

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ АУТОИММУННОЙ ПРИРОДЫ

Т. Лопаткина, кандидат медицинских наук,
Н. Няйкина, Е. Танащук, кандидат медицинских наук
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: lopatkina-tn@mail.ru

Присоединение инфицирования вирусом гепатита С (HCV) к циррозу печени в исходе аутоиммунного гепатита (АИГ) явилось причиной развития у молодой пациентки (35 лет) гепатоцеллюлярного рака печени и смерти больной. При нарушении стабильности течения АИГ и появлении признаков высокой активности заболевания следует исключить вероятность формирования первичного рака печени у больных АИГ. Возможность серонегативного течения HCV-инфекции обуславливает необходимость использования высокочувствительной полимеразной цепной реакции для выявления инфекции в сыворотке крови и ткани печени.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, хроническая HCV-инфекция, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак.

Известно, что риск развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) при аутоиммунном гепатите (АИГ) очень низок даже при длительном течении заболевания на стадии цирроза печени (ЦП) [1–3]. В то же время появление в 1989 г. тест-систем для выявления хронического инфицирования вирусом гепатита С (HCV) способствовало выявлению подгруппы больных с клинико-лабораторными признаками АИГ и хронической HCV-инфекцией [4, 5]. Интерес к таким больным возрос после сообщения в 1995 г. о ГЦР у 8 больных ЦП (4 женщины и 4 мужчины) в исходе АИГ 1-го типа (антинуклеарные антитела – АНА⁺, антитела к гладкой мускулатуре – АГМ⁺), доказанном при биопсии печени, проведенной в среднем за 19 лет до развития рака печени. Средний возраст больных к моменту диагностики АИГ составил 39,5 года (16–60 лет), средний возраст к моменту диагностики ГЦР – 56 лет (45–78 лет); 5 больных имели факторы риска (ФР) заражения вирусами гепатита (у 1 – внутривенная наркомания, у 4 – гемотрансфузии). У 6 больных имелись признаки HCV-инфекции: у 4 выявлены антитела к HCV и HCV РНК в сыворотке крови; у 2 пациентов, серонегативных по антителам к HCV и с отсутствием HCV РНК в сыворотке крови, при повторной биопсии в ткани печени, прилегающей к опухоли, выявлена HCV РНК. Сделано заключение об онкогенном потенциале HCV и необходимости целенаправленного обследования на наличие хронической HCV-инфекции, в том числе в ткани печени, больных АИГ с ФР заражения вирусом гепатита В (HBV), HCV в анамнезе и наличием ГЦР [6].

Мы наблюдали больную 35 лет, у которой в возрасте 11 лет диагностирована склеродермия с поражением кожи. Через 5 лет появились кровотоочивость десен, частые носовые кровотечения, слабость, утомляемость. В 17-летнем возрасте (1986) диагностированы спленомегалия, тромбоцитопения и лейкопения. При обследова-

нии в ЦКБ №2 МПС данных за гематологическое заболевание и тромбоз селезеночной вены не получено, выполнена спленэктомия, проводились трансфузии крови и плазмы. При ревизии брюшной полости выявлены плотная, бугристая печень, небольшой асцит, кистозные изменения обоих яичников. При гистологическом исследовании ткани печени обнаружена картина крупноузлового ЦП со слабой гидронической дистрофией гепатоцитов, умеренной очаговой лимфомакрофагальной инфильтрацией септ и единичным ступенчатым некрозом. Пациентка направлена в клинику им. Е.М. Тареева для верификации этиологии ЦП. При поступлении: очаговая форма склеродермии в стадии ремиссии, анемия (уровень гемоглобина – Hb – 78 г/л), увеличение СОЭ: 45 мм/ч, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови до 2,5 нормы, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) – до 3,5 нормы; определен антинуклеарный фактор (АНФ) в титре 1:40, повышение уровня IgG до 2050 г/дл. Печеночно-клеточная функция не изменена: альбумины – 39 г/л, протромбин – 88%. При эпидемиологическом исследовании ФР заражения вирусами гепатита не выявлено, HBsAg не определялся. Болезнь Вильсона–Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина как причины развития крупноузлового ЦП у молодой больной исключены. Диагностированы ЦП в исходе вероятного АИГ с формированием портальной гипертензии, склеродермия (очаговая форма) в стадии ремиссии. Рекомендовано динамическое наблюдение. В течение 16 лет самочувствие больной удовлетворительное, к врачам не обращалась, работала. Летом 2002 г. появились боли в правом подреберье, слабость. Обследовалась в Московском гепатологическом центре, где впервые выполненное вирусологическое обследование выявило антитела к HCV, HCV РНК (2+), повышение уровня АСТ до 9 норм, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – до 3,5 нормы, ГГТП – до 5 норм. При УЗИ органов брюшной полости очаговых изменений в печени не выявлено. При эзогастроудоденоскопии обнаружено варикозное расширение вен пищевода (ВРВП) II степени. АНФ – в титре 1:40, АГМ – в титре 1:40, антитела к рибосомам – в титре 1:40.

