Т.Я. Чернобровкина*, Я.Д. Янковская

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, г. Москва, Россия

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК. СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

T.Y.Chernobrovkina*, Y.D.Yankovskaya

Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, medical faculty, Moscow, Russia

HEPATOCELLULAR CARCINOMA. RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Резюме

В аналитическом обзоре описаны механизмы гепатоканцерогенеза. Представлена классификация гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), этиология, диагностическая тактика при подозрении на ГЦК и варианты лечения. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV-инфекции считают — цирроз печени (ЦП), мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA > 104 копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенную активность АЛТ в крови. В обзоре представлен клинический случай ГЦК у больной с хроническим гепатитом С и исходом в цирроз печени.

Ключевые слова: Гепатоцеллюлярная карцинома, скрининг, HBV-инфекция, HCV-инфекция, гепатоканцерогенез, альфафетопrotein, лечение ГЦК

Abstract

In analytical review describes the pathogenic mechanisms of hepatocarcinogenesis and some risk factors of grow more serious progress of HCC. There modern classifications of HCC, aetiology, some of diagnostic methods in suspicion on HCC and different variants of treatment by means of medical drugs and nonmedical tactics are presented. The main risk factors for the development HCC — liver cirrhosis, man, the age of 50 year, HBV DNA > 104 copies/ml, positive HBeAg in blood serum, genotype C HBV, mutations in the area core promoter, increased activity ALT. The clinical example of patient with HCC and the outcome of liver cirrhosis are illustrated.

Key words: Hepatocellular carcinoma, screening, HBV-infection, HCV-infection, hepatocarcinogens, alfafetoprotein, treatment HCC

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-63-69

HiTT — высокочастотная термотерапия, LiTT — лазерная термотерапия, PEI — инъекции этанола, TAE, TACE — трансартериальная химиоэмболизация, TAC — трансартериальная гемоперфузия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АФП — альфа-фетопrotein, АФП-L3 — альфа-фетопrotein-L3, ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ДКП — дес-гамма-карбоксипротромбин, ЛГД — лактатдегидрогеназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПТИ — протромбиновый индекс, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РЧА — радиочастотная абляция, СРБ — С-реактивный белок, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦП — цирроз печени, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

Частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) достигает 95% среди всех первичных злокачественных новообразований печени [3]. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одной из наиболее распространенных форм рака, занимая 5-е место по распространенности, 3-е — по числу летальных исходов среди злокачественных новообразований печени и 4-е место среди причин смерти у больных циррозом печени (ЦП), что требует разработки мер ее ранней профилактики и лечения. В России ежегодно регистрируется порядка 6 000 пациентов с диагнозом ГЦК [1, 2].

Во всем мире HBV-инфекция по-прежнему является ведущим причинным фактором развития ГЦК, и на ее долю приходится 50-55% случаев из 75-80% всех вирусных гепатотропных инфекций [5, 18]. Основными факторами риска развития ГЦК при HBV-инфекции считают — цирроз печени (ЦП), мужской пол, возраст старше 50 лет, уровень HBV DNA > 104 копий/мл, положительный HBeAg в сыворотке крови, генотип С HBV, мутации в области core promoter, повышенную активность АЛТ в крови. Механизмы гепатоканцерогенеза при HBV-инфекции

*Контакты. E-mail: tanyura541@mail.ru. Телефон: (903) 737-39-94

в настоящее время активно изучаются. Известно, что естественный репликативный цикл HBV проходит через интеграцию вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина, вызывая точечные мутации, транслокации и делеции в различных участках внедрения вирусной ДНК. Однако молекулярный механизм злокачественной трансформации при HBV остается неясным. Также отмечено, что HBsAg оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления [18]. Хроническое течение HBV-инфекции приводит к прогрессирующему воспалению печени, развитию фиброза, ЦП и, в конечном итоге, ГЦК.

