

УДК 616.36-006.6-02

Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская, И.А. Соколова,
Е.Н. Герман, М.В. Бундина

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Risk factors of development of hepatocellular carcinoma

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya, I.A. Sokolina, Ye.N. German, M.V. Bundina

Цель обзора. Обратить внимание практикующих врачей на факторы риска развития *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), обозначить группу пациентов с высокой вероятностью развития данной опухоли, сформулировать алгоритм скрининга пациентов из группы риска.

Основные положения. К независимым факторам риска развития ГЦК относят вирусы гепатитов В и С, уровень нагрузки вирусом гепатита В, стадию цирроза печени, мужской пол, возраст старше 40 лет, употребление алкоголя и курение. Пациентам из группы риска для своевременной диагностики ГЦК необходимо исследование уровня альфа-фетопротеина и выполнение УЗИ органов брюшной полости один раз в 6 мес; при обнаружении каких-либо образований печени показано дальнейшее углубленное обследование, включающее компьютерную и магнитно-резонансную томографию, прицельную биопсию образования.

Заключение. По данным проводимых в настоящее время исследований, заболеваемость ГЦК в мире неуклонно возрастает. К больным из группы риска относятся курящие и употребляющие алкоголь пациенты мужского пола в возрасте старше 50 лет (для лиц белой расы) с циррозом печени, особенно вирусной этиологии. В качестве профилактики ГЦК необходимо рассматривать предупреждение инфицирования вирусами гепатитов В и С, устранение гепатотоксических веществ, вакцинацию против гепатита В, проведение противовирусной терапии у больных гепатитами В и С. Пациентам из групп риска развития ГЦК необходимо регулярно (один раз в полгода) проводить скрининговые тесты для выявления опухоли. Обнаружение ее на ранних стадиях позволит вовремя начать лечебные мероприятия, что в результате поможет повысить выживаемость пациентов.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, факторы риска, цирроз печени, вирусы гепатитов В и С.

The aim of review. To draw attention of general practitioners to the risk factors of *hepatocellular carcinoma* (HCC) development, to define group of patients with high probability of development of this tumor, to outline algorithm of screening diagnostics for patients of high risk group.

Original positions of the report. Independent risk factors for HCC development include hepatitis B and C viruses, the level of hepatitis B viral load, the stage of liver cirrhosis, male gender, age over 40 years, alcohol intake and smoking. Patients of high risk group should undergo investigation of alpha-fetoprotein level and abdominal US once per 6 months for early diagnostics of HCC; at detection of any liver lesions further deep investigation including computer and magnetic-resonance tomography, guided biopsy of the lesion is indicated.

Conclusion. According to present studies data, morbidity of HCC all over the world steadily grows. High risk group for HCC include patients of male gender over 50 years old (for Caucasian patients) with liver cirrhosis, especially of viral etiology, smoking and consuming alcohol. Prophylaxis of HCC should include prevention of hepatitis B and C viruses infection, elimination of hepatotoxic substances, hepatitis B virus vaccination, antiviral therapy for patients with hepatitis B and C.

Patients from HCC risk groups need to be screened for tumor regularly (once in half a year). Its detection at the early stage allows to start medical actions in time, that helps to increase patients' survival rate.

Key words: hepatocellular carcinoma, risk factors, liver cirrhosis, hepatitis B and C viruses.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) представляет собой одну из наиболее распространенных злокачественных опухолей печени и характеризуется при отсутствии своевременного лечения быстро прогрессирующим течением с неблагоприятным жизненным прогнозом. По статистике каждый год в мире регистрируется более 600 000 новых случаев ГЦК [9, 25, 33]. В целом на нее приходится порядка 85–90% всех злокачественных новообразований печени.

В структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта в России опухоли печени занимают 7-е место (около 6%). По данным на 2003 г., заболеваемость ГЦК в стране составила 3,73 случая на 100 тыс. населения [3]. В мире от ГЦК умирает около 600 тыс. человек в год, а однолетняя выживаемость составляет в среднем 13% [14]. В России показатель смертности от этой опухоли – 5,77 случая на 100 тыс. человек [1]. После постановки диагноза средняя продолжительность жизни больных в Европе – 15, а в Азии – 7 нед [5, 18, 20, 32].

Различия в распространенности ГЦК в отдельных регионах мира в основном связаны с частотой инфицирования вирусами гепатитов. По данным Американской ассоциации по изучению печени (AASLD) на 2007 г., эндемичными районами в отношении заболеваемости гепатитом В признаны: Южная Азия (за исключением Шри-Ланки), Африка, острова южной части Тихого океана, Ближний Восток (за исключением Кипра), Европейское Средиземноморье (Греция, Италия, Мальта, Португалия и Испания), страны Южной Америки, независимые государства бывшего Советского Союза, Восточная Европа, включая Россию (кроме Венгрии), страны Карибского региона и т. д. Гепатит С наиболее часто встречается в Китае, Монголии, на островах южной части Тихого океана, в странах Центральной Африки и Южной Америки.

Наибольшая распространенность ГЦК отмечается в странах Юго-Восточной Азии и Африки, что объясняется как высокой частотой вирусных гепатитов в данных регионах, так и ранним возрастом инфицирования пациентов – вертикальный путь передачи инфекции (от матери к ребенку). В последнее время наблюдается тенденция роста заболеваемости ГЦК в других странах, в том числе в России, что связано прежде всего с распространенностью вирусных гепатитов.

В формировании ГЦК, в первую очередь, играют роль *вирусы гепатитов В и С* (HBV и HCV), алкоголь, афлатоксин. Доказано также, что вероятность развития ГЦК повышается при наследственном гемохроматозе, неалкогольном стеатогепатите, альфа-1 антитрипсиновой недостаточности, аутоиммунном гепатите, порфирии.

Факторы риска развития гепатоцеллюлярной карциномы

Независимыми факторами риска развития ГЦК признаны мужской пол, возраст, курение, повышенная масса тела, инсулинорезистентность и такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет и др. Как правило, заболеваемость ГЦК напрямую зависит от продолжительности, тяжести и стадии заболевания печени. В 70–90% случаев ГЦК развивается на фоне *цирроза печени* (ЦП).

Инфицирование вирусом гепатита В и гепатоцеллюлярная карцинома

Высокая распространенность гепатита В объясняет наибольшую заболеваемость ГЦК в странах Африки и Азии. Результаты проспективных исследований показали, что заболеваемость ГЦК в данных регионах ежегодно возрастает на 0,5%, а среди пациентов с ЦП вирусной В этиологии – на 2,5% [6, 16]. В целом вероятность развития ГЦК у больных, инфицированных HBV, в 100 раз выше, чем в общей популяции [2, 31].