Диагностирован ЦП в исходе хронического гепатита С, начато лечение урсофальком, витамином Е. Состояние продолжало ухудшаться, стали беспокоить постоянные тупые боли в правом подреберье, нарастающая слабость, утомляемость, появились аменорея, эпизоды субфебрилитета. Обследовалась в клинике им. Е.М. Тареева повторно летом 2004 г. в состоянии средней тяжести: сосудистые «звездочки» на груди, гепатомегалия, анемия (Hb – 112 г/л), увеличение скорости оседания эритроцитов – СОЭ – 36 мм/ч, гиперпротеинемия 100 г/л за счет гипергаммаглобулинемии 68 г/л, М-градиент на электрофореграмме белков сыворотки. Уровни АСТ – 6 норм, АЛТ – 2 нормы, билирубина – 3,2 мг/дл с прямой реакцией 2,3 мг/дл, низкие показатели холинэстеразы сыворотки – 1745 ед/л (норма – 5600–12 900 ед/л), протромбина – 73%, альбумина – 21 г/л. Криоглобулины не выявлены, ревматоидный фактор отрицательный, С-реактивный белок – 4+. Иммунологическое исследование в НИИ ревматологии выявило АНФ в титре 1:640, SS-A (анти-Ro) антитела +; АМА, АГМ, печеночно-почечные микросомальные антитела 1-го типа (LKM=1) отсутствовали. Кроме того, установлено повышение уровня α -фетопротейна до 107,5 нг/мл (норма – 0–8,5

нг/мл). Вирусологическое обследование: сохранялись антитела к HCV, HCV РНК не обнаружена, маркеров HBV не выявлено. Ввиду наличия выраженной диспротеинемии с М-градиентом проведено иммунохимическое исследование крови и мочи: выявлены поликлональная гипергаммаглобулинемия с повышением уровней IgA и IgG в отсутствие моноклональной секреции и белка Бенс-Джонса, а также повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, неровность контуров печени, на границе правой и левой долей — гипохогенное неоднородное образование округлой формы с четкими контурами размером 44×50 мм. Мульти-спиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости: по наружному контуру печени и в ложе желчного пузыря определяется небольшое скопление свободной жидкости; увеличение левой и хвостатой долей печени, контуры ее бугристые; в хвостатой доле печени определяется объемное образование округлой формы диаметром 45 мм, нечетко отграниченное от окружающей паренхимы; образование деформирует передний контур печени, выступает за ее пределы примерно на 1/2 своего диаметра; при контрастном усилении образование интенсивно накапливает контрастный препарат в артериальную фазу, в паренхиматозную фазу образование изоденсно паренхиме печени, в отсроченную фазу имеет пониженную плотность, окружено неярко выраженным гиподенсным ободком; воротная вена — 14 мм, селезеночная вена — 8 мм, множественные венозные коллатерали по малой кривизне желудка; контрастируется пупочная вена диаметром 5 мм. Заключение: КТ-картина ЦП, портальной гипертензии (расширение воротной, селезеночной вен, множественные венозные коллатерали малой кривизны желудка, реканализация пупочной вены); КТ-признаки объемного образования хвостатой доли печени, наиболее вероятно — злокачественной природы (гепатоцеллюлярная карцинома?); асцит; состояние после спленэктомии.

