

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.36-006.04-07-08

Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Литвинова О.С., Оганесян А.П.

ДОСТИЖЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 109235, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

В аналитическом обзоре проведен анализ эпидемиологической ситуации по гепатоцеллюлярной карциноме. Описаны факторы риска ее развития и механизмы гепатоканцерогенеза. Представлены различные классификации гепатоцеллюлярной карциномы, этиология, диагностическая тактика при подозрении на гепатоцеллюлярную карциному и варианты лечения на клиническом примере.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома; скрининг; HBV-инфекция; HCV-инфекция; альфа-фетопроtein.

Для цитирования: Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Литвинова О.С., Оганесян А.П. Достижения в диагностике и лечении гепатоцеллюлярного рака: клинический случай и обзор. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 21 (2): 103-110. DOI: 10.17816/EID40915

Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Litvinova O.S., Oganesyanyan A.P.

ACHIEVEMENTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: CASE REPORT AND REVIEW

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation, 117997

In the analytical review there was performed the analysis of the epidemiological situation on hepatocellular carcinoma (HCC). There were described risk factors of its development and mechanisms of carcinogenesis. Also here there are presented different classifications of HCC, etiology, diagnostic tactics in cases of suspicion on HCC and variants of the treatment. The HCC case is described in a patient with the outcome of liver cirrhosis

Key words: Hepatocellular carcinoma; screening; HBV-infection; HCV-infection; alfafetoprotein.

For citation: Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Litvinova O.S., Oganesyanyan A.P. Achievements in diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: case report and review. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(2): 103-110. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40915

For correspondence: Tatyana Ya. Chernobrovkina, MD, PhD, Associate professor of the Department Infectious Diseases and Epidemiology of infectious disease and phthisiopulmonology. E-mail: tanyura541@mail.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received: 13.11.15

Accepted 18.12.15

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 1-е место среди причин смерти у больных циррозом печени, что требует разработки мер ее ранней профилактики и лечения. Частота ГЦК достигает 95% среди всех первичных злокачественных новообразований печени [1].

По данным разных авторов, у 10–15% нелеченных больных с ГЦК выживаемость составляет 1 год; у 65% – 3 года, а максимальная выживаемость 5 лет наблюдается только у 20% больных. Распростра-

ненность опухоли зависит от эпидемиологической обстановки в регионах. Наибольшая частота встречаемости ГЦК отмечена в странах Юго-Восточной Азии и Южной Африке – более 400 000 случаев. В странах Европейского союза эта величина составляет 54 000 случаев, а в США – 21 000 случаев. В России ежегодно регистрируется порядка 6000 пациентов с диагнозом ГЦК [2, 3].

В связи с современным геополитическим положением в мире, усилением миграционного процесса изменяется эпидемиологическая ситуация, обостряется проблема распространения ряда опасных заболеваний в странах Евросоюза. Целью настоящего сообщения является обзор современных подходов к диагностике и лечению ГЦК с обсуждением причин и механизмов и демонстрацией клинического примера.

Во всем мире HBV-инфекция по-прежнему яв-

Для корреспонденции: Чернобровкина Татьяна Яковлевна, доцент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: tanyura541@mail.ru

ляется ведущим причинным фактором развития ГЦК и на ее долю приходится 50–55% случаев из 75–80% всех вирусных гепатотропных инфекций [4, 5]. Важным аспектом проблемы ГЦК при HBV-инфекции является возраст, в котором произошло инфицирование. Так, например, считают, что риск развития ГЦК наиболее высок при инфицировании HBV-инфекцией в перинатальном периоде, чем в зрелом возрасте [6]. 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, повышенная активность АЛТ в крови.

Механизмы гепатоканцерогенеза при HBV-инфекции 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 HBeAg оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления [4]. Хроническое течение HBV-инфекции приводит к прогрессирующему воспалению печени, развитию фиброза, ЦП и в конечном итоге к 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 слабовыраженном фиброзе подразумевает формирование ЦП у 1/3 больных в течение 10–20 лет, в то время как развитие ЦП при наличии выраженного фиброза печени происходит у большинства больных в течение 5–10 лет [7]. 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 класса А по Чайлду–Пью демонстрируют формирование первичного рака печени [8].