По сообщениям разных авторов, на сроки развития опухоли у этих больных существенное влияние оказывают наличие HBeAg, высокая вирусная нагрузка (>100 000 копий/мл) и генотип вируса [20]. Установлено, что проведение противовирусной терапии у больных с HBV-инфекцией влияет на уровень заболеваемости первичным раком печени. Исследования на Тайване показали, что заболеваемость ГЦК среди больных с HBV (анти-HBe положительных), которым проводилось лечение интерфероном, была значительно ниже по сравнению с теми, кому противовирусная терапия не проводилась [20]. Кроме того, согласно результатам других исследований, лечение ламивудином больных с циррозом вирусной В этиологии значительно снижало заболеваемость ГЦК [19]. В среднем ГЦК развивается через 20–30 лет течения HBV-инфекции и формируется в 70–90% случаев уже на стадии ЦП [4].

Механизм канцерогенеза при наличии HBV изучен не до конца. Известно, что опухоль развивается на фоне длительно протекающего воспаления в ткани печени, сопровождающегося ускоренной регенерацией гепатоцитов. Внедрение вирусной ДНК приводит к возникновению точечных мутаций, делеций и транслокаций в различных локусах и в то же время повышает восприимчивость ДНК клеток к факторам внешней среды. Активная репликация вирусной ДНК напрямую стимулирует злокачественную трансформацию, увеличивая вероятность включения вирусных генов в локусы, где расположены как клеточные проонкогены, так и гены, отвечающие за опухолевую супрессию. Возможно также, что

вирус влияет на их регуляторные механизмы, что приводит к нарушению стабильности генома гепатоцитов [1, 3].

Инфицирование вирусом гепатита С и гепатоцеллюлярная карцинома

Воздействие вируса гепатита С на ткань печени аналогично таковому при HBV-инфекции и выражается в развитии фиброза и цирротических изменений. Значительную роль, как и при HBV-инфекции, играют возраст пациента к моменту инфицирования, а также мужской пол, курение, употребление алкоголя, коинфекция вирусом гепатита В, сопутствующие заболевания. РНК вируса гепатита С не способна встраиваться в геном клеток печени, поэтому в качестве возможного механизма развития опухоли рассматривается, помимо цирротической трансформации, еще и торможение вирусом апоптоза, направленного на элиминацию клеток с поврежденной ДНК [1]. Последние исследования выявили, что после проведения противовирусной терапии при получении устойчивого вирусологического ответа риск развития ГЦК значительно уменьшается, как и в случае HBV-инфекции [13].

Стоит обратить внимание на тот очень важный факт, что снижение заболеваемости ГЦК было отмечено и в группе пациентов, у которых противовирусная терапия не привела к формированию устойчивого вирусологического ответа.

Коинфекция ВИЧ

Еще одним отрицательным прогностическим фактором, влияющим на развитие ГЦК у пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С, служит коинфекция ВИЧ. У таких пациентов наблюдается более стремительное прогрессирование заболевания печени [28]. На стадии цирроза данная группа больных также имеет более высокий риск развития опухоли печени [12].

Пол пациента и гепатоцеллюлярный рак

По данным литературы, соотношение заболевших мужчин и женщин колеблется от 4:1 до 2:1. Более высокий уровень заболеваемости среди мужчин ранее связывали исключительно с более частым инфицированием вирусами гепатитов В и С, более частым употреблением алкоголя, курением, чаще встречающимся ожирением [29]. Несколько исследований, проведенных на Тайване и в других странах, показали, что существует прямая зависимость между содержанием тестостерона в крови больных, инфици-

рованных HBV, и заболеваемостью ГЦК. Кроме того, последними экспериментами установлено влияние эстрогенов на снижение степени действия повреждающих агентов на ткань печени.

В недавнем исследовании Naugler и соавт. изучалась мышиная модель ГЦК, развитие которой индуцировалось введением диэтилнитрозамина. Указанное вещество приводит к повреждению печени, что проявляется апоптозом и клеточной смертью, за чем следует активная пролиферация (рис. 1). Через несколько месяцев в 100% случаев у особей мужского пола и лишь в 30% случаев у особей женского пола сформировалась ГЦК. Объясняют данный факт протективным влиянием эстрогенов. Ключ к этому механизму – уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 после введения диэтилнитрозамина: в результате у мышей мужского пола отмечались более высокие значения сывороточных трансаминаз, были более выражены апоптоз и клеточная пролиферация в сравнении с особями женского пола. Введение самцам эстрогенов снижало уровень трансаминаз до такового у самок, а овариоэктомия у последних приводила к повышению активности АлАТ и АсАТ до уровня самцов.

В ходе эксперимента доказано, что добавление эстрогенов к купферовским клеткам, изолированным из ткани печени, уменьшает транскрипцию гена ИЛ-6 после экспозиции их некротизированным гепатоцитам. Таким образом, высказано предположение о взаимозависимости эстроген-опосредованного снижения продукции ИЛ-6 купферовскими клетками с уменьшением риска развития рака у мышей-самок [37].

Возраст пациента и гепатоцеллюлярный рак

Общепризнано, что показатели заболеваемости ГЦК коррелируют с длительностью заболевания печени. Учитывая, что одним из важнейших фак-

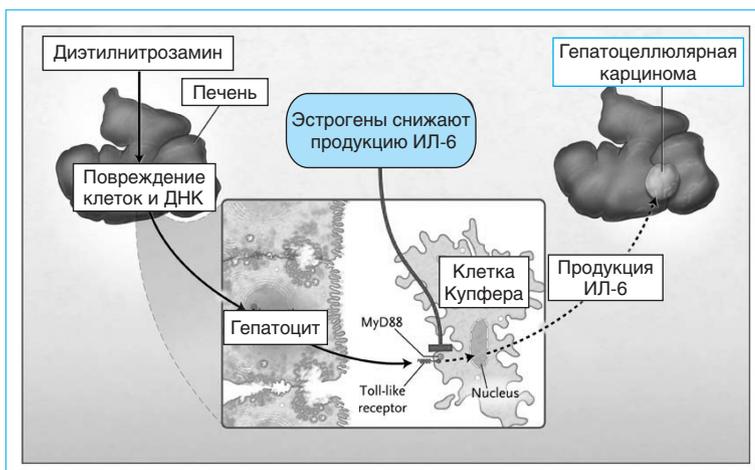


Рис. 1. Пол как независимый фактор риска развития ГЦК. Влияние эстрогенов на процесс канцерогенеза

торов риска развития ГЦК служит распространенность заражения вирусами гепатитов В и С, на возраст заболевших ГЦК влияет путь передачи вируса и возраст на момент инфицирования. В Японии, где заражение гепатитом С происходит в зрелые годы, средний возраст заболевших ГЦК составляет 70–80 лет. В странах Азии и Африки, где больше распространены вирус гепатита В и вертикальный путь его передачи от матери к ребенку, возраст больных значительно меньше – 40–50 лет.

В последнее время отмечена тенденция к уменьшению возраста заболевших ГЦК, который колеблется сегодня от 45 до 60 лет. Заболеваемость ГЦК в популяции, средний возраст в которой составил 70 лет, увеличивалась на 1% ежегодно [31].