Для исключения метастатического поражения других органов и систем выполнены рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ирригоскопия, УЗИ органов малого таза, не обнаружившие патологии. Проведена симптоматическая терапия: внутривенное введение альбумина, гепа-мери, внутрь — урсофальк, лактулоза, ферментные препараты, H₂-блокаторы. Состояние больной стабилизировалось. Направлена в отделение трансплантологии НИИ им. Н.В. Склифосовского, включена в лист ожидания трансплантации печени. В сентябре 2004 г. в период обследования в отделении трансплантации развились резкие боли в правом подреберье, гипотония. Несмотря на массивную заместительную терапию в отделении интенсивной терапии и реанимации, больная скончалась в результате разрыва субкапсульного узла гепатомы. На аутопсии выявлены признаки множественного поражения печени узлами печеночно-клеточного рака с метастазированием в мезентериальные лимфатические узлы.

Таким образом, диагностированы ГЦР с поражением печени и метастазами в региональные мезентериальные лимфатические узлы на фоне ЦП в исходе АИГ и хронического гепатита С (класс С по Чайлд—Пью) с портальной гипертензией (расширение портальной и селезеночной вен, множественные венозные коллатерали малой кривизны желудка, реканализация пупочной вены, ВРВП II степени, спленомегалия, состояние после спленэктомии в 1987 г.) и печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипохол-

линэстераземия); склеродермия, периферическая форма. Причиной смерти явился разрыв узла первичного рака печени.

Диагностика АИГ в нашем наблюдении представляла определенные трудности в связи с его низкой активностью по лабораторным данным и отсутствием морфологических признаков, свойственных данному заболеванию (плазматические клетки в инфильтрате, розеткообразование). Однако наличие крупноузловатого ЦП в молодом возрасте (17 лет) в отсутствие данных за болезнь Вильсона—Коновалова, дефицит α_1 -антитрипсина, первичный склерозирующий холангит и наличие конкурентного аутоиммунного заболевания — очаговой склеродермии — позволили предполагать АИГ низкой иммунологической активности. Известно, что лечение иммуносупрессантами показано во всех случаях потери трудоспособности, наличия при гистологическом исследовании мостовидных или мультилобулярных некрозов, высокой активности заболевания по лабораторным данным, чего не отмечалось у нашей больной. При неактивной или минимально активной форме ЦП по данным морфологического исследования, отсутствию или низкой активности признаков воспаления печени по лабораторным данным, бессимптомном поражении печени с гистологическими признаками незначительного перипортального гепатита лечение не показано, поэтому больной не проводилась иммуносупрессивная терапия. Гемотрансфузии и переливание плазмы в период спленэктомии в 17-летнем возрасте, по-видимому, привели к инфицированию HCV, который явился основной причиной формирования первичного рака печени через 16 лет.

Особенностью наблюдения явилось длительное малосимптомное течение заболевания. Значительное повышение активности АИГ (гиперпротеинемия 100 г/л вследствие гипергаммаглобулинемии 68 г/л; выявление М-градиента на электрофореграмме; повышение уровня АЛТ до 6 норм; высокий титр АНА 1:640; наличие SS-A антител в сыворотке крови) и исчезновение HCV РНК отмечены лишь в период формирования ГЦР.

В уже упоминавшемся наблюдении S. Ryder и соавт. (1995) при биопсии печени, проведенной у 8 больных на момент диагностики АИГ, выявлен ЦП разной степени активности (чаще — низкой и умеренной) с воспалительной инфильтрацией портальных трактов и фиброзных септ. Средний возраст больных на момент постановки диагноза АИГ составил 39,5 года (от 16 до 60 лет). У всех больных в сыворотке крови присутствовали АНА, АГМ, у одного с внутривенной наркоманией — также ЛКМ-1. Все больные хорошо отвечали на иммуносупрессивную терапию. На период выявления ГЦР в сыворотке крови средний возраст больных составил 56 лет (от 45 до 78). У 2 больных в сыворотке крови обнаружены антитела к HCV и HCV РНК, у 2 — только HCV РНК: все 4 HCV РНК-положительных больных имели HCV РНК в ткани печени. Еще 2 больных, серонегативных по антителам к HCV и HCV РНК в сыворотке крови, имели HCV РНК в ткани печени, полученной при повторной биопсии. У 2 больных маркеры HCV в сыворотке крови и ткани печени не выявлено. У 6 пациентов с наличием HCV РНК в ткани печени при повторной биопсии исследовалась 1-я биопсия на наличие HCV РНК, проведенная в период установления диагноза АИГ. Доказано, что HCV-инфекция присоединилась позже, в период, когда появились ФР заражения вирусами гепатита. Сроки между появлением ФР и развитием ГЦР составили в наблюдении S. Ryder и соавт. от 5 до 19 лет, в среднем — 7,5 года [6]. В нашем наблюдении диагноз ГЦР установлен через 16 лет после воздействия ФР заражения HCV (спленэктомия, трансфузии крови и плазмы).