Точные патогенетические механизмы развития ГЦК на фоне HCV-инфекции до сих пор не выяснены. Описаны вероятные механизмы злокачественной трансформации: взаимодействие core-протеина HCV с геномом клетки (клетками H-gas 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 зарубежных исследователей, HBV-инфекция способствует развитию ГЦК как посредством повторяющихся циклов воспаления, сопровождающихся гибелью 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 непрямой 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 неизменной печеночной ткани [10]. 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 [11]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что ГЦК развивается в среднем на 10 лет раньше у лиц, инфицированных HBV, чем у инфицированных HCV. Данные различия, возможно, объясняются фактом инфицирования HBV в раннем возрасте, чем HCV, которое осуществляется преимущественно вертикальным путем [11, 12]. Кроме того, размер первичного рака печени, характеристики его роста также имеют ряд различий между пациентами с ГЦК, вызванной HBV- или HCV-инфекцией. В большинстве случаев у больных 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 [13, 14].

Немаловажную роль в развитии ГЦК играет HDV-инфекция. HDV – дефектный РНК-содержащий вирус требует для своей репликации участия вируса-помощника (HBV). Инфицирование HDV может происходить одновременно с HBV (коинфицирование) или на фоне уже имеющейся HBV-инфекции (суперинфицирование).

По данным литературы, около 10% больных хроническим гепатитом В инфицированы HDV. Хронический гепатит дельта – тяжелая и быстро прогрессирующая форма хронического вирусного гепатита, приводящий к ЦП в 70% случаев в течение 5–10 лет. Риск развития ЦП в 3 раза выше у HDV-инфицированных пациентов по сравнению с теми, кто имеет только моно-HBV-инфекцию [15, 16]. Инфекция, вызванная HDV, генотип 3, в сочетании с HBV, генотип F, связана с молниеносным течением гепатита вследствие развития массивного цитопатического некротозовоспалительного процесса в печени [17].

Зарубежные авторы отметили, что в биоптатах печени больных HDV-инфекцией, а именно в ядрах гепатоцитов, выявлен проонкоген с-тус, способный стимулировать избыточную пролиферацию клеток [18]. По данным литературы, имеются четкие указания на то, что ГЦК в исходе хронической HDV-инфекции формируется в более короткий промежуток времени и в более молодом возрасте (до 45 лет). Основными предикторами формирования ГЦК являются активная репликация HBV, HDV и быстрая декомпенсация ЦП.

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 массы тела, 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 которых соответствует определенная тактика лечения. На самой ранней стадии 5-летняя выживаемость после резекции печени составляет 90% с очень низкой частотой рецидивов (8% в течение трех 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 мес. На поздней стадии ГЦК медиана выживаемости равна 6 мес и зависит от класса печеночной недостаточности по Чайлду–Пью. У больных с циррозом печени и ГЦК лечебная тактика определяется согласно классификации тяжести поражения печени по Чайлду–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 определение уровня сывороточного альфа-фетопротеина (АФП, серологический скрининг) с применением ультразвукового исследования органов брюшной полости 1 раз в полгода. Подтверждением эффективности проведения такого скрининга могут служить данные ряда исследований [1, 2]. 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 в контрольной группе, не подвергшейся скринингу, составила 0% [2].

В настоящее время АФП является наиболее широко используемым опухолевым маркером для определения ГЦК на преклиническом и клиническом этапах ее развития, а также для мониторинга эффективности лечения и прогноза первичного рака печени. АФП был открыт в 1956 г. S. Bergstrand и V. Szar. Первые сведения о пригодности АФП в качестве диагностического маркера ГЦК были получены в 1961 г. Г.И. Абелевым [3]. АФП представляет собой гликопротеин с молекулярной массой около 70 кД, синтезируемый в эндодермальных клетках желточного мешка в ходе раннего развития плода, а затем – в эмбриональных гепатоцитах [4]. Его концентрация достигает своего максимума к 12–16-й неделе развития плода с последующим снижением до нормального уровня в течение 18 мес [5]. Синтез АФП у взрослых людей подавлен. Патологическое повышение уровня данного маркера наблюдается во время регенерации печени или при гепатоканцерогенезе. Обширные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня сывороточного АФП сопутствует различным заболеваниям печени (вирусным гепатитам, циррозу печени, опухолям печени, а также метастазам).

Однако у 40–50% больных не отмечается повышения уровня АФП (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 высокodiагностических значений (> 400 нг/мл). Уровень АФП 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 составляет 21 и 93% соответственно. В этой связи УЗИ является более чувствительным и специфичным методом, показатели составляют соответственно 78% (чувствительность) и 93% (специфичность) [7]. 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 г. Н. Liebman и соавт. [8] 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. ДКП синтезируется клетками ГЦК, и в отличие от АФП его уровень не увеличивается при неонкологических заболеваниях печени, включая гепатиты и цирроз [9, 10]. Значительное увеличение концентрации ДКП в сыворотке крови наблюдается в 50–60% всех случаев ГЦК и только в 15–30% у больных с ранней ГЦК. Т. Nakagawa и соавт. [11] показали, что чувствительность ДКП для определения ГЦК составляет 48–62%, специфичность – 81–98%. При ДКП выше 125 нг/мл чувствительность данного маркера достигает 89% и специфичность 95% [12]. Рекомендуемый уровень ДКП для выявления ГЦК составляет ≥ 40 нг/мл [37, 60]. Учитывая то, что связь между сывороточным АФП и ДКП отсутствует, комбинация данных биомаркеров повышает уровень определения ГЦК [12, 13]. Кроме того, высокий уровень ДКП коррелирует с наличием инвазии раковых клеток в портальную вену и расценивается как результат с неблагоприятным прогнозом [14], а также с наличием рецидива ГЦК после проведенного хирургического лечения [15].

АФП-L3 является L3-фракцией АФП, увеличение которой наблюдается у больных хрониче-

скими 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 К. Taketa и соавт. [16] в 1990 г. Чувствительность и специфичность АФП-L3 при уровне интерпретации маркера 15% варьирует от 75 до 96,9% и от 90 до 92% соответственно [17, 18]. 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) [19, 20]. Кроме того, опухоли, синтезирующие АФП-L3, характеризуются более быстрым ростом, большими размерами, низкой дифференцировкой и наличием отдаленных метастазов по сравнению с опухолями без синтеза АФП-L3 [21, 22]. 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 (РЕИ) 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 ультразвукового исследования и обеспечивает полный некроз опухоли в 70–80% случаев, 5-летнюю выживаемость 40–70% больных при единичных опухолях диаметром не более 3 см. При более крупных опухолях (3–5 см) добиваются ремиссии примерно у 50% пациентов. Метаанализ результатов нескольких рандомизированных исследований показал, что 3-летняя выживаемость после РЧА выше, чем после РЕИ [23]. 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 [24].

Трансплантация печени считается одним из

лучших методов лечения ГЦК, так как 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 больных для трансплантации печени: предложенные Объединенной сетью по распределению донорских органов, Калифорнийским университетом в Сан-Франциско, шкала MELD (модель терминальной стадии болезней печени в США). Несмотря на расширение критериев отбора больных для 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 (митомин, доксорубин или эпирубин) и окклюдизирующего вещества. Эффективность TACE зависит от печеночной функции (Child-A), отсутствия инвазии в сосуды и экстрапеченочных метастазов [25]. 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-й фазы через 6 мес от начала лечения (первичная конечная точка) не было обнаружено достоверных различий между классической TACE и DEB-TACE.

Тем не менее в группе пациентов, которым назначались «drug-eluting-beads», зафиксировано больше случаев ответа опухоли на лечение, а также отмечена менее выраженная гепатотоксичность [26]. 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 [27]. В отдельных случаях, особенно у пациентов с ГЦК > 3 см, такие результаты позволяют рекомендовать комбинацию TACE с абляцией. Согласно данным, полученным у 83 пациентов с ГЦК, комбинация TACE с правостатином увеличивает продолжительность жизни больных с 9 до 18 мес [28]. 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-й фазы.

Особым вариантом трансартериальной интервенции является введение йод-131-липидола или микросфер с иттрием-90 (селективная внутренняя лучевая терапия – SIRT). Источник бета-излучения иттрия-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) [29]. Данный метод по сравнению с классической TACE отличается лучшей стабилизацией состояния и меньшей токсичностью [21]. Так как доказательная база по SIRT основана 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 мес) впервые продемонстрировано на 602 пациентах с циррозом печени (Child-A) для сорафениба [30]. 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-й фазы [31]. Все это позволило отнести сорафениб к препаратам выбора при метастатической ГЦК.

Клинический пример. Б о л ь н а я К., 59 лет, обратилась к инфекционисту в медицинский центр 3.02.12 г. с жалобами на слабость, боли в коленных

Результаты показателей крови больной К. в динамике заболевания

Показатель крови (норма)	Дата обследования					
	03.02.12	16.04.12	26.05.12	08.08.12	24.11.12	10.02.13
Лейкоциты ($4,5-11 \times 10^9/\text{л}$)	4,07	3,4	5,1	3,6	4,5	4,2
Гемоглобин (117–150 г/л)	130	132	130	142	136	134
Тромбоциты ($150-350 \times 10^9/\text{л}$)	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 нг/мл)	101	157	330	459	858	< 10

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, отеки голеней, сухость кожных покровов, периодическое подташнивание, изжогу и тяжесть в эпигастриальной области 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 избыточной массой тела, сахарным диабетом 2-го типа (принимает сиофор 500 мг и диабетон 60 мг, глюкоза крови 6,9 мкмоль/л), гипертонической болезнью II стадии (принимает нолипрел А, леркамен 10 мг, рабочее АД 140/90 мм рт. ст.), хроническим колитом и мочекаменной болезнью. Из эпидемиологического анамнеза 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, масса тела 102 кг. Склеры субиктеричные. Кожные покровы с сероватым оттенком, множественные пигментные пятна, геморагий 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. Печень – 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.

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 мкмоль/л (норма 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-компонентная терапия).

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

Учитывая длительное течение заболевания, астеновегетативный синдром, наличие внепеченочных поражений, признаков портальной гипертензии, данных лабораторного обследования (АЛТ 93 ЕД/л; ГГТ 90 Ед/л; ЩФ 125 Ед/л; тр. $130 \times 10^9/\text{л}$; АФП 101 нг/мл), больной выставлен диагноз: хронический гепатит С, 1-й генотип, с исходом в цирроз печени класс А по Чайлду–Пью. Сопутствующий диагноз: ожирение III степени, гипертоническая болезнь II степени, сахарный диабет 2-го типа, субкомпенсация. Назначена поэтапная схема лечения гептралом 400 мг, фосфогливом 2,5 г, урсосодезоксихолевой кислотой 250 мг, верошпиромом 25 мг, дюфалаком 30 мл, примидофилюсом, викасолом 2,0 внутримышечно. Учитывая повышенное значение АФП в крови, больной рекомендована компьютерная томография органов брюшной полости с контрастированием для исключения образования печени.

Заключение мультиспиральной компьютерной томографии от 11.08.12 г.: КТ-картина гепатоспле-

номегалии (печень – правая доля 16×11×14 см, левая доля 19×7×6 см; селезенка 13×17×12 см), гиповаскулярное образование в VI сегменте печени 1,6×1,8 см (субкапсулярно, незначительно накапливающее контрастное вещество); деформация желчного пузыря; лимфаденопатия.

С диагнозом гепатоцеллюлярной карциномы пациентка консультирована онкологом-гепатологом, назначен 3-месячный курс нексавара 800 мг в сутки в 2 приема. Переносимость перепарата была хорошей, однако на фоне терапии отмечалось увеличение уровня активности АФП до 858 нг/мл и увеличение образования, по данным КТ до 2,5 см. 20.01.13 г. в Российском онкологическом центре им. Н.Н. Блохина больной была проведена чрескожная радиочастотная деструкция опухоли. Через месяц после операции уровень активности АФП составил 20 нг/мл, на контрастном КТ печени: образование в VI сегменте не визуализируется. Через год после деструкции опухоли (20.01.14 г.), у больной в крови сохраняется повышенная активность печеночных ферментов (в 2 раза выше нормы), подтверждающая активность хронической НСV-инфекции, уровень сывороточного АФП < 10 нг/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 3 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 1 раз в 6 мес позволяет добиться более хороших результатов для определения первичного рака печени, чем использование этих методов по отдельности. Согласно критериям 2005 г., 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.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: *Гастроэнтерология и гепатология*. М.; 2011: 759–66.
2. Маев И.В., Дичева Д.Т., Жиляев Е.В., Березутская О.Е., Биткова Е.Н. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. *Consilium Medicum*. 2010; 8: 63–6.
3. Сторожаков Г.И., Эттингер О.А., Косюра С.Д., Геттуева А.А., Лепков С.В. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. *Лечебное дело*. 2012; 2: 15–9.
4. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona E., Terranova A., Castagnetta L. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 963: 13–20.
5. Beasley R., Hwang L., Lin C., Chien C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981; 221: 1129–33.
6. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 1988; 61: 1942–56.
7. Yano M., Kumada H., Kage M., Ikeda K., Shimamatsu K., Inone O. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1996; 23: 1334–40.
8. Degos F., Christidis C., Ganne-Carrie N., Farmachidi J., Degott C., Guettier C. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut*. 2000; 47: 131–6.
9. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P., Ronchi G., Romeo R., Manini M. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology*. 2006; 43: 1303–10.
10. Bralet M.P. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology*. 2000; 32: 200–4.
11. Shiratori Y., Shiina S., Imamura M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology*. 1995; 22: 1027–33.
12. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I., Realdi G., Schalm S., Christensen E. 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: 2886–95.
13. Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. *Hepatogastroenterology*. 1984; 31: 64–8.
14. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J. Viral. Hepat.* 2012; 20: 345–9.
15. Абдурахманов Д.Т. *Хронический гепатит В и D*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
16. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012; 32: 228–36.
17. Fattovich G., Giustina V., Christensen E., Pantalena M., Zagni I., Realdi G. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut*. 2000; 46: 420–6.
18. Negro F., Papotti M., Taraglio S., Rubbia K., Brandt L., Giostra E. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4: 93–8.
19. McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A., Snowball M., Lanier A. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology*. 2000; 32: 842–6.
20. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130: 417–22.
21. 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.
22. Abelev G.I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. *Cancer Res.* 1968; 28 (7): 1344–50.
23. Yoshima H., Mizuochi T., Ishii M., Kobata A. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. *Cancer Res.* 1980; 40 (11): 4276–81.

24. 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.
25. Gorog D., Regoly-Merei J., Paku S. Alphafetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 5015–8.
26. Van Nieuwkerk C.M., Rauws E.A., Tytgat G.N., Reeders J., Jones A., Gouma D. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: new approaches. *Ned. Tijdschr Geneesk.* 1996; 140 (17): 922–6.
27. Liebman H.A., Furie B., Tong M., Blanchard R., Lo K.S., Lee S.D. et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 1427–31.
28. Lopez J.B. Recent developments in the first detection of hepatocellular carcinoma. *Clin. Biochem. Rev.* 2005; 26: 65–79.
29. Malaguamera G., Giordano M., Paladina I., Berretta M., Cappellani A., Malaguamera M. Serum markers of hepatocellular carcinoma. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 2744–55.
30. Nakagawa T., Scki T., Shiro T., Wakabayashi M., Imamura M. et al. Clinicopathologic significance of protein induced vitamin K absence or antagonist II and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.* 1999; 14: 281–6.
31. Marrero J.A., Grace L.S., Wei Wei, Emick D., Conjeevaram S., Fontana R. et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in american patients. *Hepatology.* 2003; 37: 1114–21.
14. Kew M.C. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J. Viral. Hepat.* 2012; 20: 345–9.
15. Abdurakhmanov D.T. *Chronic hepatitis b and D.* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
16. Farci P., Niro G. Clinical Features of Hepatitis D. *Semin. Liver Dis.* 2012; 32: 228–36.
17. Fattovich G., Giustina V., Christensen E., Pantalena M., Zagni I., Realdi G. et al. Influence of hepatitis Delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut.* 2000; 46: 420–6.
18. Negro F., Papotti M., Taraglio S., Rubbia K., Brandt L., Giostra E. et al. Relationship between hepatocyte proliferation and hepatitis delta virus replication in neoplastic and non-neoplastic liver tissues. *J. Viral. Hepat.* 1997; 4: 93–8.
19. McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A., Snowball M., Lanier A. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study. *Hepatology.* 2000; 32: 842–6.
20. Zhang B.H., Yang B.H., Tang Z.Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2004; 130: 417–22.
21. 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.
22. Abelev G.I. Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data. *Cancer Res.* 1968; 28 (7): 1344–50.
23. Yoshima H., Mizuochi T., Ishii M., Kobata A. Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. *Cancer Res.* 1980; 40 (11): 4276–81.

REFERENCES

1. Khazanov A.I. Hepatocellular carcinoma. In the book: *Gastroenterologiya i gepatologiya.* Moscow; 2011: 759–66. (in Russian)
2. Maev I.V., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V., Berezutskaya O.E., Bitkova E.N. Difficulties in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Consilium Medicum.* 2010; 8: 63–6. (in Russian)
3. Storozhakov G.I., Ettinger A.O., Kosure S.D., Gatcheva A.A., Lepkov S.V. The influence of viral hepatitis B and C on the course and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Lechebnoe delo.* 2012; 2: 15–9. (in Russian)
4. Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L., Dantona E., Terranova A., Castagnetta L. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002; 963: 13–20.
5. Beasley R., Hwang L., Lin C., Chien C.S. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981; 221: 1129–33.
6. Beasley R. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988; 61: 1942–56.
7. Yano M., Kumada H., Kage M., Ikeda K., Shimamatsu K., Inoue O. et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1996; 23: 1334–40.
8. Degos F., Christidis C., Ganne-Carré N., Farmachidi J., Degott C., Guettier C. et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut.* 2000; 47: 131–6.
9. Sangiovanni A., Prati G., Fasani P., Ronchi G., Romeo R., Manini M. et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006; 43: 1303–10.
10. Bralet M.P. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology.* 2000; 32: 200–4.
11. Shiratori Y., Shiina S., Imamura M. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. *Hepatology.* 1995; 22: 1027–33.
12. Fattovich G., Pantalena M., Zagni I., Realdi G., Schalm S., Christensen E. 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: 2886–95.
13. Okuda H., Obata H., Motoike Y., Hisamitsu T. Clinicopathological features of hepatocellular carcinoma-comparison of hepatitis B seropositive and seronegative patients. *Hepatogastroenterology.* 1984; 31: 64–8.

Поступила 13.11.15

Сведения об авторах:

Янковская Я.Д., ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: yanina.yankovskaya@gmail.com; **Литвинова О.С.**, ассистент каф. инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: litvinovaol@yandex.ru; **Оганесян А.П.**, субординатор каф. онкологии и лучевой терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ani101192@mail.ru