Диагностика гепатоцеллюлярной карциномы

Диагностика ГЦК основана на морфологической верификации диагноза, данных визуальных методов исследования, уровне *альфа-фетопротеина* (АФП). Диагноз может быть установлен при морфологическом исследовании взятого биоптата либо в том случае, когда по результатам двух визуальных исследований, например *ультразвукового (УЗИ)* и *компьютерной томографии (КТ)*, выявляется очаговое образование печени, при этом уровень АФП превышает 200 нг/мл. Если размер обнаруженного образования более 2 см в диаметре с гиперваскуляризацией в артериальную фазу, то уровень АФП диагностического значения не имеет.

Визуализация ГЦК на фоне цирроза сложна, что обусловлено, *во-первых*, неоднородной структурой цирротически измененной паренхимы, *во-вторых*, трудностью дифференциальной диагностики с макронодулярными регенераторными узлами и диспластическими очагами, *в-третьих*, различными вариантами изображения опухоли при лучевых исследованиях вследствие разнообразия ее анатомических вариантов [22, 24]. Так, например, возможности КТ в выявлении ГЦК на фоне цирроза составляют 51–68% [11, 21, 27, 30]. В то же время чувствительность КТ зависит от размера карциномы: при диаметре 1 см и менее она составляет 20%, а при более 3 см – 100% [15, 34].

УЗИ является методом скрининга в обнаружении ГЦК у больных с хроническими заболеваниями печени [10]. Уточняющими методами диагностики опухоли считаются КТ с болюсным контрастированием или *магнитно-резонансная томография (МРТ)* [23]. Для всех методов визуализации наиболее сложными в диагностическом плане являются солитарные опухоли размером до 1 см, а также диффузная форма ГЦК.

В зависимости от размеров обнаруженного образования печени диагностическая тактика может различаться.

1. Эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) рекомендуют расценивать ГЦК как образование размером более 2 см с гиперваскуляризацией в артериальную фазу по данным КТ или МРТ у больного с циррозом печени. При этом если уровень АФП составляет более 200 нг/мл диагноз не должен вызывать сомнений. Вероятность правильного диагноза в таком случае составляет 95% [35]. При атипичной радиологической картине необходимо выполнение прицельной биопсии.

2. Если у пациента с ЦП при УЗИ обнаружено образование печени диаметром 1–2 см, требуется дальнейшее обследование: КТ органов брюшной полости или МРТ с обязательным внутривенным контрастированием (для определения особенностей кровоснабжения опухоли). При выявлении гиперваскуляризации опухоли в артериальную фазу исследования она должна быть расценена как ГЦК. При сомнительных результатах исследований необходимо проведение биопсии [7, 35]. Следует учитывать, что морфологическое исследование в подобных случаях не всегда оказывается информативным, что связано как с технической сложностью выполнения процедуры, так и с особенностями строения опухоли на ранних стадиях. Если при морфологическом исследовании признаков ГЦК не обнаружено, больные должны продолжать наблюдаться (регулярное выполнение КТ или МРТ и определение уровня АФП один раз в полгода, при необходимости повторная биопсия) [8, 17, 29].

3. Больные, у которых при УЗИ выявлены узлы размером менее 1 см, подлежат динамическому наблюдению с проведением контрольного УЗИ не реже 1 раза в 3–4 мес. При отсутствии динамики в размерах образования в течение 2 лет пациенты в последующем могут обследоваться по стандартной программе скрининга ГЦК у больных ЦП [29].

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова проанализированы все случаи диагностики ГЦК с 2002 г. по 2008 г. За этот период прошли лечение 455 больных циррозом печени различной этиологии, из них у 19 была выявлена ГЦК, что составило 4,2% (рис. 2).

При анализе этиологической структуры циррозов, осложнившихся развитием ГЦК, обращает внимание, что в 63,2% случаев опухоль развилась у пациентов, инфицированных вирусами гепатитов В и С, а также у больных циррозом сочетанной этиологии (сочетание вирусного и алкогольного повреждения печени – 26,3%). Среди больных вирусными циррозами, включая такие сочетанные

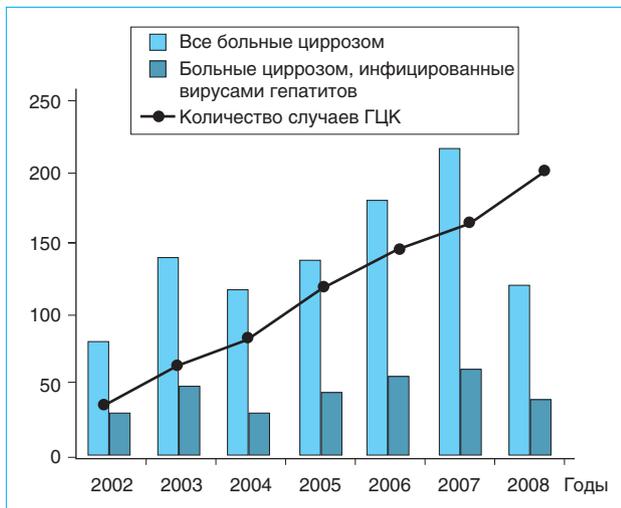


Рис. 2. Общее количество случаев ГЦК в год среди больных циррозом печени за период наблюдения 2002–2008 гг. в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова

факторы поражения, как алкоголь и вирус, частота возникновения ГЦК составила 9%. Анализ показал, что за рассматриваемый период число случаев ГЦК ежегодно возрастает при относительно постоянном количестве больных ЦП. Полученные данные отражают общемировую тенденцию.

Приводимые ниже примеры наглядно свидетельствуют о необходимости тщательного наблюдения за пациентами, инфицированными вирусами гепатитов, и важности своевременного назначения *противовирусной терапии* (ПВТ).

Клиническое наблюдение 1

Пациент К., 40 лет, наблюдался в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ММА им. Сеченова с 2001 г.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент в течение длительного времени злоупотреблял алкоголем. Впервые в жизни маркеры вируса гепатита С (HCV RNA, генотип 1b) были обнаружены в 1999 г. В течение нескольких лет чувствовал себя удовлетворительно, сохранял работоспособность, ПВТ не проводилась. В 2001 г. заболевание манифестировало кровотечением из *варикозно-расширенных вен пищевода* (ВРВП), выполнено их прошивание и лигирование. Через несколько месяцев от манифестации заболевания пациент был госпитализирован в отделение гепатологии с жалобами на общую слабость, утомляемость и снижение работоспособности.

При объективном осмотре состояние расценено как относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Со стороны органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем отклонений от нормы не выявлено. При пальпации

живота определялось увеличение печени и селезенки.

В лабораторных параметрах крови обращали внимание следующие изменения: тромбоцитопения ($70 \times 10^9/\text{л}$), повышение активности АЛТ и АсАТ в 3 и 6 раз соответственно. Синтетическая функция печени не нарушена, о чем свидетельствовали нормальные значения сывороточного альбумина (3,5 мг/дл) и протромбинового индекса (90%). У пациента выявлялись маркеры вируса гепатита С: положительный тест на HCV RNA методом полимеразной цепной реакции, генотип 1b.

При инструментальном обследовании обнаружены признаки цирроза и портальной гипертензии. С учетом данных проведенного обследования установлен следующий клинический диагноз: цирроз печени сочетанной этиологии (вирус гепатита С и алкоголь), класс А по Child–Pugh (5 баллов). Портальная гипертензия: ВРВП 2-й степени. Спленомегалия. Состоявшееся кровотечение из ВРВП (2001 г.). Состояние после лигирования и прошивания ВРВП в 2001 г.

Больному был рекомендован полный отказ от алкоголя, продолжалось динамическое наблюдение. Несмотря на соблюдаемую абстиненцию, при контрольных обследованиях сохранялись признаки высокой биохимической активности, что объяснялось продолжающейся репликацией вируса.

Стадия компенсированного цирроза, репликация вируса гепатита С и высокая биохимическая активность заболевания послужили основанием для назначения пациенту ПВТ. В связи с исходной тромбоцитопенией (количество тромбоцитов $70 \times 10^9/\text{л}$) противовирусная терапия проводилась по схеме LADR (Low Accelerating Dose Regimen): ИФН- α или Пег-ИФН- α первоначально в уменьшенной дозе (ИФН- α 1,5 млн МЕ 3 раза/нед или Пег-ИФН- α -2b 0,5 мкг/кг/нед, или Пег-ИФН- α -2a 90 мкг/нед) с повышением ее до оптимальной через 2–4 нед при отсутствии противопоказаний. Исходная доза рибавирина должна составлять 600 мг/сут (при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин – 400 мг/сут), повышение ее по 200 мг каждые 2 нед возможно при отсутствии анемии после 4 нед ПВТ. Цель протокола LADR – медленное достижение оптимальных доз противовирусных препаратов [12, 14]. Пациенту были назначены: ИФН- α (1,5 млн ЕД 3 раза/нед) в комбинации с рибавирином (600 мг/сут) с постепенным увеличением дозы препаратов до стандартной. Лечение было прервано на сроке 6 нед из-за развития критической тромбоцитопении ($20 \times 10^9/\text{л}$), при этом сохранялись признаки репликации вируса и высокая биохимическая активность.

В апреле 2006 г., через 4 мес от последнего обращения в клинику, пациент был госпитализирован в связи с появлением признаков декомпен-

Таблица 1

Клиническое наблюдение 1. Стадии ГЦК по системе OKUDA [26]

Показатель	Изменения	Баллы
Размер опухоли	<50% паренхимы печени	0
	>50% паренхимы печени	1
Асцит	Нет	0
	Есть	1
Уровень альбумина, г/л	>30	0
	<30	1
Уровень билирубина, ммоль/л	<51	0
	>51	1

Стадия	Количество баллов	Средняя выживаемость
I	0	8 мес
II	1–2	2–3 мес
III	3–4	Недели

Таблица 2

Клиническое наблюдение 1. Система определения выживаемости больных с ГЦК по системе CLIP [36]

Признак	Баллы		
	0	1	2
Класс по Child–Pugh	A	B	C
Морфология опухоли	Мононодулярная опухоль.	Мультинодулярная опухоль.	Массивное поражение.
Уровень АФП, нг/мл	Поражено <50% паренхимы печени	Поражено <50% паренхимы печени	Поражено >50% паренхимы печени
Тромбоз воротной вены	<400	>400	–
	Нет	–	Есть

Количество баллов	Средняя выживаемость, мес
0	42,5
1	32
2	16,5
3	4,5
4	2,5
5–6	1,0

сации ЦП. При поступлении жалобы на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение в объеме живота, сухой кашель, общую слабость. При осмотре: состояние средней тяжести. Отечно-асцитический синдром проявлялся пастозностью голеней и стоп, ненапряженным асцитом. Обращал внимание левосторонний гидроторакс. В анализах крови: лейкоциты – $2,5 \times 10^9$, тромбоциты – 60×10^9 , АЛТ – 90 ЕД/л, АсАТ – 310 ЕД/л, альбумин – 2,7 г/дл.

Длительно существующее инфицирование вирусом гепатита С, стадия цирроза печени и его декомпенсация, произошедшая на фоне относительного благополучия, послужили показанием

для обследования больного с целью онкопоиска. В качестве скринингового метода для диагностики ГЦК использовался уровень АФП, который был незначительно увеличен – 25 нг/мл. При инструментальных исследованиях, включая КТ, выявлены левосторонний гидроторакс, признаки цирроза печени, портальной гипертензии (спленомегалия, расширение вен портальной системы, реканализация пупочной вены, наличие портокавальных анастомозов), патологическое образование правой доли печени (рис. 3).

Учитывая диагностические критерии ГЦК, разработанные EASL в 2000 г., выявленное образование печени было расценено как ГЦК.

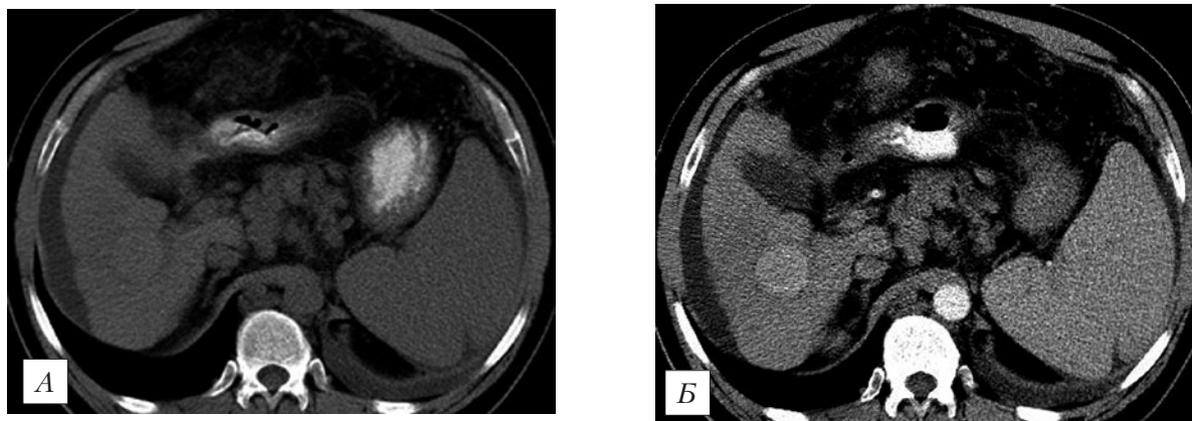


Рис. 3. Клиническое наблюдение 1. При КТ определяется объемное образование в 6-м и 7-м сегментах печени с гипervasкуляризацией в артериальную фазу исследования.
А – нативная фаза исследования, Б – артериальная фаза исследования

Сформулирован следующий клинический диагноз: гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени вирусной этиологии (HCV RNA+, генотип 1b), класс В по Child–Pugh (8 баллов). Портальная гипертензия: ВРВП 2-й степени, спленомегалия, левосторонний гидроторакс, асцит. Печеночная недостаточность: гипоальбуминемия. Двухростковая цитопения: лейкопения, тромбоцитопения.

Для прогноза выживаемости пациентов с ГЦК применяются шкалы OKUDA и CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program) [26, 36] (табл. 1 и 2). У пациента К. результаты обследования по системе OKUDA соответствовали II стадии ГЦК со средней продолжительностью жизни 2–3 мес. По шкале CLIP они составили 2 балла, что предполагало среднюю продолжительность жизни 16,5 мес.

Единственным радикальным методом лечения в данном случае служит трансплантация печени и пациент был включен в лист ожидания. Учитывая среднюю продолжительность ожидания операции, которая составляет около года, и прогнозируемую продолжительность жизни больного, необходимо было предпринять экстренные меры для изменения естественного хода заболевания. В условиях РНЦХ РАМН ему было проведено два сеанса химиоэмболизации опухоли печени (рис. 4) с хорошим результатом, что дало возможность через 5 мес, в январе 2007 г., успешно выполнить ортотопическую трансплантацию печени в отделении трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. В настоящее время ближайший жизненный прогноз можно рассматривать как благоприятный.

Представленный клинический пример иллюстрирует развитие ГЦК на фоне таких факторов риска, как мужской пол, употребление алкоголя в опасных дозах в анамнезе, стадия цирроза печени

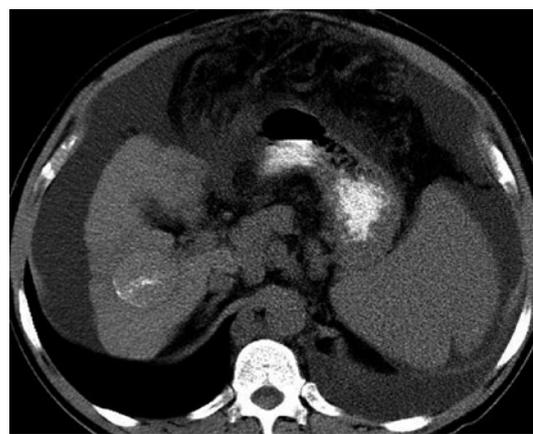


Рис. 4. Клиническое наблюдение 1. Результаты КТ: ГЦК в 6-м и 7-м сегментах печени после сеанса химиоэмболизации опухоли

на фоне длительного инфицирования вирусом гепатита С, невозможность элиминировать вирус в связи с ограничениями для применения адекватных доз противовирусных препаратов.

Клиническое наблюдение 2

Больной Л., 70 лет, поступил в клинику им. В.Х. Василенко в июле 2006 г. с жалобами на увеличение в размерах живота, отеки голеней и стоп, повышение температуры тела до 37,5 °С и общую слабость. В 1994 г. в возрасте 58 лет впервые были обнаружены маркеры вируса гепатита В. В течение длительного времени у больного сохранялась работоспособность, противовирусное лечение не проводилось. В 2000 г. резко похудел на 12 кг, появилась общая слабость, снизилась работоспособность. В 2001 г. при обследовании диагностирован цирроз печени вирусной этиоло-

гии (вирус гепатита В), класс С по Child–Pugh, портальная гипертензия, диуретикорезистентный асцит. ВРВП 1-й степени, спленомегалия, печеночная недостаточность.

В связи с тем, что ведущими в клинической картине заболевания были синдром портальной гипертензии и резистентный асцит, больному установлен трансъюгулярный портосистемный шунт (TIPS), что привело к исчезновению асцита. В дальнейшем помимо мочегонной терапии верошпироном было назначено противовирусное лечение ламивудином. Пациент чувствовал себя удовлетворительно. Через 3 мес после установки TIPS был впервые госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко с признаками печеночной энцефалопатии. Последняя рассматривалась в рамках печеночной недостаточности, а также как ожидаемое осложнение портосистемного шунтирования. На фоне терапии L-орнитиним-L-аспаратом, лактулозой явления энцефалопатии уменьшились. Затем в течение 3 лет пациент в клинику не обращался. С его слов в январе 2006 г. в Германии диагностирована опухоль правой доли печени, вероятнее всего злокачественной природы и проведена химиоэмболизация (один сеанс).

В июле 2006 г. больной был повторно госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко в связи с ухудшением состояния – появлением субфебрилитета, выраженного отечно-асцитического синдрома, признаков дыхательной недостаточности. При поступлении состояние расценено как средней степени тяжести. Сознание ясное. Температура 37,5 °С. Кожа и видимые слизистые оболочки бледные с желтушным оттенком, отеки голеней и стоп. Над нижними отделами легких с обеих сторон выслушивалось большое количество влажных мелкопузырчатых хрипов. Число дыхательных движений 22 в минуту. Определялся ненапряженный асцит, пальпировалась увеличенная печень.

Наличие у больного вирусного цирроза печени, особенности течения заболевания диктовали необходимость исключения ГЦК.

При обследовании были выявлены следующие изменения: нормохромная анемия, тромбоцитопения, увеличение СОЭ, повышение активности сывороточных трансаминаз – АлАТ в 2 раза (86 ЕД/л), АсАТ в 16 раз (420 ЕД/л), гипоальбуминемия (уровень альбумина – 2,2 мг/дл), АФП превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза (20 нг/мл).

При инструментальном исследовании были обнаружены объемное образование левой доли печени, картина цирроза печени, портальной гипертензии, асцита (рис. 5 и 6).

С учетом субфебрилитета, одышки в покое, влажных мелкопузырчатых хрипов над легкими для исключения очагово-инфильтративных изменений была выполнена КТ органов грудной клет-

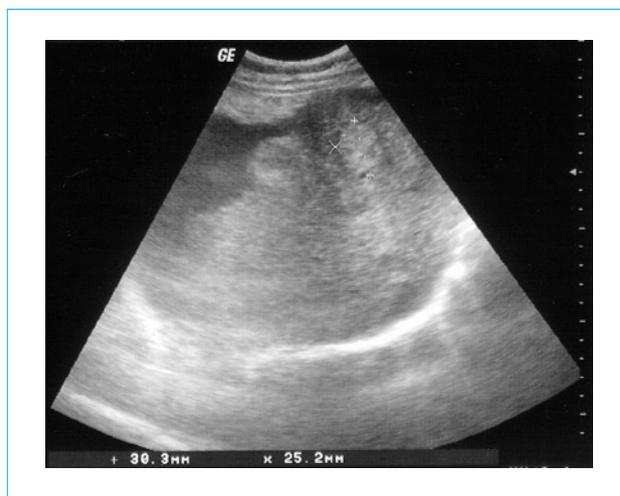


Рис. 5. Клиническое наблюдение 2. Ультразвуковая картина при ГЦК. В 6-м сегменте правой доли печени определяется округлая зона размером 30×25 мм более высокой эхогенности, окруженная гипоэхогенным венчиком (сосуды). Аналогичные образования визуализируются стентом с внутренним диаметром 9,6 мм, кровотоков в нем определяется

ки. Выявленные изменения (уплотнения интерстициальных структур) расценены как лимфогенное метастатическое поражение легких (рис. 7).

Поставлен следующий клинический диагноз: очаговое образование печени (ГЦК), цирроз печени вирусной этиологии (HBV DNA+, HBeAg+), класс В по Child–Pugh 12 баллов, портальная гипертензия, асцит, ВРВП. Состояние после установки TIPS в 2003 г. Печеночная недостаточность: желтуха, печеночная энцефалопатия 1-й стадии, гипоальбуминемия. Множественные очаговые (метастатические) изменения в легких.

В соответствии со стадией заболевания пациенту проводилась симптоматическая терапия мочегонными препаратами, L-орнитиним-L-аспаратом, лактулозой. Жизненный прогноз расценывался как неблагоприятный.

Данное клиническое наблюдение служит примером развития ГЦК у пациента со следующими факторами риска: цирроз печени, инфицирование вирусом гепатита В, наличие HBeAg, отсутствие вирусологического ответа на ПВТ, возраст больного старше 59 лет, мужской пол, курение, употребление алкоголя, повышение уровня АФП.

Клиническое наблюдение 3

Пациент Г., 50 лет, поступил в клинику им. В.Х. Василенко в сентябре 2007 г. Из истории заболевания известно, что в 2003 г. обратился по собственной инициативе в лабораторию, где при исследовании впервые были обнаружены маркеры вируса гепатита В – HBsAg и HBV DNK, со слов пациента, вирусная нагрузка на тот момент оценивалась как низкая. Ему было рекомендовано динамическое наблюдение. На протяжении последующих 5 лет самочувствие хорошее, считал

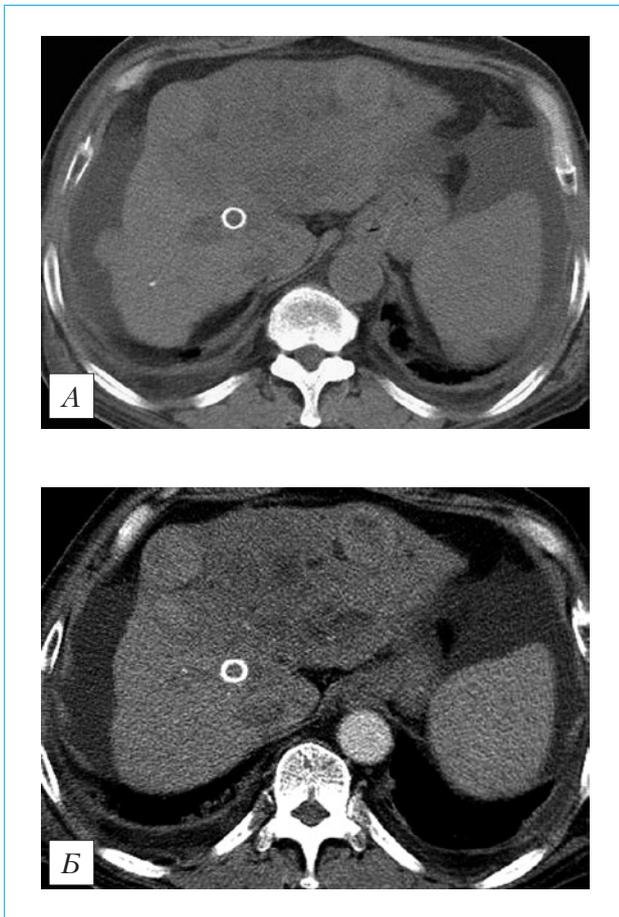


Рис. 6. Клиническое наблюдение 2. КТ органов брюшной полости. Признаки цирроза печени, портальной гипертензии, асцита, двух опухолевых узлов в левой доле печени, слабо васкуляризированных в артериальную фазу. TIPS
А — нативная фаза исследования, Б — артериальная фаза исследования

себя здоровым. Повторно обратился к врачу в июле 2007 г. При обследовании вновь были обнаружены HBsAg и HBV DNK, со слов пациента, выявлена высокая вирусная нагрузка. Начато противовирусное лечение стандартным интерфероном α . На фоне терапии состояние резко ухудшилось — появились лихорадка (преимущественно в вечернее время), инспираторная одышка, которая постепенно усиливалась, похудел на 12 кг в течение месяца.

Амбулаторно было выполнено УЗИ органов брюшной полости, при котором обнаружена увеличенная, бугристая печень. В 3, 5, 6-м сегментах определялись округлые гиперэхогенные образования. Введение интерферона было прекращено, однако лихорадка, слабость и одышка сохранялись, в связи с чем пациент был госпитализирован для дообследования и определения лечебной тактики.

При поступлении жалобы на повышение температуры тела в вечернее время до 39 °С, сопро-

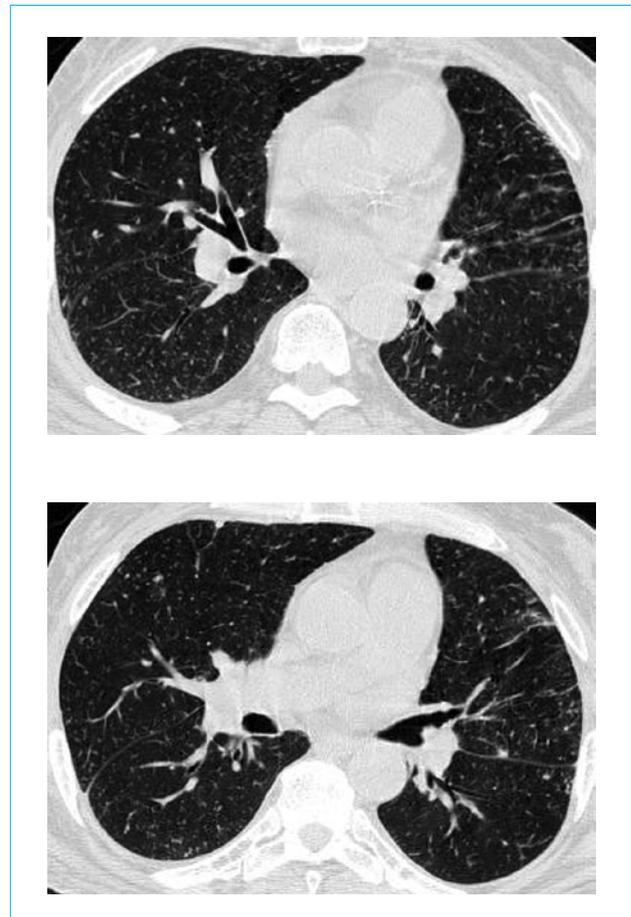


Рис. 7. Клиническое наблюдение 2. КТ органов грудной клетки. Признаки лимфогенного метастатического поражения легких

вождающееся проливными потами, снижение массы тела на 12 кг за 1 месяц, инспираторную одышку при умеренной физической нагрузке и общую слабость. При осмотре состояние расценено как средней степени тяжести, кожа бледно-розовой окраски, чистая. Температура тела 37 °С. При исследовании органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем отклонений от нормы не выявлено. Живот при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Периферических отеков не отмечено. На основании жалоб больного, результатов физического осмотра, данных представленной медицинской документации предварительный диагноз был сформулирован как хронический гепатит В, леченный стандартным интерфероном α в течение месяца, объемное образование печени.

В общем анализе крови обращало внимание снижение количества тромбоцитов ($143 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе — нормальный уровень АлАТ, повышенный уровень АсАТ (178 ЕД/л), высокий (больше единицы) коэффициент де-Ритиса (соотношение АсАТ/АлАТ), что не вполне характерно для вирусной природы заболевания, очень высокий уровень ГГТП (1021 ЕД/л

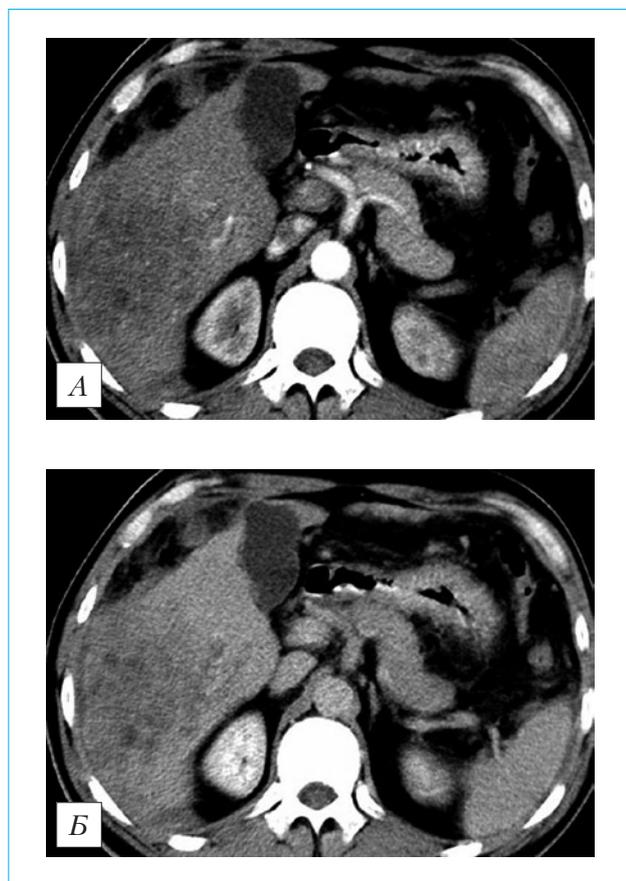


Рис. 8. Клиническое наблюдение 3. Признаки цирроза печени и портальной гипертензии. В С5–С6, распространяясь на С7, определяется патологическое многоузловое образование размером около 12,6×8,6×15 см, нечетко отграниченное от окружающей паренхимы, слабо васкуляризованное, с наличием множественных участков некроза. А – артериальная фаза исследования, Б – паренхиматозная фаза исследования

при верхней границе нормы 61 ЕД/л), более чем в 2 раза повышенная активность ЩФ (214 ЕД/л), увеличение содержания общего билирубина (1,7 мг/дл при верхней границе нормы 1,0 мг/дл). При исследовании онкомаркеров выявлены очень высокие показатели АФП – 72 625 мМЕ/мл, что в 5587 выше нормы. Учитывая тот факт, что пациент предоставил результаты УЗИ органов брюшной полости, ему была проведена КТ данной области. Выявлены признаки цирроза печени и портальной гипертензии. В С5–С6, распространяясь на С7, определяется патологическое многоузловое образование, нечетко отграниченное от окружающей паренхимы, слабо васкуляризованное, с наличием множественных участков некроза (рис. 8). При КТ органов грудной клетки картина гематогенного метастатического поражения легких в виде множественных очагов размером от 2 до 20 мм (рис. 9).

Поставлен диагноз: очаговое образование правой доли печени (ГЦК) Т4NхMх с отдаленными

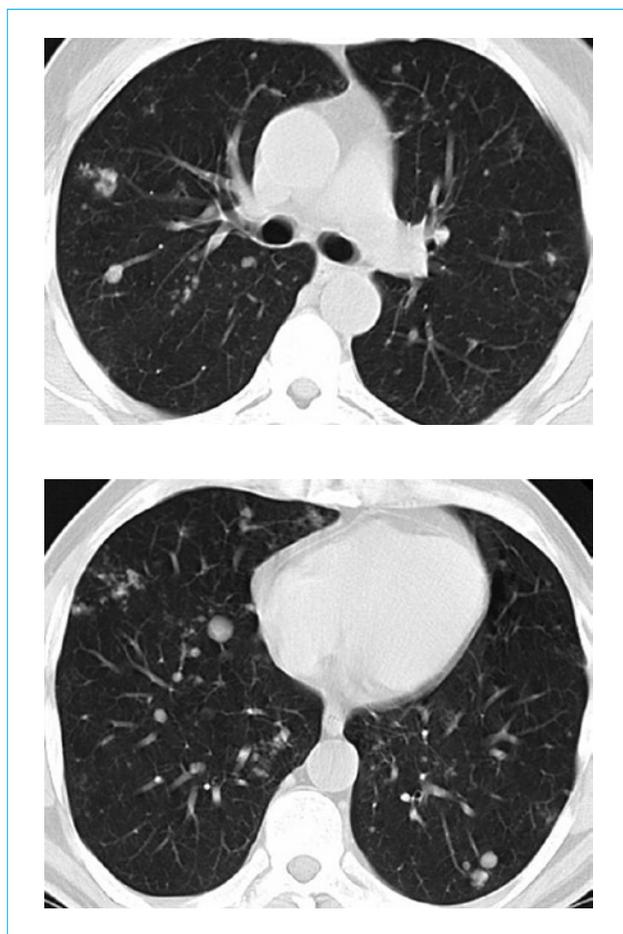


Рис. 9. Клиническое наблюдение 3. КТ органов грудной клетки. Признаки гематогенного метастатического поражения легких

метастазами. цирроз печени вирусной этиологии (вирус гепатита В), класс А по Child–Pugh 6 баллов. портальная гипертензия: ВРВП 1-й степени, спленомегалия.

Пациент был выписан из клиники, обратился в Институт радиологии, где выполнена прицельная биопсия объемного образования печени. Цитологическое исследование биоптатов верифицировало диагноз ГЦК. Однако тяжесть состояния и объем поражения не позволили провести специфическую терапию. Через 3 мес от манифестации заболевания наступил летальный исход.

Данный клинический пример иллюстрирует возможность манифестации заболевания на поздних стадиях опухолевого процесса. Продемонстрирована необходимость четкого соблюдения правил обследования и скрининга лиц, относящихся к группе риска. Заболевание проявилось клинически за 3 мес до смерти пациента. При обращении по месту жительства лечение было назначено, со слов больного, без проведения анализов крови (в частности, исследования уровня АФП) и без УЗИ органов брюшной полости. Еще месяц ухудшение состояния больного расценивалось как побочные эффекты ПВТ. На момент

поступления в клинику предотвратить летальный исход заболевания было невозможно. Обращает внимание период с 2003 по 2007 г., когда пациент находился без наблюдения. В момент первого обращения не было выполнено адекватное обследование, не уточнена величина вирусной нагрузки, в последующем каждые 6 мес не исследовался уровень АФП, не проводилось УЗИ органов брюшной полости.

Заключение

По материалам современных исследований, заболеваемость ГЦК в мире неуклонно возрастает. К больным группы риска относятся курящие и употребляющие алкоголь пациенты мужского пола в возрасте старше 50 лет (для лиц белой расы) с циррозом печени, особенно вирусной этиологии.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. — С. 405–410.
2. Ивашкин В.Т., Герман Е.Н., Маевская М.В. Скрытая инфекция вирусом гепатита В // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2008. — Т. 18, № 2. — С. 4.
3. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Опухоли печени, предраковые заболевания и состояния. Гепатоцеллюлярная карцинома // Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. — М.: Литтерра, 2003. — С. 459–464.
4. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. руководство / Пер. с нем. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2004. — 720 с.
5. Павлов Ч.С., Галимова С.Ф., Ивашкин В.Т. и др. Динамика гистологической активности хронического гепатита В (ХВГ-В) у больных, леченных ламивудином // Материалы 11-й Рос. конф. «Гепатология сегодня» // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 1. — С. 39.
6. Arguedas M.R., Chen V.K., Eloubeidi M.A., Fallon M.B. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 679–690.
7. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 5 (suppl. 1). — P. 5–16.
8. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona–2000 EASL Conference // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 35, N 3. — P. 421–430.
9. Caturelli E., Solmi L., Anti M. et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 1356–1362.
10. Chalasani N., Horlander J.C.Sr., Said A. et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with advanced cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2988–2993.
11. Denies L., Ernst O., Sargent-Baudson G. Contribution of spiral CT for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients // J. Radiol. — 2002. — Vol. 83, N 5. — P. 635–640.
12. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma: recent trends

В качестве профилактики ГЦК необходимо рассматривать предупреждение инфицирования вирусами гепатитов В и С, устранение гепатотоксических веществ, вакцинацию против гепатита В, проведение противовирусной терапии у больных с HBV и HCV.

Пациенты из группы риска обязательно должны подвергаться регулярному обследованию с целью скрининга ГЦК.

Для своевременной диагностики гепатоцеллюлярного рака необходимо исследование уровня АФП и выполнение УЗИ органов брюшной полости один раз в 6 мес; при обнаружении каких-либо образований печени показано дальнейшее углубленное обследование, включающее КТ, МРТ, прицельную биопсию. Выявление опухоли на ранних стадиях позволит во время начать лечебные мероприятия, что в результате поможет повысить выживаемость пациентов.

- in the United States // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127, N 5 (suppl. 1). — P. 27–34.
13. Everson G.T. Treatment of patients with hepatitis C virus on the waiting list // Liver Transplant. — 2003. — Vol. 9 (suppl. 3). — P. 90–94.
14. Everson G.T., Trotter J.F., Kugelmas M. Long term outcome of patients with chronic hepatitis C and decompensated liver disease treated with the LADR protocol (low accelerating dose regimen) // Hepatology. — 2002. — Vol. 36. — Abstract.
15. Federle M.P. Use of radiologic techniques to screen for hepatocellular carcinoma // J. Clin. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 35. — P. 92–100.
16. Hashem B., El-Serag H.B. Epidemiology of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. medscape // Medscape Gastroenterology. — 2007. — <http://www.medscape.com/viewarticle/560012>
17. Koike K., Tsutsumi T., Fujie H. et al. Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis // Oncology. — 2002. — Vol. 62 (suppl. 1). — P. 29–37.38.
18. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view // Liver Transplant. — 2004. — Vol. 10, N 2 (suppl. 1). — P. 3–8.158.
19. Levy I., Greig P.D., Gallinger S. et al. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy // Ann. Surg. — 2001. — Vol. 234. — P. 206–209.
20. Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C. et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351. — P. 1521–1531.
21. Lim J.H., Kim C.K., Chiang L.W. et al. CT detection of hepatocellular carcinoma in advanced liver cirrhosis: correlation with helical CT and explanted liver // Taehan Kan Hakhoe Chi. — 2002. — Vol. 8. — P. 201–208.
22. Lim J.H., Kim C.K., Lee W.J. et al. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients // AJR. Am. J. Roentgenol. — 2000. — Vol. 175. — P. 693–698.
23. Miller W.J., Federle M.P., Campbell W.L. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: comparison of CT and sonography in 36 liver transplantation patients // AJR. Am. J. Roentgenol. — 1991. — Vol. 157. — P. 303–306.

24. *Mortele K.J., de Keukeleire K., Praet M.* Malignant focal hepatic lesions complicating underlying liver disease: dual-phase contrast-enhanced spiral CT sensitivity and specificity in orthotopic liver transplant patients // *Eur. Radiol.* — 2001. — Vol. 11, N 9. — P. 1631–1638.
25. *Nakashima Y., Nakashima O., Tanaka M.* et al. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type // *Hepatol. Res.* — 2003. — Vol. 26. — P. 142–147.
26. *Okuda K., Ohtsuki T., Obata H.* et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56. — P. 918–928.
27. *Peterson M.S., Baron R.L., March J.W.* et al. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation // *Radiology.* — 2000. — Vol. 217. — P. 743–749.
28. *Pineda J.A., Romero-Gomez M., Diaz-Garcia F.* et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis // *Hepatology.* — 2005. — Vol. 41. — P. 779–789.
29. *Puoti M., Bruno R., Soriano V.* et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome // *AIDS.* — 2004. — Vol. 18. — P. 2285–2293.
30. *Rode A., Bancel B., Douek P.* et al. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver // *J. Comput. Assist. Tomogr.* — 2001. — Vol. 25. — P. 327–336.
31. *Rosenthal E., Poiree M., Pradier C.* et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) // *AIDS.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1803–1809.
32. *Sakamoto M., Hirohashi S.* Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 604–608.
33. *Sakuma K., Saitoh N., Kasai M.* et al. Relative risks of death due to liver disease among Japanese male adults having various statuses for hepatitis B s and e antigen/antibody in serum: a prospective study // *Hepatology.* — 1988. — Vol. 8. — P. 1642–1646.
34. *Stevens W.R., Johnson C.D., Stephens D.H.* et al. CT findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size, and histologic tumor grade // *Radiology.* — 1994. — Vol. 191. — P. 531–537.
35. *Tanaka Y., Mukaide M., Orito E.* et al. Specific mutations in enhancer II/core promoter of hepatitis B virus subgenotypes C1/C2 increase the risk of hepatocellular carcinoma // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 45. — P. 645–653.
36. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients // *Hepatology.* — 1998. — Vol. 28. — P. 751–755.
37. *Nands J.* Hepatocellular carcinoma and sex. *N. Eng. J. Med.* — 1974. Vol. 357, november 8, 2007