Известно, что мужской пол, пожилой возраст и длительное течение ЦП, а также неблагоприятный ответ на противовирус-

ную терапию при хроническом гепатите С являются основными ФР развития первичного рака печени у больных с вирусными поражениями печени, в то время как при АИГ в отсутствие парентеральных вмешательств ГЦР печени развивается крайне редко [1–3, 7]. В нашем наблюдении именно присоединение HCV-инфекции к АИГ привело к развитию ГЦР у женщины в 35-летнем возрасте — значительно раньше, чем в наблюдениях S. Ryder и соавт., в которых средний возраст на момент диагностики ГЦР составил 56 лет. Безусловно, наличие у больной крупноузловой ЦП с портальной гипертензией в 17-летнем возрасте и присоединение хронической HCV-инфекции обусловили формирование ГЦР в молодом возрасте. Формирование ГЦР (в том числе под влиянием этиологического фактора) представляет собой результат ряда генетических дефектов разного происхождения в гепатоцитах и стволовых клетках. Очаги слабовыраженной дисплазии трансформируются в дисплазию высокой степени, которая в течение 5 лет эволюционирует в ГЦР у 30% больных. С ростом опухолевого очага начинаются активные процессы неоангиогенеза, определяющие сосудистую инвазию и способность к метастазированию. Средняя длительность удвоения массы ГЦР — 3–4 мес, поэтому от момента возникновения ГЦР до диагностики опухоли проходит в среднем 3 года [1, 7, 8]. Рост распространенности вирусного ЦП является одним из объяснений высокой частоты ГЦР в последнее время: с 1975 по 2005 г. в 3 раза увеличилась частота выявления первичного рака печени, обусловленного HCV (с 1,6 до 4,9 случая на 100 тыс. населения).

Имеется ряд различий в клинической картине ГЦР у больных с инфекцией HBV или HCV: у всех больных с ГЦР, обусловленной HCV-инфекцией, имеется ЦП; опухолевая трансформация происходит на фоне высокой активности болезни печени (по лабораторным и морфологическим данным); в анамнезе, как правило, есть указания на гемотрансфузии. Все эти признаки отмечались в нашем наблюдении. Опухоль свойственно длительное бессимптомное течение, поэтому подозрение на ГЦР возникает при необъяснимом ухудшении течения стабильно протекающего компенсированного ЦП, повышении уровня α -фетопротеина сыворотки крови, развитии синдрома Бадда–Киари с тромбозом в системе печеночных вен и блокады оттока по *v. portae*, *v. cava inferior*, *v. renalis*. Обращает на себя внимание возможность серонегативной HCV-инфекции у больных АИГ вследствие иммуносупрессивной терапии, которая снижает выработку антител к HCV [6]. Этот факт отмечается также при рецидиве HCV-инфекции в посттрансплантационном периоде, в связи с чем диагностика HCV-инфекции у иммуносупрессированных больных должна проводиться с помощью чувствительной полимеразной цепной реакции (ПЦР), в том числе в ткани печени [6, 9, 10].

Исследователи из Японии, изучая клиническое и биологическое значение АНА, отметили нарастание титра АНА у больных АИГ в период формирования ГЦР, а также появление новых, не свойственных преждему течению АИГ аутоантител, например к гистонам, что, по мнению авторов, отражает аутоиммунный ответ на внутриклеточные антигены, которые изменяются в период трансформации клетки [11]. Мы отметили также резкое обострение АИГ при развитии ГЦР: нарастание титра АНА, появление SS-A антител, антител к гистонам и значительную гипергаммаглобулинемию.

