторную биопсию, особенно в случае роста очага.

#### **4. Цели оказания паллиативной медицинской помощи.**

- ✓ Предотвратить и устранить боль, кровотечения, механической и паренхиматозной желтухи, порталной гипертензии и другие мучительные симптомы, облегчение страданий пациента;
- ✓ Замедлить прогрессирование рака и продлить жизнь больного;
- ✓ Улучшить самочувствие, повысить качество жизни;
- ✓ Обеспечить психологическую, социальную, духовную поддержку, поддержка психосоматического состояния;
- ✓ Справиться с побочными эффектами противоопухолевого лечения;

#### **5. Тактика оказания паллиативной медицинской помощи.**

- уменьшение опухолевых очагов и метастазов;
- достижение частичной регрессии и стабилизации опухолевого процесса;
- улучшение качества жизни пациента;
- увеличение продолжительности жизни.

**1) Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.**

**2) Паллиативное немедикаментозное лечение:**

**Рекомендации по немедикаментозному лечению** включают [5, 51]:

- Минимизацию факторов риска прогрессирования (исключение алкоголя, табака, марихуаны, гепатотоксичных лекарственных средств, включая биологически активные добавки, нормализацию веса тела и т.д.);
- Недопущение гиподинамии с прогрессирующим увеличением физической активности с учетом статуса заболевания и функциональных возможностей
- Дозированные физические нагрузки, в том числе, рекомендуемые пациентам с классом тяжести ЦП А-В по СТР;
- Охранительный режим с ограничением физических нагрузок у пациентов с классом тяжести ЦП С по СТР и высоким риском кровотечений.

**Рекомендации по питанию**, в целом, соответствуют таковым при ЦП [51]: •

Запрещается потребление алкоголя;

- Калораж пищи должен определяться из расчета не менее 35 ккал/кг/день, при этом учитывается фактический вес больного, с коррекцией в случае наличия асцита;
- У пациентов с ожирением (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>), страдающих ЦП, для достижения целевой потери веса (>5-10%) целесообразна гипокалорийная диета (с дефицитом 500-800 ккал/сутки);
- При составлении рациона целесообразно учитывать предпочтения пациента;
- Минимальное потребление белка, необходимое для поддержания баланса азота при ЦП, составляет 1,2–1,5 г/кг веса тела в сутки;
- Не допускается сокращение потребления белка, за исключением непосредственно эпизодов тяжелой ПЭ, особенно при наличии портосистемных шунтов;
- Растительный белок переносится лучше животного; целесообразна комбинация растительных белков (фасоль, горох и т.д.), молочных продуктов, птицы, рыбы, длинноцепочных аминокислот;
- Поощряется употребление овощей и фруктов; если при этом возникает вздутие живота, то необходимо провести коррекцию рациона;
- Поощряется потребление черного кофе до 2-3 чашек в сутки (при удовлетворительной переносимости);
- У пациентов с асцитом требуется ограничение потребления натрия (в пределах 80 ммоль в день, что соответствует 2 г натрия и 5 г соли, добавляемой ежедневно к рациону); поскольку это может привести к потере аппетита и снижению потребления калорий и белка, необходимо принять меры по улучшению

органолептических свойств пищи; может потребоваться некоторое время для привыкания к такой диете;

- Предпочтительно дробное питание с сокращением промежутков между приемами пищи; целесообразно 3 основных приема пищи (завтрак, обед и ужин) и 3 перекуса (второй завтрак, полдник и поздний ужин);
- Необходим достаточный общий объем потребляемой жидкости (до 2–3 литров в сутки), за исключением случаев дилуционной гипонатриемии у пациентов с асцитом;
- Саплементация минералами (селен, цинк) и витаминами (К, D) показана при их клинически или лабораторно подтвержденном дефиците; в частности при уровне 25-гидроксивитамина D <20 нг/мл показан его пероральный прием до достижения уровня >30 нг/мл;
- Для восполнения выраженного дефицита белка, а также макро- и микронутриентов, в особенности у пациентов с ПЭ, могут назначаться специализированные жидкие стерильные готовые к использованию энтеральные питательные смеси, содержащие аминокислоты с разветвленной цепью (АКРЦ) (Растворы аминокислот, применяемые при печеночной недостаточности, в качестве добавки к пище от 50 до 200 г/сутки внутрь);
- В случаях выраженного истощения и/или невозможности энтерального питания показано парентеральное питание из расчета 35-40 ккал/кг идеальной массы тела/сутки, с включением аминокислот с разветвленной цепью (АКРЦ) и лейцина (специализированные растворы аминокислот применяемые при печеночной недостаточности);
- Требуется соблюдение рекомендаций по питанию, специфичных для конкретной этиологии ЦП (например, исключение легкоусваиваемых углеводов при СД или инсулинорезистентности, исключение продуктов, содержащих медь при болезни Вильсона-Коновалова и т.д.).

### **Лучевая терапия**

- Лучевая терапия может быть проведена пациентам с ГЦК для улучшения контроля роста опухоли и выживаемости в случаях, когда другие варианты локорегионарного лечения и/или резекции не могут быть использованы (УД - С);
- Конформная 3D-лучевая терапия (30–60 Гр) может проводиться у пациентов без ЦП и признаков опухолевой инвазии в нижнюю полую вену, портальную вену и ее ветви (УД - С) [49].

### **Трансфузионная поддержка.**

Показания к проведению трансфузионной терапии определяются в первую очередь клиническими проявлениями индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, сопутствующих заболеваний, переносимости химиотерапии и развития осложнений на предыдущих этапах лечения.

Лабораторные показатели для определения показаний имеют вспомогательное значение, в основном для оценки необходимости профилактических трансфузий концентрата тромбоцитов.

Показания к трансфузиям также зависят от времени, после проведения курса химиотерапии – принимаются во внимание, прогнозируемое снижение показателей в ближайшие несколько дней.

### **Эритроцитарная масса/взвесь (УДД):**

- Уровень гемоглобина не нужно повышать, пока обычные резервы и компенсационные механизмы достаточны для удовлетворения потребностей тканей в кислороде;
- Существует только одно показание для трансфузий эритроцитосодержащих сред при хронических анемиях – симптомная анемия (проявляющаяся тахикардией, одышкой, стенокардией, синкопе, de novo депрессией или элевацией ST);
- Уровень гемоглобина менее 30 г/л является абсолютным показанием для трансфузии эритроцитов;
- При отсутствии декомпенсированных заболеваний сердечно-сосудистой системы и легких показаниями для профилактической трансфузии эритроцитов при хронических анемиях могут быть уровни гемоглобина:

– Возраст (лет)	– Триггерный уровень Hb (г/л)
– <25	– 35-45
– 25-50	– 40-50
– 50-70	– 55
– >70	– 60

### **Концентрат тромбоцитов (УДД):**

- При снижении уровня тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  или появлении геморрагических высыпаний на коже (петехии, синячки) проводится профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов;

- Профилактическая трансфузия аферезных тромбоцитов у пациентов с лихорадкой, пациентам, которым планируется инвазивное вмешательство может проводиться при более высоком уровне –  $20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- При наличии геморрагического синдрома петехиально-пятнистого типа (носовые, десневые кровотечения, мено-, метроррагии, кровотечения других локализаций) трансфузия концентрата тромбоцитов проводится с лечебной целью.

### **Свежезамороженная плазма (УДД):**

- Трансфузии СЗП проводятся у пациентов с кровотечением или перед проведением инвазивных вмешательств
- Пациенты с  $\text{MHO} \geq 2.0$  (при нейрохирургических вмешательствах  $\geq 1.5$ ) рассматриваются как кандидаты для трансфузии СЗП при планировании инвазивных процедур. При плановых вмешательствах возможно назначение не менее, чем за 3 дня до вмешательства фитоменадиона не менее 30 мг/сут внутривенно или внутрь.

### **3) Паллиативное медикаментозное лечение**

Включение в клинический протокол незарегистрированных в Республике Узбекистан лекарственных средств не является основанием для возмещения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования.

**Системная терапия ГЦК** показана пациентам с распространенным опухолевым процессом (стадия С по BCCLC) в целях улучшения выживаемости и контроля роста опухоли при:

- Наличии объективных признаков опухолевого процесса и удовлетворительном общем состоянии (ECOG 0–1);
- Сохранной функции печени (СТР А или В, 5–7 баллов);
- Невозможности применения локальных методов лечения (резекции, трансплантации печени, (химио-)эмболизации);
- Внутривенной локализации ГЦК (в качестве «терапии ожидания» ТП) [2, 3, 6].

Во время системной терапии необходим тщательный мониторинг функции печени, проведение активной профилактики и коррекция осложнений ЦП.

**Таблица 28. Режимы 1 линии системной терапии ГЦК**

Группа	Препарат	Режим	Рекомендации	УД
Мультикиназный ингибитор (МКИ), ингибитор протеинкиназы	Сорафениб	400 мг внутрь 2 раза в сутки длительно (400 мг внутрь 1 раз в сутки при ЦП с классом тяжести СТР В7)	Стандартная терапия 1 линии у пациентов с ЦП СТР А-СТР В7. Возможно назначение на стадии ВCLC-В при прогрессировании или противопоказаниях к локо-регионарной терапии	А
МКИ, ингибитор протеинкиназы	Ленватиниб	8 мг внутрь (при массе тела < 60 кг) 1 раз в сутки длительно 12 мг внутрь (при массе тела ≥ 60 кг) 1 раз в сутки длительно	Имеет сопоставимую эффективность с сорафенибом и показан для терапии пациентов с ЦП СТР А. Возможно назначение на стадии ВCLC-В при прогрессировании или противопоказаниях к локорегионарной терапии.	А
Моноклональное антитело к PD-1 + Моноклональное антитело к VEGF	Атезолизумаб + Бевацизумаб	Атезолизумаб 1200 мг в/в + Бевацизумаб 15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед. длительно	Данная комбинация продемонстрировала достоверное увеличение беспрогрессивной и общей выживаемости в сравнении с сорафенибом	А
Моноклональное антитело к PD-1	Ниволумаб*	240 мг в/в 1 раз в 2 нед. длительно (или 480 мг 1 раз в 4 нед.)	Вариант выбора 1 линии терапии при нарушенной функции печени (СТР В 7–8) и / или при противопоказаниях к МКИ	С

\*<sup>1</sup>В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

**Таблица 29. Режимы 2 линии системной терапии ГЦК.**

Группа	Препарат	Режим	Рекомендации	УД
МКИ, ингибитор протеинкиназы	Регорафениб	160 мг внутрь 1 раз в сутки; в течение 3 нед., с интервалом каждые 4 нед.	Рекомендован при прогрессировании на сорафенибе (при условии переносимости сорафениба в дозе $\geq 400$ мг/сут.), общем состоянии ECOG 0–1 и компенсированной функцией печени (СТР А). Назначение регорафениба возможно через 1–2 нед. после окончания сорафениба	А
МКИ, ингибитор протеинкиназы	Кабозантиниб	60 мг внутрь 1 раз в сутки длительно	Рекомендован пациентам с общим состоянием ECOG 0–1 и компенсированной функцией печени (СТР А). Непереносимость сорафениба не является противопоказанием к назначению	А
Моноклональное антитело к VEGFR 2	Рамуцирумаб	10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.	Рекомендован пациентам с уровнем АФП $\geq 400$ нг / мл. при прогрессировании на сорафенибе или его непереносимости с общим состоянием ECOG 0–1 и компенсированной функцией печени (СТР А)	А
Моноклональное антитело к PD-1	Ниволумаб*	240 мг в/в 1 раз в 2 нед. длительно (или 480 мг 1 раз в 4 нед.)	Рекомендован в качестве 2 и последующих линий при СТР В7-8 и / или противопоказаниях к МКИ и рамуцирумабу. Нет данных о негативном влиянии на течение ЦП. Вероятность реактивации вирусных гепатитов низка, хотя в случаях HBsAg+ необходима одновременная противовирусная терапия аналогами нуклеоз(т)идов	С
Моноклональное антитело к PD-1 +	Ниволумаб <sup>1</sup> +	Ниволумаб <sup>1</sup> 1 мг/кг в/в + Ипилиумаб 3 мг/ кг в/в 1 раз в 3 нед. - 4	Рекомендован в качестве 2-й и 3-й линий терапии при непереносимости или противопоказаниях к МКК	С

Моноклональное антитело к CTLA-4	Ипилимумаб*	курса; далее через 6 нед.: Ниволумаб1 240 мг в/в 1 раз в 2 нед. (или 480 мг в/в 1 раз в 4 нед.) длительно		
Моноклональное антитело к PD-1	Пембролизумаб	200 мг в/в 1 раз в 3 нед. длительно	Рекомендован в качестве 2 и 3 линий терапии при непереносимости или противопоказаниях к МКК	С

\*В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС;

## Диетотерапия

Не применяется.

**Лечение фонового заболевания печени** включает этиотропную или базисную патогенетическую терапию гепатита, а также осложнений ЦП согласно соответствующим клиническим рекомендациям [5, 51].

**Симптоматическое лечение** проводится согласно следующим рекомендациям [3]:

При ГЦК на фоне ЦП (УД-С):

- Для купирования умеренной боли может использоваться Парацетамол  $\leq 3$  г в сутки;
- Применение нестероидных противовоспалительных средств следует избегать;
- Для купирования боли средней или сильной интенсивности могут использоваться опиоидные анальгетики (возможны запоры);
- При костных метастазах с болевым синдромом или высоким риском вторичных спонтанных переломов возможно применение паллиативной лучевой терапии (УД-С);
- Применение психотропных препаратов (в частности, бензодиазепинов) для лечения психологического стресса у пациентов с декомпенсированным ЦП ассоциировано с повышенным риском обмороков, травм и изменением психического состояния (УД-С);
- Психологическая поддержка рекомендуется пациентам в соответствии с их статусом (УД-С).

**Таблица 30**

**Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения).**

Лекарственная группа / Код АТХ	МНН	Способ применения*	УД
Ингибитор протеинкиназы L01XE05	Сорафениб	400-800 мг в сутки внутри	А
Ингибитор протеинкиназы L01XE28	Ленватиниб	8-12 мг в сутки внутри	А
Моноклональное антитело к PD-1	Атезолизумаб +	1200 мг в сутки в/в +	А

L01XC32 Моноклональное антитело к VEGF L01XC07	Бевацизумаб	15 мг/кг в/в 1 раз в 3 нед	
Ингибитор протеинкиназы L01XE21	Регорафениб	160 мг внутрь 1 раз в А сутки; в течение 3 нед., с интервалом каждые 4 нед.	А
Ингибитор протеинкиназы L01XE26	Кабозантиниб	60 мг внутрь 1 раз в сутки длительно	А
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786">https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786</a>		

Таблица 31

**Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения):**

Лекарственная группа / Код АТХ	МНН	Способ применения*	УД
Моноклональное антитело к PD-1 L01XC17	Ниволумаб*	240 мг в/в 1 раз в 2 нед. или 480 мг 1 раз в 4 нед.)	С
Моноклональное антитело к CTLA-4 L01XC11	Ипилимумаб*	Ипилимумаб 3 мг/ кг в/в 1 С раз в 3 нед.	С
Моноклональное антитело к PD-1 L01XC18	Пембролизумаб	200 мг в/в 1 раз в 3 нед.	С
Моноклональное антитело к VEGFR 2 L01XC21	Рамуцирумаб	10 мг/кг в/в 1 раз в 2 нед.	А
<b>Скачать (ссылки)</b>	<a href="https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786">https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B3%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%86%D0%B5%D0%BB%D0%BB%D1%8E%D0%BB%D1%8F%D1%80%D0%BD%D0%B0%D1%8F-%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%86%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D0%BA-2023/17786</a>		

\* В соответствии с правилами применения незарегистрированных ЛС.

**6. Хирургическое вмешательство. нет**

**7. Дальнейшее ведение:**

Взрослым пациентам, при наличии противопоказаний на продолжения паллиативных курсов системной терапии рака печени, рекомендуется диспансерное наблюдение у врача-онколога и проведение обезболивающей (при необходимости наркотической), симптоматической терапии [3].

ОАК, Биохимический анализ крови необходимо проводить при необходимости или при наличии признаков дисфункции внутренних органов.

Рентген исследование грудной клетки, УЗИ периферических лимфоузлов, ОБП, ПМТ, МСКТ грудной клетки, МСКТ/МРТ ОБП, таза с контрастированием проводится по клиническим показаниям. ПЭТ/КТ проводится в случае если после паллиативной терапии отмечена ремиссия заболевания и в случае подозрения на прогрессию/рецидив заболевания [6].

Методы обследования:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (белок, креатинин, мочеви́на, билирубин, АЛТ, АСТ, глюкоза крови);
- коагулограмма (протромбиновый индекс, фибриноген, фибринолитическая активность, тромботест);
- рентгенография органов грудной клетки (2 проекции);
- УЗИ шейных и надключичных лимфоузлов;
- УЗИ ОБП;
- компьютерная томография и/или МРТ брюшной полости;
- МРТ головного мозга с контрастированием.

По показаниям: фиброколоноскопия, ирригоскопия, ангиография, сцинтиграфия костей скелета и другие обследования.

## **8. Индикаторы эффективности паллиативного лечения:**

**3.5** Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- «ответ опухоли» – регрессия опухоли после проведенного лечения;
- безрецидивная выживаемость (трех и пяти летняя);
- «качество жизни» включает кроме психологического, эмоционального и социального функционирования человека, физическое состояние организма больного.

**Оценка ответа на противоопухолевую терапию ГЦК** проводится исходя из следующих рекомендаций:

- Для оценки эффективности противоопухолевого лечения у пациентов с ГЦК необходимо проводить мультифазную КТ или МРТ (с контрастным усилением) каждые 2–3 мес. с использованием критериев RECIST 1.1 и/или mRECIST (при ЦП);
- Оценку ответа на локорегионарную терапию следует использовать критерии mRECIST (УД-В) (таблица 16);
- Для оценки ответа на системную терапию рекомендованы как критерии RECIST, так и 1.1 mRECIST (УД-В) (таблица 16);
- Для оценки ответа после резекции, локорегиональной или системной терапии рекомендуются многофазная КТ или МРТ с контрастным усилением (УД-В);
- Определение АФП в динамике целесообразно пациентам с его исходно высоким уровнем; самостоятельного клинического значения данный показатель не имеет (УД-С).

## 9. Приложения

### Приложение 1

#### Шкала оценки тяжести состояния пациента по версии ВОЗ/ECOG

Оригинальное название: The Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG/WHO PS)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): <https://ecogacrin.org/resources/ecog-performance-status>

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP: Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982, 5(6):649-655

Тип: шкала оценки

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание:

Балл	Описание
0	Пациент полностью активен, способен выполнять все, как и до заболевания (90–100 % по шкале Карновского)
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу, 70–80 % по шкале Карновского)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50 % времени бодрствования проводит активно – в вертикальном положении (50–60 % по шкале Карновского)
3	Пациент способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50 % времени бодрствования (30–40 % по шкале Карновского)
4	Инвалид, совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели (10–20 % по шкале Карновского)

### Приложение 2

#### Шкала Карновского

Оригинальное название (если есть): KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. edn. Edited by MacLeod C. New York: Columbia University Press; 1949: 191-205.

Тип: шкала оценки.

Назначение: описать уровень функционирования пациента с точки зрения его способности заботиться о себе, повседневной активности и физических способностях (ходьба, работа и т. д.).

Содержание (шаблон):

Шкала Карновского

100— Состояние нормальное, жалоб нет

90— Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.

80— Нормальная активность с усилием, незначительные симптомы или признаки заболевания.

70— Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.

60— Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.

50— Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.

40— Инвалид, нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской.

30— Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть непосредственно не угрожает.

20 — Тяжелый пациент. Необходимы госпитализация и активное лечение.

10— Умирающий.

0— Смерть.

## Приложение 3

### Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома

*Название на русском языке:* Визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома.

*Оригинальное название:* The Numeric Pain Rating Scale Instructions.

*Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):*



## 10. Список использованной литературы

- 1) American Joint Committee on Cancer (AJCC). AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. Edge S.B., Byrd D.R., Carducci M.A. et al., eds. New York:Springer.
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Hepatobiliary Cancers, Version 1.2021
- 3) EASL CPG HCC. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018; doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019
- 4) Forner A., Reig M., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2018;391(10127):1301–14.
- 5) Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127(5 Suppl 1):S35–50.
- 6) Vogel A., Cervantes A., Chau I. et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018;29(Suppl 4):iv238–55.
- 7) Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. 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.
- 8) Yezaz Ahmed Ghouri, Idrees Mian, Julie H. Rowe. J Carcinog. 2017; 16: 1. doi: 10.4103/jcar.JCar\_9\_16.
- 9) 9) EASL CPG: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015 vol. 63: 971–1004.
- 10) EASL CPG: Wilson’s disease. J Hepatol 2012 vol. 56: 71–685.
- 11) Arrieta O., Cacho B., Morales-Espinosa D. et al. The progressive elevation of alpha fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. BMC Cancer 2007;7:28.
- 12) Yezaz Ahmed Ghouri, Idrees Mian, Julie H. Rowe. J Carcinog. 2017; 16: 1. doi: 10.4103/jcar.JCar\_9\_16.
- 13) Kris V. Kowdley, Kyle E. Brown, Joseph Ahn, Vinay Sundaram. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol Vol. 114 | Aug 2019: 1202-1218.
- 14) Robert A. Sandhaus, Gerard Turino. CPG«The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult» J COPD Foundation. Vol 3, Nr 3, 2016: 668-682.
- 15) Bosman FT, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition. IARC press; 2010;
- 16) Cerny M., Chernyak V., Olivié D. et al. LI-RADS Ver 2018 Ancillary Features at

MRI. *Radiographics* 2018;38(7):1973–2001.

- 17) Cerny M., Chernyak V., Olivie D. et al. LI-RADS Ver 2018 Ancillary Features at MRI. *Radiographics* 2018;38(7):1973–2001.
- 18) Chernyak V., Santillan C.S., Papadatos D. et al. LI-RADS® algorithm: CT and MRI. *Abdom Radiol* 2018;43(1):111–26.
- 19) Ludwig D.R., Fraum T.J., Cannella R. et al. Expanding the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) v2018 diagnostic population: performance and reliability of LI-RADS for distinguishing hepatocellular carcinoma (HCC) from non-HCC primary liver carcinoma in patients who do not meet strict LI-RADS high-risk criteria. *HPB (Oxford)* 2019;28(6):pii: S1365-182X(19)30525-8.
- 20) Zanetti,A.R.;VanDamme,P.;Shouval,D.T *Vaccine* 2008, 26, 6266–6273.
- 21) Ni,Y.-H.;Chang,M.-H.;Huang,L.-M.;Chen,H.-L.; et al. *Ann. Intern. Med.* 2001, 135, 796–800H
- 22) Chen,C.-H.;Yang,P.-M.;Huang,G.-T.;Lee,H.-S.; et al. *J. Formos. Med. Assoc.* 2007, 106, 148–155.
- 23) Aitken,C.;Lewis,J.;Hocking,J.;Bowden,D.;Hellard,M. *Hepat Monthly.* 2009, 9, 17–23.
- 24) Razali,K.; Thein,H.-H.;Bell,J.;Cooper-Stanbury,M.; et al. *Drug Alcohol Depend.* 2007, 91, 228–235.
- 25) Azziz-Baumgartner, E.; Lindblade, K.; Gieseke, K.; Rogers, H.S.;et al. *Environ. Heal. Perspect.* 2005, 113, 1779–1783.
- 26) Eun, J.R.; Lee, H.J.; Kim, T.N.; Lee, K.S. *J. Hepatol.* 2010, 53, 118–125.
- 27) Papatheodoridis, G.V.; Lampertico, P.; Manolakopoulos, S.; Lok, A. *J. Hepatol.* 2010, 53, 348–356.
- 28) Janjua, N.Z.; Wong, S.; Darvishian, M.; Butt, Z.A.; et al. *J. Viral Hepat.* 2020, 27, 781–793.
- 29) Ioannou, G.N.; Green, P.K.; Berry, K. *J. Hepatol.* 2018, 68, 25–32.
- 30) Ioannou, G.N.; Beste, L.A.; Green, P.K.; Singal, A.G.; et al. *Gastroenterology* 2019, 157, 1264–1278.e4.
- 31) Hamdane, N.; Jühling, F.; Crouchet, E.; El Saghire, H.; et al. *Gastroenterology* 2019, 156, 2313–2329.e7.
- 32) Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M et al. *Lancet.* 2019 Apr 6;393(10179):1453-1464.
- 33) Huang P, Liu M, Zang F, Yao Y et al. *Carcinogenesis.* 2018 Dec 31;39(12):1497-1505.

- 34) EASL CPG: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 vol. 67: 145–172.
- 35) Клинические рекомендации Ассоциации Онкологов России, Рак печени (гепатоцеллюлярный), 2022 г.
- 36) Бредер В.В., Базин И.С., Балахнин П.В., Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных злокачественными опухолями печени и желчевыводящей системы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 ( том 12 ). 467–529.
- 37) Rand T., Loewe C., Schoder M. et al. Arterial embolization of unresectable hepatocellular carcinoma with use of microspheres, lipiodol, and cyanoacrylate. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:313–8.
- 38) Bonomo G., Pedicini V., Monfardini L. et al. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:552–9.
- 39) Llovet J.M., Real M.I., Montana X. et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734–9.
- 40) Affonso BB, Galastri FL, da Motta Leal Filho JM et al., Long-term outcomes of hepatocellular carcinoma that underwent chemoembolization for bridging or downstaging *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5687-5701.
- 41) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):52-60.
- 42) Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37:212–220.
- 43) Forner A, Gilibert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:525–535.
- 44) Zech, C.J., Ba-Ssalamah, A., Berg, T. et al. Consensus report from the 8th International Forum for Liver Magnetic Resonance Imaging. *Eur Radiol* 30, 370–382 (2020).
- 45) Jeong WK, Kim YK, Song KD, Choi D, Lim HK. The MR imaging diagnosis of liver diseases using gadoxetic acid: emphasis on hepatobiliary phase. *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(4):360-366.
- 46) Choi SH, Lee SS, Kim SY et al (2017) Intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis: differentiation from hepatocellular carcinoma by using gadoxetic

acid-enhanced MR imaging and dynamic CT. *Radiology* 282:771–781.

- 47) International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology* 2009;49:658–64;
- 48) Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):550-8. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9151.
- 49) Chino F, Stephens SJ, Choi SS, et al. The role of external beam radiotherapy in the treatment of hepatocellular cancer. *Cancer.* 2018 Sep 1;124(17):3476-3489.
- 50) Schima, W., Heiken, J. LI-RADS v2017 for liver nodules: how we read and report. *Cancer Imaging* 18, 14 (2018). <https://doi.org/10.1186/s40644-018-0149-51>.
- 51) Нерсесов А.В., Раисова А.М., Джумабаева А.Е., и др. Цирроз печени и его двадцать клинически значимых осложнений (руководство для врачей). Москва, ГэотарМедиа, 2021.- 160 с.
- 52) Клинический протокол МЗ РК «Трансплантация печени». 2019 г.
- 53) Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer.* 2021 Jun;10(3):181-223. doi: 10.1159/000514174.
- 54) Korean Liver Cancer Association – National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver.* 2019; 13(3): 227–99. <https://doi.org/10.5009/gnl19024>.
- 55) Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А. М. Прохоров. — 4-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — 1600 с.
- 56) Профилактика / Лисицын Ю. П., Трофимов В. В. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
- 57) Профилактика (в медицине) // Большая советская энциклопедия. — М. : Советская энциклопедия, 1969—1978. — (Большая советская энциклопедия : [в 30 т.] / гл. ред. А. М. Прохоров ; 1969—1978).
- 58) Перейти обратно:1 2 Профилактика // Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов. — М. : Большая российская энциклопедия, 2004—2017.
- 59) Полунина Н. В., Пивоваров Ю. П., Милушкина О. Ю. Профилактическая медицина — основа сохранения здоровья населения Архивная копия от 18 мая 2021 на Wayback Machine / ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, научная статья, DOI: 10.24075/vrgmu.2018.058 // М.: РНИУ им. Пирогова,

журнал «Вестник Российского государственного медицинского университета», № 5, 2018 г., С. 5-13. ISSN: 2070-7320

- 60) Профилактика болезней посредством создания здоровой окружающей среды  
Архивная копия от 13 ноября 2018 на Wayback Machine // Статья на сайте ВОЗ от марта 2016 года
- 61) Буренков С. П., Лидов И. П., Сточик А. М. Первичная профилактика // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1983. — Т. 21 : Преднизолон — Растворимость. — 560 с. : ил.
- 62) Статистика санитарная // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.
- 63) Социальная гигиена // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М. : Советская энциклопедия, 1985. — Т. 24 : Сосудистый шов — Тениоз. — 544 с. : ил.
- 64) А. Б. Полетаев. «Превентивная медицина: введение в проблему» // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. Архивировано 28 октября 2021 года.
- 65) Депутаты призвали развернуть медицину и сделать превентивной // Статья от 19.09.2017 г. «Медвестник». Р. Шевченко
- 66) Материалы для подготовки и квалификационной аттестации по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение» (учебное пособие)./Под ред. В. С. Лучкевича и И. В. Полякова.— СПб,2005
- 67) Алексеенко С. Н., Дробот Е. В. Профилактика заболеваний // М.: Академия Естествознания, 2015. — 449 с. ISBN 978-5-91327-352-9. (Текст в электронном виде Архивная копия от 26 января 2021 на Wayback Machine на сайте monographies.ru)
- 68) Katz. D., Ater. A. "«Preventive medicine, integrative medicine and the health of the population»" (PDF). Архивировано (PDF) 27 августа 2010. Дата обращения: 20 июля 2020.
- 69) Советский энциклопедический словарь / Гл. ред. А.М. Прохоров. — 4-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — 1600 с.
- 70) Реабилитация в медицине / Турович Е. А., Скобля Е. С. // Большая медицинская энциклопедия : в 30 т. / гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1984. — Т. 22: Растворители — Сахаров. — 544 с. : ил.
- 71) Реабилитация Архивная копия от 12 мая 2022 на Wayback Machine // 10.11.2021

г. Просветительская статья на сайте ВОЗ.

- 72) Реабилитация больных и инвалидов // Большая российская энциклопедия [Электронный ресурс]. — 2017. (Реабилитация больных и инвалидов // Пустырник — Румчерод. — М. : Большая российская энциклопедия, 2015. — С. 277-278. — (Большая российская энциклопедия : [в 35 т.] / гл. ред. Ю. С. Осипов ; 2004—2017, т. 28). — ISBN 978-5-85270-365-1.).
- 73) Статья 40 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 03.10.2016).
- 74) Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. 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.
- 75) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary Cancers, version 3.2019. Available at:  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
- 76) EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182–236.
- 77) Luther A., Gabriel J., Watson R.P., Francis N.K. The impact of total body prehabilitation on post-operative outcomes after major abdominal surgery: a systematic review. *World J Surg* 2018;42(9):2781–91.
- 78) Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr* 2017;36:11–48.
- 79) Souza Possa S., Braga Amador C. Meira Costa A. et al. Implementation of a guideline for physical therapy in the postoperative period of upper abdominal surgery reduces the incidence of atelectasis and length of hospital stay. *Rev Port Pneumol* 2014;20(2):69–77.
- 80) Lewis L.K., Williams M.T., Olds T.S. The active cycle of breathing technique: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2012;106(2):155–72.
- 81) Cho I., Son Y., Song S. et al. Feasibility and effects of a postoperative recovery exercise program developed specifically for gastric cancer patients (PREP-GC) undergoing minimally invasive gastrectomy. *J Gastric Cancer* 2018;18(2):118–33.
- 82) Hunter E.G., Baltisberger J. Functional outcomes by age for inpatient cancer rehabilitation: a retrospective chart review. *J Appl Gerontol* 2013;32(4):443–56.
- 83) Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с.
- 84) Ajani J.A., D'Amico T.A., Almhanna K. et al. Gastric Cancer, Version 3.2016,

NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(10):1286–312.

- 85) Bland K.A., Zadavec K., Landry T. et al. Impact of exercise on chemotherapy completion rate: A systematic review of the evidence and recommendations for future exercise oncology research. Crit Rev Oncol Hematol 2019;136:79–85.
- 86) Streckmann F., Zopf E.M., Lehmann H.C. et al. Exercise intervention studies in patients with peripheral neuropathy: a systematic review. Sports Med 2014;44:1289–304.
- 87) Westphal J.G., Schulze P.C. Exercise training in cancer related cardiomyopathy. J Thorac Dis 2018;10(Suppl 35):S4391–9.
- 88) Lee J.M., Look R.M., Turner C. et al. Low-level laser therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Clin Oncol 2012;30(15 Suppl):9019.
- 89) Rick O., von Hehn U., Mikus E. et al. Magnetic field therapy in patients with cytostatics-induced polyneuropathy: A prospective randomized placebo-controlled phase-III study. Bioelectromagnetics 2016;38(2):85–94.

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.