Вторым по частоте во всем мире и первым в странах Западной Европы, США и Японии этиологическим фактором ГЦК является HCV-инфекция. Естественная эволюция заболевания при отсутствии или слабо выраженном фиброзе подразумевает формирование ЦП у 1/3 больных в течение 10-20 лет, в то время как развитие ЦП при наличии выраженного фиброза печени наблюдается у большинства больных в течение 5-10 лет [28]. ГЦК при HCV-инфекции в подавляющем большинстве наблюдений формируется на фоне ЦП с частотой 1-4% в год, а за 5 лет наблюдения 13% больных с ЦП класс А по Чайлд-Пью демонстрируют формирование первичного рака печени [9].

Описаны вероятные механизмы злокачественной трансформации на фоне HCV-инфекции: взаимодействие core-протеина вируса гепатита С с геномом клетки (клетками H-ras p53) и повреждение генома в реакциях перекисного окисления. Ядерный белок HCV может вмешиваться в процессы передачи сигнала, регуляции роста и апоптоз. Высокая экспрессия ядерного белка приводит к возникновению ГЦК даже в отсутствие некроза и воспалительной реакции в печени. Ядерный белок снижает экспрессию антионкогена p53, подавляя апоптоз и способствуя, таким образом, клеточному росту. Наиболее часто ГЦК развивается при 1b-генотипе HCV. Больные с этим генотипом вируса также плохо отвечают на противовирусную терапию интерфероном. Доказано, что NS5A белок 1b-генотипа может блокировать интерферонзависимую протеинкиназу, которая, в свою очередь, запускает противовирусный ответ и является супрессором опухоли [3]. Факторами риска развития ГЦК при HCV-инфекции считаются мужской пол, возраст пациента старше 50 лет, высокая гистологическая активность, выраженный фиброз.

По данным литературы зарубежных исследователей, HBV-инфекция способствует развитию ГЦК как посредством повторяющихся циклов воспаления, сопровождающихся гибелью клеток (гепатоцитов) и регенерацией (непрямой путь), так и путем интеграции HBV в геном инфицированной клетки (прямой путь). В свою очередь, в отличие от HBV-инфекции,

HCV-инфекция способствует развитию ГЦК только непрямым путем. В результате у пациентов с HCV-инфекцией ГЦК почти всегда диагностируется на фоне ЦП, в то время как у 30% больных HBV-инфекцией ГЦК может возникнуть на фоне цирротически неизмененной печеночной ткани [7]. Помимо различий в механизмах канцерогенеза ГЦК, вызванной хронической HBV- или HCV-инфекцией, существуют также некоторые особенности, связанные с клиническими характеристиками данной злокачественной опухоли. Так, доля мужчин, заболевших ГЦК на фоне HBV-инфекции, выше, чем соответствующая доля мужчин среди больных ГЦК, сформировавшейся на фоне HCV-инфекции [26]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что ГЦК развивается в среднем на 10 лет раньше у лиц, инфицированных HBV, чем у лиц, инфицированных HCV. Данные различия, возможно, объясняются фактом более раннего инфицирования вирусом гепатита В, чем вирусом гепатита С, которое осуществляется преимущественно вертикальным путем [13, 26]. Кроме того, размер первичного рака печени, характеристики его роста также имеют ряд отличий между пациентами с ГЦК, вызванной HBV- или HCV-инфекцией. В большинстве случаев у лиц с ГЦК, возникшей на фоне хронического гепатита С, опухоли солитарные, небольших размеров, с наличием капсулы, в то время как опухоли, развившиеся у больных хроническим гепатитом В, мультинодулярные и часто имеют инфильтративный рост [15, 24].

Клинические проявления ГЦК варьируют от бессимптомного течения до выраженной картины печеночной недостаточности. Обычно опухоли малого размера (до 2 см) протекают без клинических симптомов, а при опухоли больше 2 см больные жалуются на длительную слабость, снижение аппетита, снижение веса, субфебрилитет, дискомфорт и тяжесть в верхних отделах живота. ГЦК также может проявляться увеличением печени, анемией, повышением активности печеночных ферментов. У пациентов с диагностированным циррозом печени (желтуха, пальмарная эритема, телеангиоэктазии, гинекомастия, асцит, варикозное расширение вен) развитие ГЦК может быть заподозрено по внезапному усилению признаков печеночной недостаточности.

В клинической практике стандартной считается Барселонская классификация ГЦК, одобренная Американской и Европейской ассоциациями по изучению болезней печени. В этой классификации выделяют 5 стадий ГЦК: 0 — самая ранняя (рак in situ), А стадия — ранняя (1-3 очага менее 3 см), В стадия — промежуточная (более 3 очагов), С стадия — поздняя (опухоль распространяется за пределы печени, инвазия воротной вены) и D — терминальная, каждой из которой соответствует определенная тактика лечения. На самой ранней стадии 5-летняя выживаемость после резекции печени составляет 90% с очень

низкой частотой рецидивов (8% в течение 3-х лет). На ранней стадии ГЦК при верном отборе больных 5-летняя выживаемость после резекции, трансплантации печени и чрескожной деструкции равна 50-70%. Выживаемость больных с промежуточной стадией ГЦК составляет 16-20 месяцев. На поздней стадии ГЦК медиана выживаемости равна 6 месяцам и зависит от класса печеночной недостаточности по Чайлд-Пью. У больных с циррозом печени и ГЦК лечебная тактика определяется согласно классификации тяжести поражения печени по Чайлд-Пью.

Для ранней диагностики ГЦК у пациентов с высоким риском развития первичного рака печени (больные хроническим гепатитом В или С и циррозом печени вне зависимости от этиологии) рекомендуется измерение сывороточного уровня альфа-фетопротейна (серологический скрининг, АФП) с применением ультразвукового исследования органов брюшной полости 1 раз в полгода. Подтверждением эффективности проведения такого скрининга могут служить данные ряда исследований [1, 3]. Так, в рандомизированном контролируемом испытании, осуществленном в Китае и включающем лиц с HBV-инфекцией, вероятность выживаемости больных, подвергшихся скринингу, составила 46,4%, в то время как вероятность выживаемости контрольной группы, не подвергшейся скринингу, составила 0% [2].

АПФ был открыт в 1956 г. Bergstrand и Czar. АПФ представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа, синтезируемый в эндодермальных клетках желточного мешка в ходе раннего развития плода, а затем — в эмбриональных гепатоцитах [18]. Первые сведения о пригодности АПФ в качестве диагностического маркера ГЦК были получены в 1961 г. Г. И. Абелевым [2]. Патологическое повышение уровня данного маркера наблюдается во время регенерации печени или при гепатоканцерогенезе. Обширные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня сывороточного АПФ сопутствует различным заболеваниям печени (вирусным гепатитам, циррозу печени, опухолям печени, а также метастазам).

Однако у 40-50% больных не отмечается повышения уровня АПФ (норма <10 нг/мл) даже при значительном объеме опухолевой массы, у 1/3 больных его уровень не превышает 400 нг/мл и только у 1/5 больных достигает высокодиагностических значений (>400 нг/мл). Уровень АПФ больше 400 нг/мл считается диагностическим положительным критерием ГЦК и является также отрицательным прогностическим признаком, коррелируя со стадией заболевания [6]. Чувствительность и специфичность метода при уровне АФП более 100 нг/мл составляют 21% и 93% соответственно. В этой связи УЗИ является более чувствительным и специфичным методом, показатели составляют соответственно 78% (чувствитель-

ность) и 93% (специфичность) [28]. В настоящее время используются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с контрастированием, диагностическая ценность которых зависит от размеров очагов. Так, например, если опухоль больше 2 см в диаметре, точность МРТ превышает 90%, если же опухоль меньше 2 см, этот показатель падает до 33%. Из этого следует необходимость разработки новых направлений в лабораторной диагностике ГЦК. Одним из новых маркеров является дес-гамма-карбоксипротромбин (ДКП), повышение уровня которого наблюдается у 67% больных ГЦК, причем только у 8% больных с малыми размерами опухолей (<2 см). ДКП также известен как PIVKA-II (протеин, индуцируемый отсутствием витамина К или антагонистом-II), патологический неактивный протромбин с недостаточным карбоксилированием 10 остатков глютаминовой кислоты на N-концах, что является результатом посттрансляционного дефекта предшественника протромбина в клетках гепатоцеллюлярной карциномы. В 1984 году Liebman и соавторы впервые описали высокий уровень ДКП как у пациентов с первично диагностированной ГЦК, так и в случаях рецидива ГЦК. Авторы данного наблюдения предположили возможное использование ДКП в качестве диагностического маркера для определения ГЦК [9]. ДКП синтезируется клетками ГЦК и в отличие от АФП не увеличивается при неонкологических заболеваниях печени, включая гепатиты и цирроз [7, 25]. Значительное увеличение концентрации ДКП в сыворотке крови наблюдается в 50-60% всех случаев ГЦК и только в 15-30% у больных с ранней ГЦК. Nakagawa и соавторы показали, что чувствительность ДКП для определения ГЦК составляет 48-62%, специфичность 81-98% [26]. При ДКП выше 125 mAU/ml чувствительность данного маркера достигает 89% и специфичность 95% [13]. Рекомендуемый уровень ДКП для выявления ГЦК составляет ≥ 40 mAU/mL [25]. Учитывая то, что связь между сывороточным АФП и ДКП отсутствует, комбинация данных биомаркеров повышает уровень определения ГЦК [13, 24]. Кроме того, высокий уровень ДКП коррелирует с наличием инвазии раковых клеток в портальную вену и, как результат, с неблагоприятным прогнозом [15], а также с наличием рецидива ГЦК после проведенного хирургического лечения [15].

Альфа-фетопротейн-L3 (АФП-L3) является L3-фракцией альфа-фетопротейна, увеличение которой наблюдается у больных хроническими заболеваниями печени и ГЦК. Повышение уровня АФП-L3 в сыворотке крови может отмечаться и при неопухолевых внепеченочных заболеваниях (диабет, панкреатит, гипотиреоз). Впервые измерение АФП-L3 для диагностирования ГЦК было предложено Taketa и соавторами в 1990 году [12]. Чувствительность и специфичность АФП-L3 при уровне интерпретации маркера 15% варьирует от 75% до 96,9% и от

90 до 92% соответственно [11, 22]. По сравнению с АФП показатель АФП-L3 обладает более высокой специфичностью, но схожей чувствительностью. Совместное определение ДКП и АФП-L3 в сыворотке крови является эффективным способом для выявления ГЦК небольших размеров (2 см и менее) [24, 30]. Кроме того, опухоли, синтезирующие АФП-L3, характеризуются более быстрым ростом, большими размерами, низкой дифференцировкой и наличием отдалённых метастазов по сравнению с опухолями без синтеза АФП-L3 [4, 8]. Однако сложности в осуществлении измерения уровня АФП-L3 и невозможность определения АФП-L3 у больных с уровнем АФП < 30 нг/мл ограничивают широкое применение данного биомаркера в клинической практике.

Актуальными являются также вопросы терапии ГЦК, которые зависят от стадии болезни, факторов риска и функциональных резервов печени. Методы чрескожной деструкции опухоли предназначены для пациентов с ГЦК на ранней стадии. Помимо инъекции этанола (PEI) в ГЦК может вводиться уксусная кислота или горячий раствор поваренной соли. В течение последнего десятилетия в качестве альтернативы химическому некрозу разработаны различные методики термического воздействия: радиочастотная абляция (РЧА), высокочастотная термотерапия (HiTT), а также лазерная термотерапия (LiTT). Все эти чрескожные манипуляции высокоэффективны, технически просты и сопровождаются низким риском осложнений. Как правило, для полной абляции ГЦК достаточно однократного вмешательства. Процедура выполняется под контролем ультразвука и обеспечивает полный некроз опухоли в 70-80%, 5-летнюю выживаемость 40-70% больных при единичных опухолях диаметром не более 3 см. При более крупных опухолях добиваются (3—5 см) ремиссии примерно у 50% пациентов. Метаанализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что 3-летняя выживаемость после РЧА выше, чем после PEI [29]. Оба метода сравнимы лишь в отношении ГЦК размером < 2 см в диаметре, причем размер зоны некроза легче прогнозировать при РЧА. В связи с этим стандартом локальной деструкции признана методология РЧА [10].

Трансплантация печени считается одним из лучших методов лечения ГЦК, т.к. одновременно решается проблема и с опухолью, и с фоновым предраковым состоянием, таким как цирроз, сводя риск рецидива к минимуму. Прогноз зависит от времени нахождения больных в листе ожидания. При прогрессивном течении ГЦК к моменту подхода очереди на трансплантацию она зачастую уже не может быть выполнена. Различные исследования указывают на то, что с помощью предварительной чрескожной абляции период ожидания может быть увеличен без негативного влияния на прогноз после трансплантации. Существует несколько критериев отбора боль-

ных для трансплантации печени: предложенные Объединенной сетью по распределению донорских органов, Калифорнийским Университетом в Сан-Франциско, шкала MELD (модель терминальной стадии болезней печени в США). И, несмотря на расширение критериев отбора больных к трансплантации, дефицит трупной печени и даже пересадка печени живого донора требуют дальнейшего изучения этого метода терапии ГЦК.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАЕ, TACE) или трансартериальная гемоперфузия (ТАС) даже в случае превосходных результатов однократных или повторных TACE расцениваются как паллиативная мера. Через катетер в снабжающую опухоль ветвь печеночной артерии вводят смесь раствора химиопрепарата с эмульсией липиодола, которая вследствие преходящей окклюзии сосуда задерживается преимущественно раковыми клетками. На эффективность терапии не влияет выбор химиопрепарата (митомycin, доксорубин или эпирубин) и окклюдировочного вещества. Эффективность TACE зависит от печеночной функции [Child A], отсутствия инвазии в сосуды и экстрапеченочных метастазов [14]. Новую эру трансартериальной интервенции открывает использование «выделяющих лекарственные средства шариков» («drug-eluting-beads», DEB-TACE) — нерассасывающихся, нагруженных химиотерапевтическим препаратом гидрогелевых сфер. Преимущество перед классической TACE заключается в замедленном высвобождении и более высокой внутриопухолевой концентрации цитостатика. В рандомизированном контролируемом исследовании 2 фазы через 6 месяцев от начала лечения (первичная конечная точка) не было обнаружено достоверных различий между классической TACE и DEBTACE. Тем не менее, в группе пациентов, которым назначались «drug-eluting-beads», зафиксировано больше случаев ответа опухоли на лечение, а также отмечена менее выраженная гепатотоксичность [27]. В ряде исследований изучалась комбинация TACE с локальной абляцией. Недавно проведенный метаанализ 10 рандомизированных контролируемых исследований подтвердил снижение частоты рецидивов через 1, 2 и 3 года после комбинированной терапии [16]. В отдельных случаях, особенно у пациентов с ГЦК > 3 см, такие результаты позволяют рекомендовать комбинацию TACE с абляцией. Согласно данным, полученным на 83 пациентах с ГЦК, комбинация TACE с правастатином увеличивает продолжительность жизни больных с 9 до 18 месяцев [17]. Однако этот факт до сих пор не подтвержден ни в одном другом крупном исследовании. Еще одна перспективная комбинация — TACE и сорафениб — в настоящее время проходит испытания 3 фазы.

Особым вариантом трансартериальной интервенции является введение 131 йод-липидола или микросфер с иттрием 90 (селективная внутренняя луче-

вая терапия — SIRT). Источник бета-излучения иттрий 90 наносится на микросферы из искусственной смолы (SIR-SpheresR) или на стеклянные микросферы (TeraSpheresR), причем последние, ввиду низкого эмболического эффекта, могут использоваться и при тромбозе воротной вены. Метод заключается во введении в долевые или сегментарные ветви печеночной артерии микросфер, содержащих иттрий 90, с целью облучения опухоли с ограниченным воздействием на соседнюю здоровую ткань. SIRT ведет к уменьшению размеров опухоли и в ряде случаев делает возможным проведение вторичного хирургического лечения (резекции или трансплантации) [19]. Данный метод по сравнению с классической TACE отличается лучшей стабилизацией состояния и меньшей токсичностью [8]. Так как доказательная база по SIRT базируется на данных ретроспективных исследований, ее место в терапии ГЦК точно не установлено.

В последнее время большое число исследований посвящено эффективности молекулярных методов лечения ГЦК, как в моноварианте, так и в сочетании с химиотерапией. Достоверное улучшение прогноза при метастатической ГЦК (выживаемость 10,7 vs 7,9 месяца) впервые продемонстрировано на 602 пациентах с циррозом печени (Child-A) для сорафениба [23]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сорафениб (нексавар) назначался в дозе 800 мг/сут в 2 приема до еды. Побочные явления были удовлетворительно переносимыми. У 71% пациентов на сорафенибе по сравнению с 61% больных, получавших плацебо, была отмечена стабилизация роста опухоли. Результаты данного исследования подтверждены азиатским исследованием 3 фазы [20]. Все это позволило отнести сорафениб к препаратам выбора при метастатической ГЦК.

Клинический пример

Больная К., 59 лет обратилась к инфекционисту в медицинский центр 03.02.2012г. с жалобами на слабость, боли в коленных суставах, кровоточивость из носа и десен. В анализах крови повышена активность АЛТ до 115 Ед/л и впервые выявлены антитела к HCV-инфекции. При тщательном расспросе пациентка также жаловалась на снижение аппетита, бессонницу, отечность голеней, сухость кожных покровов, периодическое подташнивание, изжогу и тяжесть в эпигастрии после еды, периодическое потемнение мочи. Первое повышение печеночных ферментов пациентка отмечала в декабре 2010 г. Самостоятельно принимала эсливер, карсил и расторопшу.

Из анамнеза: пациентка страдает избыточным весом, сахарным диабетом 2 типа (принимает сиофор 500 мг и диабетон 60 мг, сахар крови 6,9 мкмоль/л), гипертонической болезнью 2-й стадии (принимает нолипрел А, леркамен 10 мг, рабочее АД 140/90 мм рт.ст.), хроническим колитом и мочекаменной болезнью. Из эпиданамнеза известно, что всю молодость была донором крови, переливание крови отрицает, последние 3 года активно занималась протезированием зубов. Желтуху ранее отрицает.

При осмотре: состояние больной расценено как средней тяжести, температура тела 36,4°С, рост 155 см, вес 102 кг. Склеры субиктеричные. Кожные покровы с сероватым оттенком, множественные пигментные пятна, геморрагий нет. Пальмарная эритема. Отмечается пастозность голеней. Язык обложен бело-желтым налетом. Живот мягкий, увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки. При пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Пе-

Таблица 1. Результаты показателей крови больной К. в динамике заболевания

Дата обследования \ Показатели крови	03.02.2012	16.04.2012	26.05.2012	08.08.2012	24.11.2012	10.02.2013
Лейкоциты (4,5-11×10 ⁹)	4,07	3,4	5,1	3,6	4,5	4,2
Гемоглобин (117-150 г/л)	130	132	130	142	136	134
Тромбоциты (150-350×10 ¹²)	133	94	118	97	101	98
СОЭ (0-20 мм/ч)	4	14	14	10	9	10
Общий белок (60-80 г/л)	80	-	77	-	75	76
Альбумин (35-52 г/л)	36	35	35	34	35	35
Общий билирубин (0-20 мкмоль/л)	23	27	24	25	23	19
Прямой билирубин (0-8,6 мкмоль/л)	9	10	11	9	10	-
АЛТ (0-35 ЕД/л)	93	95	95	68	98	118
АСТ (0-35 ЕД/л)	103	106	102	107	97	131
ГГТ (<32 ЕД/л)	90	-	63	-	56	120
ЩФ (42-98 ЕД/л)	125	-	125	127	117	110
ЛДГ общая (100-190 ЕД/л)	304	-	298	-	278	-
ПТИ (70-120%)	80	86	75	75	87	82
АФП (<10 МЕ/мл)	101	157	330	459	858	<10

чень — правая доля по краю правой реберной дуги, пальпируется увеличенная левая доля. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен, склонность к запорам.

Больной назначено дополнительное обследование: УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, клинический анализ крови, биохимия крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, общий белок, альбумин), коагулограмма, онкомаркеры, СРБ, ПЦР диагностика гепатита С с генотипированием. Результаты динамического лабораторного обследования продемонстрированы в таблице 1.

Также проводилось исследование крови на онкомаркеры: СА 19-9, СА 125, СА 15-3 — показатели в пределах нормы; С-реактивный белок — 0,78 (0-5 мг/л); железо 42,4 (в норме 9-30 мкмоль/л, синдром перегрузки железом); антиядерные антитела и антитела к микросомальной фракции печени и почек не обнаружены; Д-димер 115 (до 200 нг/мл); выявлены антитела к *Helicobacter pylori* IgG и IgA (проведена 3-х компонентная терапия).

При УЗИ органов брюшной полости выявлена сонографическая картина хронического гепатита, микролитиаз почек. При ЭГДС — варикозное расширение вен пищевода 1 степени. ПЦР-диагностика HCV-инфекции: генотип 1, вирусная нагрузка $1,3 \times 10^5$.

Учитывая длительное течение заболевания, астеновегетативный синдром, наличие внепеченочных поражений, признаков портальной гипертензии, данных лабораторного обследования (АЛТ 93 ЕД/л; ГГТ 90; ЩФ 125; тромбоциты 133; АФП 101 МЕ/мл), больной выставлен диагноз: Хронический гепатит С, 1 генотип, с исходом в цирроз печени класс А по Чайлд-Пью. Сопутствующий диагноз: ожирение 3-й степени, Гипертоническая болезнь 2-й степени, Сахарный диабет 2-го типа субкомпенсация. Назначена поэтапная схема лечения гептралом 400 мг, фосфогливом 2,5 г, урсосодезоксихолевой кислотой 250 мг, верошпироном 25 мг, дюфалаком 30 мл, примадофилюсом, викасолом 2,0 в/м. Учитывая повышенное значение АФП в крови, больной рекомендована компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием для исключения образования печени.

Заключение мультиспиральной компьютерной томографии от 11.08.2012г: КТ картина гепатоспленомегалии (печень правая доля $16 \times 11 \times 14$ см, левая доля $19 \times 7 \times 6$ см; селезенка $13 \times 17 \times 12$ см), гиповаскулярное образование в 6 сегменте печени $4,6 \times 1,8$ см (субкапсулярно, незначительно накапливающее контрастное вещество); деформация желчного пузыря; лимфаденопатия.

С диагнозом «Гепатоцеллюлярная карцинома» пациентка консультирована онкологом — гепатологом, назначен 3-х месячный курс нексава 800 мг в сут-

ки в 2 приема. Переносимость перепарата была хорошая, однако на фоне терапии отмечалось увеличение уровня активности АФП до 858 МЕ/мл и увеличение образования в печени по данным КТ до 2,5 см.

20.01.2013 в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина, больной была проведена чрескожная радиочастотная деструкция опухоли. Через месяц после операции уровень активности АФП составил 20 МЕ/мл, при контрастном КТ печени: образование в 6-м сегменте не визуализируется. Через год после деструкции опухоли (20.01.2014г), у больной в крови сохраняется повышенная активность печеночных ферментов (в 2 раза выше нормы) подтверждающая активность хронической HCV-инфекции, уровень сывороточного АФП <10 МЕ/мл, образований в печени по данным мультиспиральной КТ с контрастированием не обнаружено. Противовирусная терапия не назначалась.