ГЦР относится к заболеваниям с наиболее плохим прогнозом: 5-летняя выживаемость больных — <11% даже в развитых странах. Уровень смертности от ГЦР за период с 1990 по 2005 г. увеличился с 5,27 до 7,76 на 100 тыс. человек. В 2009 г. в США от данного заболевания умерли 18 160 больных

[12]. Идеальный метод скрининга ГЦР — УЗИ органов брюшной полости каждые 6 мес у больных ЦП любой этиологии, что позволяет выявить опухоль в 80–90% случаев. Лучшими методами оценки распространенности ГЦР являются МСКТ с контрастированием и магнитно-резонансная компьютерная ангиография, которые выявляют гиперваскуляризованное объемное образование >2 см в диаметре с накоплением контрастного вещества в артериальной фазе [13].

Таким образом, ЦП и воздействие 2 факторов повреждения печени — аутоиммунитета и вирусной инфекции, необъяснимое повышение активности заболевания по лабораторным данным и нарушение стабильности его течения являются ФР развития ГЦР в группе молодых больных АИГ. Возможность серонегативного варианта течения хронического гепатита С обуславливает необходимость целенаправленного исследования сыворотки крови и ткани печени на HCV с помощью высокочувствительной ПЦР.

Литература

1. Бурневич Э., Лопаткина Т., Никулкина Е. Современные представления о гепатоцеллюлярной карциноме // *Врач.* — 2011; 12: 17–20.
2. Park S., Nagorney D., Czaja A. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2000; 45 (10): 1944–8.
3. Chui A., Rao A., McCaughan G. et al. An active liver transplantant programme for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: is it justified? // *Clin. Transplant.* — 1999; 13 (6): 531–5.
4. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и перекрестные синдромы // *Фарматека.* — 2010; 15: 62–8.
5. Тихонова Н.Ю., Лопаткина Т.Н., Одинцов А.В. Аутоиммунный гепатит как редкое нежелательное явление противовирусной терапии хронического гепатита С // *Врач.* — 2013; 8: 30–3.
6. Ryder S., Koskinas J., Rizzi P. et al. Hepatocellular Carcinoma Complicating Autoimmune Hepatitis: Role of Hepatitis C Virus // *Hepatology.* — 1995; 22 (3): 718–22.
7. Лопаткина Т., Фатхудинов Т. Гепатоцеллюлярная карцинома // *Врач.* — 2002; 10: 20–3.
8. Sheu J., Sung J., Chen D. et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications // *Gastroenterology.* — 1985; 89: 259–66
9. Poterucha J., Rakela J., Lumeng L. et al. Diagnosis of chronic hepatitis C after liver transplantation by the detection of viral sequences with polymerase chain reaction // *Hepatology.* — 1992; 15: 42–5.
10. Лопаткина Т.Н., Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирусы гепатита // *Гепатол. форум.* — 2005; 1: 20–2.
11. Imai H., Nakano Y., Kiyosawa K. et al. Increasing titers and changing specificities of antinuclear antibodies in patients with chronic liver disease who develop hepatocellular carcinoma // *Cancer.* — 1993; 71 (1): 26–35.
12. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* — 2009; 59: 225–49.
13. Llovet J. Гепатоцеллюлярный рак: повышенный уровень альфа-фетопротеина без объемного образования при ультразвуковом исследовании // *Клин. гастроэнтерол. гепатол. (рус.).* — 2009; 3: 225–31.

RISK FACTORS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN LIVER CIRRHOSIS IN THE OUTCOME OF AUTOIMMUNE HEPATITIS

T. Lopatkina, Candidate of Medical Sciences; N. Nyaikina, E. Tanashchuk, Candidate of Medical Sciences
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Addition of hepatitis C virus (HCV) infection to liver cirrhosis in the outcome of autoimmune hepatitis (AIH) was a cause of hepatocellular carcinoma and death in a young female woman (aged 35 years). The probability of primary liver cancer should be excluded in patients with AIH with its impaired stability and the signs of high disease activity. The possibility of seronegative HCV infection determines the need to use a highly sensitive polymerase chain reaction for the detection of the infection in serum and liver tissue.

Key words: autoimmune hepatitis, chronic HCV infection, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma.