

В.Б. Полуэктова¹, А.В. Чжао², М.М. Константинова², П.И. Давыденко², Т.В. Шевченко², Е.М. Филлипова², Е.В. Волчкова¹

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТА С ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.; ²ФГБУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России, 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, 21

Цель исследования – исключить риск активизации вирусного гепатита С (ВГС) и предупредить развитие рецидива гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Показать необходимость комплексной оценки неинвазивных, инвазивных и лабораторных методов обследования больного с впервые выявленным гепатитом, особенно при наличии объемных образований печени (кист), для выявления онкопатологии.

Для подтверждения диагноза ГЦК были проведены следующие инструментальные методы обследования больного: УЗИ, КТ и МРТ органов брюшной полости и малого таза. Выполнена пункция кистозного образования с целью морфологической верификации диагноза. Проведено морфологическое и гистологическое исследование опухоли. Оценка лабораторных показателей включала в себя базовые общеклинические и биохимические анализы, а также FibroMax, онкомаркеры СЕА, СА19-9, АФР, качественное и количественное определение HCV RNA.

Исследование показало, что отдельно взятые лабораторные показатели или единичное скрининговое инструментальное обследование не дают полноценного ответа о характере и течении патологического процесса. Комплексное обследование пациентов с впервые выявленным ВГС и вовремя начатая противовирусная терапия позволяют избежать или отсрочить отдаленные проявления хронического ВГС и предупредить развитие первичной ГЦК и ее рецидива. При принятии решения вопроса о тактике ведения пациента необходимо учитывать совокупность всех необходимых инструментальных, неинструментальных и лабораторных методов обследования.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты С, гепатоцеллюлярная карцинома, онкомаркеры, лечение гепатоцеллюлярной карциномы и хронического вирусного гепатита С

V. B. Poluektova¹, A. V. Czhaо², M. M. Konstantinova², P. I. Davydenko², T. V. Shevchenko², E. M. Filippova², E. V. Volchkova¹

THE SUCCESSFUL EXPERIENCE OF ANTIVIRAL THERAPY FOR HEPATITIS C IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

¹State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “I.M. Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health care and Social Development, Moscow, Russian Federation, 119991; ²Federal State Budgetary Institution “Vishnevsky Institute of Surgery” of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The aim of the study - to exclude the risk of activation of hepatitis C virus (HCV) and prevent development of the recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC).

To show the need for a comprehensive assessment of non-invasive, invasive and laboratory examination of patients with newly diagnosed hepatitis, especially in presence of space-occupying lesions of the liver (cysts) for detection of cancer pathology.

Methods of performing. To confirm the diagnosis of HCC, the following instrumental methods of examination of the patient have been performed: ultrasound, CT and MRI of the internal organs of the pelvis and abdomen. The puncture of cystic formation was performed with the purpose of morphological verification of the diagnosis. A morphological and histological study of the tumor was performed. Evaluation of laboratory parameters included the basic general clinical and biochemical analyzes, as well as FibroMax, tumor markers: CEA, SA19-9, AFR, the qualitative and quantitative determination of HCV RNA.

Results. Showed that taken separately laboratory values or single screening tool examination fail to give the fully valid answer about the nature and course of the pathological process.

Conclusion. Comprehensive evaluation of patients with newly diagnosed HCV and timely initiated antiviral therapy permit to prevent or postpone the promote manifestations of chronic HCV, to preclude the development of primary HCC and its recurrence. When making a decision on the tactics of the management of the patient it is necessary to consider the totality of all the necessary instrumental and non-instrumental and laboratory methods of examination

Key words: chronic viral hepatitises C, hepatocellular carcinoma, oncomarkers, treatment of HCC and CHCV.

В настоящее время около 200 млн человек в мире больны вирусным гепатитом С (ВГС). Отсутствие специфической вакцины, высокий риск развития

хронического гепатита (до 60–80%) с исходом в цирроз и возможным развитием гепатоцеллюлярной карциномы – ГЦК (риск развития которой у пациентов с хроническим ВГС (ХВГС) в 25 раз выше, чем у здоровых лиц и составляет 2–7% в год от общего количества больных) все чаще вызывают необходимость трансплантации печени вследствие прогрессирова-

Для корреспонденции: Полуэктова Виктория Борисовна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: infection_mma@mail.ru

ния гепатита С [1–3]. В последнее время наблюдается увеличение числа пациентов с ХВГС в старших возрастных группах. Это может быть обусловлено увеличением возможностей парентерального заражения ВГС в связи необходимостью стоматологических, экстренных терапевтических, кардиологических, хирургических вмешательств, возрастающих в связи с возрастными особенностями данной группы лиц. Принято считать, что прогрессированию заболевания и формированию ГЦК способствуют следующие факторы риска: длительность течения ХВГС, возраст больного, мужской пол, употребление спирта более 60 г ежедневно, коинфекция другими гепатотропными вирусами [2, 4–7]. Учитывая все перечисленное, а также принимая во внимание, что как правило отсутствует возможность установить давность заражения, каждый пациент с впервые выявленными анти-HCV требует комплексного и полноценного обследования для выбора тактики ведения и лечения.

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

П а ц и е н т К., 1950 г. рождения. При плановом лечении в неврологическом стационаре по месту жительства в марте 2011 г. впервые были выявлены анти-HCV. В анамнезе из оперативных вмешательств: аппендэктомия в 1991 г., геморрагический инсульт в 2005 г., потребовавший множественных парентеральных инвазивных процедур; в 2006 г. повторно острое нарушение мозгового кровообращения, стволовой инсульт с тетраплегией, нарушением дыхательной функции и последующей трахеостомией, осложнившийся острой воспалительной полирадикулоневропатией, синдром Гийена–Барре, в связи с чем неоднократно проводился плазмаферез с последующей заместительной терапией свежезамороженной плазмой. До 2010 г. состояние удовлетворительное, сохранял трудоспособность и ежегодно проходил санаторно-курортное лечение.

В июне 2011 г. обратился на консультацию на кафедру инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, состояние на момент обращения было расценено как удовлетворительное, активных жалоб не предъявлял. При объективном осмотре: масса тела 96 кг, рост 176 см, ИМТ 31. Периферических отеков нет, кожные покровы нормальной окраски, печень +1 см из-под края реберной дуги, край печени плотноэластичной консистенции, пальпируется купол селезенки, свободной жидкости в брюшной полости перкуторно не определялось. АД 140/70 мм рт. ст., пульс 86 в минуту. Сердечно-сосудистая, легочная, мочевыделительная система без особенностей. Невропатологом отмечен периферический парез мимической мускулатуры больше справа, сглаженность правой носогубной складки. Коленные и ахилловы рефлексы снижены. Расстройства поверхностной чувствительности в дистальных отделах стоп по полиневропатическому типу. В результате клинико-лабораторного обследования в сыворотке крови выявлено наличие относительного лимфоцитоза до 46%, на фоне значительного снижения Т- НК-клеток (CD3⁺/CD16⁺56⁺) – 0,76% (N 1,0–6,0%), НК-

высокоцитотоксичных клеток (CD3⁺/CD8⁺) · 10⁹/л – 0,05 (N 0,3–0,8 · 10⁹/л) и фагоцитарной активности лейкоцитов (уровень фагоцитарной емкости крови) 12,582 · 10⁶/мл (N 15–65 · 10⁶/мл). В биохимических анализах крови: билирубин общ. 13,8 мкмоль/л (3,0–19,0 мкмоль/л), АЛТ 308 ед/л (N до 40 ед/л), АСТ 135 ед/л (N до 39 ед/л), гамма ГТ 139 ед/л (N до 40 ед/л), холестерин 6,25 мкмоль/л (N 3,5–6,5 мкмоль/л), α₂-макроглобулин 4,2 г/л (N 1,5–3,5 г/л). В анализах мочи отклонений от нормы не выявлено. При обследовании на маркеры вирусных гепатитов установлено: HbsAg«-», аHCV«+», HCV RNA количественный 3,8 · 10⁴ МЕ/мл, генотип вируса – 2. Гормоны щитовидной железы и антитела к ним соответствовали норме.

По данным УЗИ гепатобилиарной зоны регистрировалась гепатоспленомегалия, диффузные изменения в печени и поджелудочной железе и найдено образование в S_{VI} печени до 5 см в диаметре, что было расценено как киста. Желчный пузырь без патологии. Заключение по УЗИ: цирроз печени? киста печени? Было рекомендовано динамическое наблюдение через 6 мес. Проведено исследование FibroMax в результате которого было установлено: фиброз F4 с высокой активностью процесса и выраженным стеатозом, неалкогольный стеатогепатит минимальной активности и отсутствием алкогольного стеатогепатита. По результатам обследования пациенту был поставлен диагноз: ВГС с низкой вирусной нагрузкой, сопутствующие диагнозы киста печени (?), цирроз печени (?).

Учитывая вышеприведенные данные анамнеза и имеющиеся результаты лабораторных и инструментальных исследований было назначено КТ органов брюшной полости. Выявлено гиперваскулярное узловое образование в S_{VI} печени: по характеру контрастирования заподозрен гепатоцеллюлярный рак (?). Для дальнейшего обследования и определения тактики лечения пациент 27.06.12 госпитализирован в институт хирургии им. А.В. Вишневского с диагнозом: холангиоцеллюлярный рак (?). Цирроз печени. Портальная гипертензия. ХВГС с низкой вирусной нагрузкой. Последствия перенесенной острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии (синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера). Рубцовая деформация трахеи. УЗИ органов брюшной полости в динамике подтвердило наличие опухоли с высокой степенью васкуляризации в правой доле печени (44×55 мм) и спленомегалию (S = 56 см²). Имели место признаки портальной гипертензии. За время обследования (в течение 4 нед), размер образования S_{VI} увеличился на 5 мм в диаметре. МРТ органов брюшной полости и малого таза подтвердило образование S_{VI} печени, не содержащее печеночных клеток которое расценивалось как метастаз неясного происхождения, установлена лимфоаденопатия (рис. 1).

Дополнительно были проведены исследования МСКТ головного мозга и грудной клетки, бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия, а также УЗИ щитовидной железы – объемных

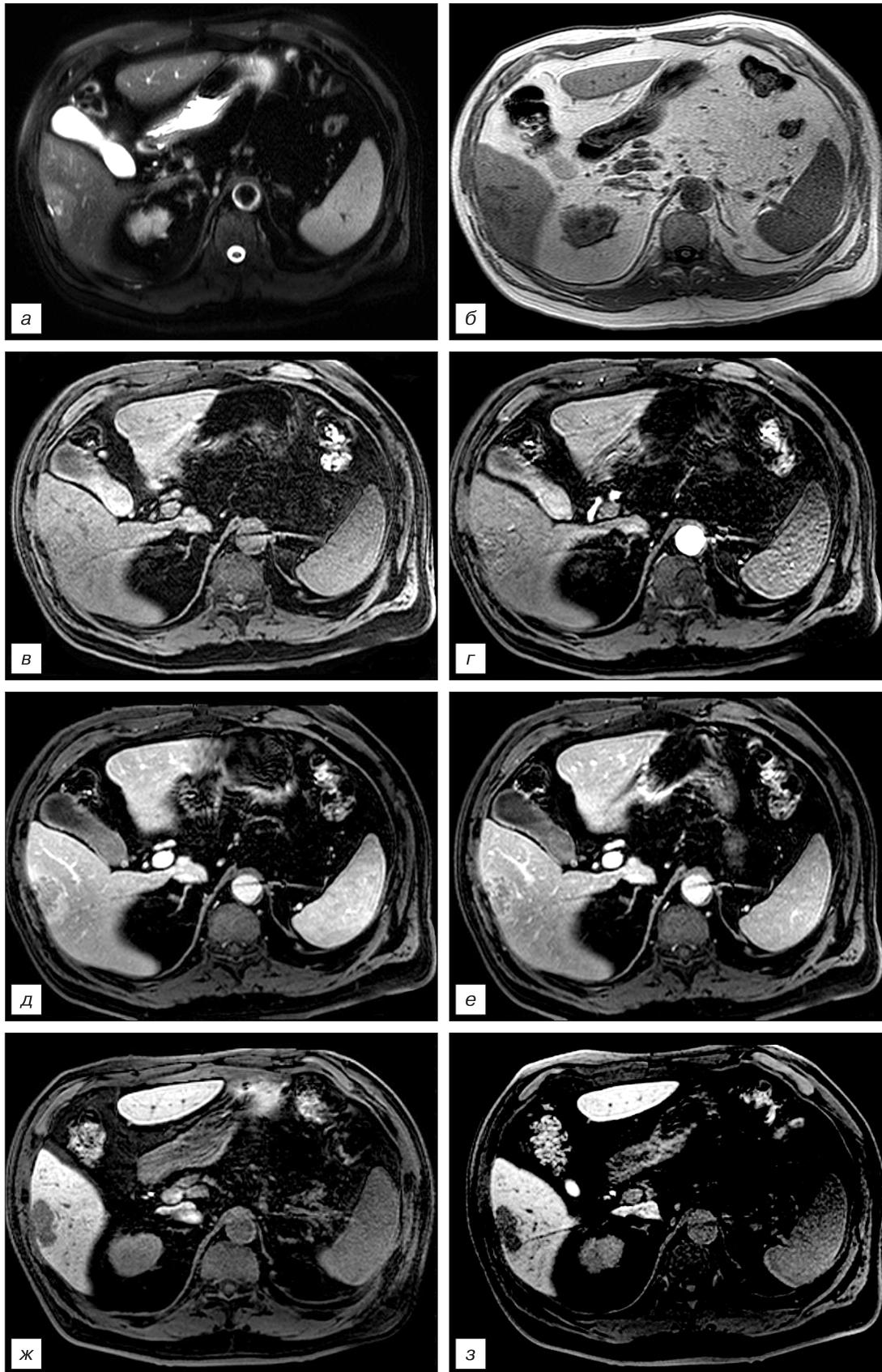


Рис. 1. МРТ исследование с гепатоспецифическим магнитно-резонансным контрастным препаратом.

В V–VI сегментах печени субкапсулярно определяется зона гиперинтенсивного МР-сигнала в T2 с подавлением сигнала от жира (а) и пониженного сигнала в T1 (б), контуры данной структуры довольно четкие, неровные, структура неоднородная за счет наличия зон жидкостного МР-сигнала. При динамическом сканировании (нативная (в), артериальная (г), венозная (д) и отсроченная (е) фазы) образование неоднородно накапливает контрастный препарат в венозную фазу (д), в отсроченную фазу интенсивность сигнала снижается (е). В гепатоспецифические фазы (ж, з) накопления контрастного препарата не наблюдается, образование выглядит гипоинтенсивным на фоне накопившей контрастный препарат печеночной паренхимы.

процессов и острой патологии, а также расширения вен пищевода не установлено.

В лабораторных исследованиях 28.06.12 в общем анализе крови: Нб 165 г/л, тр. $219 \cdot 10^9$ /л, эр. $5,32 \cdot 10^{12}$ /л, л. $7,0 \cdot 10^9$ /л, п. 3,5%, с. 50,5%, лимф. 35,5%, мон. 10,5%, СОЭ 3 мм/ч; в биохимическом анализе крови: глюкоза, мочевины, креатинин, общий белок, билирубин, ЩФ, гамма ГТ в пределах нормальных значений, АЛТ 246 ед/л (N до 40 ед/л), АСТ 131 ед/л (N до 39 ед/л); в коагулограмме: ПИ 67%, дисфункция гепатоцита 1–2 степени, активация фибринолиза. Онкомаркеры: СЕА 2,3 нг/мл (N 0–3 нг/мл), СА19-9 7,9 ед/мл (N 0–37 ед/мл), АФР 5,38 нг/мл (N 0–15 нг/мл). 06.07.11 с целью морфологической верификации и определения выраженности цирроза печени была выполнена пункция кистозного образования в S_{VI} печени под контролем УЗИ и получено следующее заключение: мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, очаговая хроническая воспалительная инфильтрация. В ткани печени комплексы светлоклеточной опухоли, не исключено, нейроэндокринной природы (рис. 2 см. на 3-й полосе обложки).

Больной консультирован онкологом, и, учитывая вышеприведенные результаты обследования, был поставлен диагноз: $cT_3N_0M_0$ гепатоцеллюлярный рак печени в дебюте ХВГС, без нарушения функции органа. Таким образом, в результате проведенного обследования диагноз был уточнен: гепатоцеллюлярный рак S_{VI} печени. ХВГС с низкой вирусной нагрузкой. Портальная гипертензия. Последствия перенесенной острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулопатии (синдром Гийена–Барре, синдром Миллера–Фишера). Рубцовая деформация трахеи.

17.08.11 пациенту была проведена операция по поводу удаления гепатоцеллюлярного рака печени: атипичная резекция S_{VI} и ревизия органов брюшной полости. Патологии со стороны желудка, тонкой и толстой кишки, а также дополнительных очагов в печени не выявлено. Резецированный участок печени с опухолью отправлен на плановое гистологическое исследование. Макроскопически образец представлял собой фрагмент печени $8 \times 6 \times 3,5$ см, с субкапсулярно расположенным опухолевым узлом диаметром 3 см. На разрезе узел желтовато-беловатого цвета, дольчатый, четко отграничен от окружающей ткани, плотной консистенции. Гистологическое заключение: гистологически структура опухоли соответствует гепатоцеллюлярному раку высокой степени дифференцировки (Grade 1), трабекулярному варианту на фоне хронического вирусного гепатита (индекс гистологической активности гепатита 3 (по METAVIR). Фиброз 3 по METAVIR и по Knodell, 4 по Ishak) (см. рис. 2, рис. 3 см. на 3-й полосе обложки).

Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 13-е сутки после операции. На момент выписки анализы крови были следующими: Нб 151 г/л, эр. $4,94 \cdot 10^{12}$ /л, л. $10,8 \cdot 10^9$ /л, п. 8,5%, с. 54%, лимф. 21,5%, мон. 15,5%, СОЭ 17 мм/ч, АЛТ 111 ед/л (N до 40 ед/л), АСТ 69 ед/л (N до 39 ед/л).

Спустя месяц после оперативного вмешательства повторно было произведено количественное определение HCV RNA $6,7 \cdot 10^5$. Так как выявлено нарастание вирусной нагрузки и имелся высокий риск рецидива ГЦК [2, 7, 8, 9], было принято решение о проведении противовирусной терапии в щадящем режиме. С 14.09.11 начата терапия альфафероном (интерферон- α человеческий лейкоцитарный) по 3 млн МЕ/мл ежедневно и ребетолом (рибавирин 200) в дозе 1200 мг в сутки. У пациента отмечена хорошая переносимость препаратов. Спустя 4 нед впервые был получен отрицательный результат качественного исследования сыворотки крови на HCV RNA, что было расценено как быстрый вирусологический ответ, в биохимическом и общем анализе крови отклонений от нормы не было выявлено. Начиная с 4-го по 6-й месяц лечения включительно альфаферон вводился по схеме 3 раза в неделю по 3 млн МЕ/мл, доза ребетолола оставалась прежней. За время лечения и последующего наблюдения по окончании терапии в течение 6 мес HCV RNA отрицательна, биохимические показатели крови и уровень α -фетопротеина в пределах нормы. За время проведения курса противовирусной терапии пациенту дважды проводилось КТ органов брюшной полости, данных за рецидив ГЦК получено не было. Динамическое наблюдение продолжается.

Заключение

Полноценное обследование пациентов с впервые выявленным ВГС и вовремя начатая противовирусная терапия позволяют избежать или отсрочить отдаленные проявления ХВГС и предупредить развитие первичной ГЦК и ее рецидива. Наше наблюдение показало, что не всегда отдельно взятые лабораторные показатели или единичное скрининговое инструментальное обследование дает полноценный ответ о характере и течении патологического процесса, в данном случае в патогномичном органе (печени) у пациента с ХВГС.

Следует особо отметить, что неинвазивные инструментальные методы оценки степени фиброза не являются абсолютно достоверными в оценке выраженности как фиброза, так и цирроза. Наши результаты совпадают с данными отдельных публикаций [3, 8, 10–12], тем более что заражение ВГС в пожилом возрасте нередко сопровождается более агрессивным течением заболевания с быстрым формированием ГЦК, зачастую минуя стадию выраженного цирроза печени [13]. Следовательно целесообразно рекомендовать всем пациентам с впервые выявленным ВГС и при наличии у них объемных образований (кист) печени проведение МСКТ для своевременного исключения онкопатологии. Не подлежит сомнению и необходимость проведения прицельной пункционной биопсии печени как золотого стандарта в диагностике заболеваний печени [2, 10]. Для оценки и планирования тактики ведения и лечения подобных больных необходима совокупность диагностически значимых инструментальных и лабораторных методов.

С целью предупреждения возникновения рецидива ВГС назначение противовирусной терапии наиболее целесообразно в самые ранние сроки после удаления объемного образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Д.Т. Перспективы в лечении хронического вирусного гепатита С. Клини.гепатология, 2010, 3, 3–11.
2. Craxi A. Клинические рекомендации EASL ведение больных с инфекцией вызванной вирусом гепатита С. Best clinical practice. Рус. изд. 2011. 5. 13–37.
3. Ghany M.G., Stader D.B., Thomas D.L., Seeff L.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009; 49: 1335–1374.
4. Жданов К., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. – СПб.: Фолиант; 2012.
5. Bacon Br. R., O'Grady J. G., Di Bisceglie A. M., Lake J. R. Clinical hepatology. Elsevier MOSBY; 2006.
6. El-Serag H.B., Rudoiph R.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007; 132: 2557–2576.
7. Marcellin P., Asselah T., Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. Hepatology 2002; 36 (Suppl 1): 47–56.
8. Alberti A. Impact of sustained virological response on the long-term outcome of hepatitis C. Liver Int. 2011, 31 (Suppl. 1): 18–22.
9. Kirk G.D., Lesi O.A., Mendy M. et al. The Gambia Liver Cancer Study: infection with hepatitis and Cand the riskof hepatocellularcarcinoma in West Africa. Hepatology 2004, 39: 211–219.
10. Серов В.В., Апросина З.Г. Хронический вирусный гепатит. – М.: Медицина, 2002.
11. Adinolfi L.E., Uttili R., Andreana A. et al. Serum HCV RNA levels corralate

with histological liver damage and concur with steatosis in progression of chronic hepatitis C. Dig. Dis. Sci, 2001; 46: 1677–1683.

12. Rubbia-Brandt L., Quardi R., Abid K et al. Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. Hepatology, 2000, 33: 106–115.
13. Cardoso A.C., Moucari R., Figueredo-Mendes C. et al. Impact peginterferon and ribaverin therapyon hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. Hepatology 2010; 52: 652–65.

Поступила 12.10.12

Сведения об авторах:

Чжао Алексей Владимирович, д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной работе института хирургии им. А.В. Вишневского, e-mail: vishnevskogo@ixv.ru; **Константинова Мария Михайловна**, д-р мед. наук, проф., зам. директора по лечебной работе института хирургии им. А.В.Вишневского, e-mail: vishnevskogo@ixv.ru; **Давыденко Павел Игоревич**, канд. мед. наук, мл. науч. отр. отдела лучевых методов диагностики и лечения института хирургии им. А.В. Вишневского, e-mail: vishnevskogo@ixv.ru; **Шевченко Татьяна Валентиновна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., отд-ния абдоминальной хирургии институт хирургии им. А.В. Вишневского, e-mail vishnevskogo@ixv.ru; **Филлипова Екатерина Михайловна**, врач-патологоанатом, зав. патологической анатомией, институт хирургии им. А.В. Вишневского, e-mail: vishnevskogo@ixv.ru; **Волчкова Елена Васильевна**, д-р мед наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, e-mail: infection_mma@mail.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.9-022:92 Бунин

М.Ш. Кнопов, В.К. Тарануха

АКАДЕМИК К.В. БУНИН И ЕГО ШКОЛА (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Российская медицинская академия последипломного образования, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В статье представлен жизненный и творческий путь выдающегося отечественного инфекциониста, талантливого организатора медицинской науки, известного общественного деятеля, создателя оригинальной научной школы, академика АМН СССР, лауреата Государственной премии СССР профессора Константика Владимировича Бунина.

Ключевые слова: *К.В. Бунин, инфекционные болезни*

M. Sh. Knopov, V. K. Taranukha

ACADEMICIAN K.V. BUNIN AND HIS SCHOOL (ON THE OCCASION OF THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)

Federal State Budgetary Institution of Postgraduate Professional Training "Russian Medical Academy of Postgraduate Education" of the Ministry of Healthcare and Social Development of the Russian Federation, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 123995

The life and career way of outstanding national infectious disease specialist, a talented organizer of medical science, known public figure, the creator of the original scientific school, Academician of AMS of the USSR, laureate of the State Prize of the USSR, Professor Konstantin V. Bunin is presented in the paper

Key words: *K.V. Bunin, infectious diseases*

Среди выдающихся отечественных инфекционистов одно из первых мест по праву принадлежит видному ученому нашей страны, блестящему клини-

цисту и талантливому организатору медицинской науки, известному общественному деятелю и создателю крупной научной школы, академику АМН СССР, лауреату Государственной премии СССР профессору Константину Владимировичу Бунину. В медицине он прошел большой и сложный путь от рядового врача до одного из ведущих ученых страны в области инфекционной патологии. Плодотворная науч-

Для корреспонденции: *Кнопов Михаил Шмулевич*, д-р мед. наук, проф. каф. медицины катастроф РМАПО, e-mail: www.RMAPO.RU