Заключение

Скрининг и своевременная диагностика ГЦК у пациентов из высокой группы риска являются важными этапами, способствующими улучшению прогноза больных первичным раком печени. Для скрининга и диагностики ГЦК были предложены многочисленные опухолевые маркеры, однако только три из них (АФП, ДКП и АФП-L3) нашли применение в клинической практике. Совместное применение АФП и инструментальных (УЗИ, КТ, МРТ с контрастированием) методов исследования с частотой один раз в 6 месяцев позволяет добиться лучших результатов для определения первичного рака печени, чем использование этих методов по отдельности. Согласно критериям 2005 года, одобренным EASL, наличие образования более 2 см, выявленное одним из радиологических методов, и уровень АФП ≥ 400 нг/мл являются достоверными критериями для постановки диагноза ГЦК.

A

Список литературы:

1. Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Эттингер О.А., Косюра С.Д. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. Лечебное дело. 2012; 2: 15-19.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. и др. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Consilium Med. 2010; 8: 63-66.
3. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; 759-766.
4. Abelev G.I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. Cancer Res. 1968; 28(7): 1344-1350.
5. Beasley R., Hwang L., Lin C. et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet. 1981; 221: 1129-1133.
6. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer. 1988; 61: 1942-1956.

7. Bralet M.P. et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. Hepatology. 2000; 32: 200-204.

8. Bergstrand C.G., Czar B. Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1956; 8(2): 174.

9. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut. 2000; 47: 131-136.

10. Debruyne E.N., Delanghe J.R. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha fetoprotein: new aspects and applications. Clin. Chim. Acta. 2008; 395(1-2): 19-26.

11. Fattovich G. et al. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97: 2886-2895.

12. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. Semin. Liver. Dis. 2012; 32: 228-236.

13. Fattovich G., Giustina V., Christensen E. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. Gut. 2000; 46: 420-426.

14. Gorog D., Regoly-Merei J., Paku S. et al. Alphafetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. World J. Gastroenterol. 2005; 11: 5015-5018.

15. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. J. Viral. Hepat. 2012; 20: 345-349.

16. Lieberman H.A. et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N. Engl. J. Med. 1984; 310: 1427-1431.

17. Lopez J.B. Recent developments in the first detection of hepatocellular carcinoma. Clin. Biochem. Rev. 2005; 26: 65-79.

18. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L. et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002; 963: 13-20.

19. Malaguarnera G. et al. Serum markers of hepatocellular carcinoma. Dig. Dis. Sci. 2010; 55: 2744-2755.

20. Marrero J.A. et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. Hepatology. 2003; 37: 1114-1121.

21. McMahon B.J. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. Hepatology. 2000; 32: 842-846.

22. Negro F., Papotti M., Taraglio S. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues. J. Viral. Hepat. 1997; 4: 93-98.

23. Nakagawa T. et al. Clinicopathologic significance of protein induced vitamin K absence or antagonist II and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. Int. J. Oncol. 1999; 14: 281-286.

24. Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. Hepatogastroenterology. 1984; 31: 64-68.

25. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. Hepatology. 2006; 43: 1303-1310.

26. Shiratori Y. et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C- viral infection in Japan. Hepatology. 1995; 22: 1027-1033.

27. Van Nieuwkerk C.M., Rauws E.A., Tytgat G.N., et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. New Tijdschr Geneesk. 1996; 140(17): 922-926.

28. Yano M., Kumada H., Kage M. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology. 1996; 23: 1334-1340.

29. Yoshima H. et al. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. Cancer Res. 1980; 40(11): 4276-4281.

30. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2004; 130: 417-422.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Критерии для проведения скрининговых исследований для выявления ГЦК

Носители вируса гепатита В	Африканские мужчины в возрасте 20 лет Азиатские мужчины в возрасте 40 лет и старше Азиатские/африканские женщины в возрасте 50 лет и старше Все пациенты с циррозом печени (например, с тромбоцитопенией) Семейный анамнез ГЦК
Цирроз печени, не вызванный вирусом гепатита В	Гепатит С Алкогольный цирроз Генетический гемохроматоз Неалкогольный стеатогепатит Дефицит α1-антитрипсина (ААТ) Тирозинемия
Общие положения	Наблюдение за ГЦК должно постоянно проводиться у пациентов, ранее отобранных для скринирования — даже после успешного лечения хронического вирусного гепатита у больных с циррозом печени

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива
Ноябрь 2009
Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации

69