

Научная статья

УДК 616.36-006.6-036.1

DOI: 10.17816/pmj414153-160

СЛУЧАЙ ДИФFUЗНОЙ ФОРМЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Е.И. Воронова^{1*}, Г.Г. Фрейнд¹, А.Д. Пастухов¹, Д.Ю. Соснин¹,

Я.Б. Ховаева¹, Е.Н. Казаченко², Н.П. Моисеенко¹

¹Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера,

²Городская клиническая больница № 2 имени Ф.Х. Граля, г. Пермь, Российская Федерация

A CASE OF DIFFUSE HEPATOCELLULAR CARCINOMA

E.I. Voronova^{1*}, G.G. Freind¹, A.D. Pastuchov¹, D.Yu. Sosnin¹,

Ya.B. Khovaeva¹, E.N. Kazachenko², N.P. Moiseenko¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical University,

²City Clinical Hospital No. 2 named after F.H. Gral, Perm, Russian Federation

Описан клинический случай диффузной формы гепатоцеллюлярной карциномы. Проанализированы результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, проведенных в стационаре. Представлены результаты обследований с применением компьютерной томографии, ультразвуку-

© Воронова Е.И., Фрейнд Г.Г., Пастухов А.Д., Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Казаченко Е.Н., Моисеенко Н.П., 2024

тел. +7 908 268 17 70

e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Воронова Е.И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-4156-9610; Фрейнд Г.Г. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с секционным курсом, ORCID: 0000-0002-2861-4878; Пастухов А.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом рентгенологии, заведующий рентгеновским отделением, ORCID: 0000-0009-7500-2944; Соснин Д.Ю. – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профпатологии и клинической лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0002-1232-8826; Ховаева Я.Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0003-1186-3867; Казаченко Е.Н. – кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением, ORCID: 0009-0000-7105-8224; Моисеенко Н.П. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-9836-9548].

© Voronova E.I., Freind G.G., Pastuchov A.D., Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Kazachenko E.N., Moiseenko N.P., 2024

tel. +7 908 268 17 70

e-mail: lizikvoronova@mail.ru

[Voronova E.I. (*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, ORCID: 0000-0002-4156-9610; Friend G.G. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathologic Anatomy with a Section Course, ORCID: 0000-0002-2861-4878; Pastuchov A.D. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiodiagnosis and Radiotherapy with the Course of Radiology, ORCID: 0000-0009-7500-2944; Sosnin D.Yu. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, ORCID: 0000-0002-1232-8826; Khovaeva Ya.B. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, ORCID: 0000-0003-1186-3867; Kazachenko E.N. – PhD (Medicine), Head of the Department of Gastroenterology, ORCID: 0009-0000-7105-8224; Moiseenko N.P. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, ORCID: 0000-0002-9836-9548].

вой диагностики и лабораторных тестов, трудности дифференциальной диагностики опухоли с другими заболеваниями.

Диагностика диффузной гепатоцеллюлярной карциномы представляет собой сложную задачу в клинической практике из-за отсутствия специфических клинических и биохимических признаков, неоднозначных результатов визуализации и быстрого прогрессирования. Без лечения продолжительность жизни пациентов ограничена восьмью месяцами.

Ключевые слова. Низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, мультиспиральная компьютерная томография, альфафетопротеин.

A clinical case of a diffuse form of hepatocellular carcinoma is described in the article. The results of laboratory and instrumental examination carried out in the hospital were analyzed. The results of examination using computer tomography, ultrasound diagnostics and laboratory tests, as well as the difficulties to differentiate a tumor from other diseases are presented.

Diagnosis of diffuse hepatocellular carcinoma is challenging in clinical practice due to the lack of specific clinical and biochemical signs, unconvincing imaging findings, and rapid progression. Without treatment, the life expectancy of patients is limited to eight months.

Keywords. Poorly differentiated hepatocellular carcinoma, hepatic cirrhosis, multislice computed tomography, alpha-fetoprotein.

ВВЕДЕНИЕ

По данным В.В. Бредер и соавт. [1], гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространённой злокачественной опухолью печени, причем в большинстве случаев рак печени развивается на фоне хронических вирусных гепатитов, цирроза печени (около 85 % случаев)¹. Достаточно редко ГЦК поражает здоровую ткань печени.

В 2020 г. ГЦК занимала 6-е место в мире среди всех злокачественных опухолевых заболеваний, а смертность от нее удерживает 3-е место, что требует разработки мер ее профилактики, ранней диагностики и совершенствования методов лечения. В России ежегодно выявляется более 6000 пациентов с диагнозом ГЦК [2–4].

Опухоль может иметь три формы: узловую, массивную и диффузную, последняя чаще встречается на Западе [5–7]. Своевременная диагностика диффузного типа ГЦК представляет большие трудности в практике врача. Приводим клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Х. была госпитализирована экстренно в гастроэнтерологическое отделение городской больницы с жалобами на слабость, боли в правом подреберье, одышку при умеренной физической нагрузке, изжогу, отрыжку воздухом, желтушность кожи и склер, увеличение живота, потерю аппетита и тошноту. Она страдала псориатическим полиартритом более 10 лет и длительно принимала метотрексат. За последние несколько месяцев стала отмечать увеличение болезненности в области правого подреберья, слабость, одышку, отеки голеней и стоп, увеличение живота; отрицала употребление алкоголя и не имела вирусных гепатитов в анамнезе.

При амбулаторном обследовании было выявлено незначительное повышение уров-

¹ Клинические рекомендации Рак печени. Ассоциация онкологов России, Междисциплинарное общество специалистов по опухолям печени, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Общероссийская общественная организация содействия развитию лучевой диагностики и терапии «Российское общество рентгенологов и радиологов». М. 2022 (опубл. 22.07.2022 МЗРФ).

ня трансаминаз (АЛТ и АСТ), а также гипербилирубинемия. Общий анализ крови показал лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало диффузные изменения в печени, выраженную гепатоспленомегалию и дилатацию селезеночной вены.

В связи с отсутствием эффекта от амбулаторного лечения и нарастанием симптомов пациентка была госпитализирована для верификации диагноза. Проведены дополнительные обследования для верификации диагноза и исключения хронического гепатита, поликистоза печени, абсцесса печени и злокачественного заболевания печени.

При поступлении состояние пациентки оценивалось как средней тяжести. Были отмечены желтушность кожи и слизистых, а также множественные телеангиоэктазии. При аускультации легких дыхание везикулярное, но ослаблено в нижних отделах справа. Пульс удовлетворительный, а артериальное давление в норме. Обнаружены признаки выпирающей печени и расширенной венозной сети на животе. При пальпации живота обнаружено увеличение печени, которая занимала всю брюшную полость до пупка, а селезенка пальпировалась с трудом.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований, проведенных в стационаре, показали следующее: в общем анализе крови выявлена легкая нормохромная анемия, лейкоцитоз до 27 тысяч, без наличия палочкоядерного сдвига. В общем анализе мочи обнаружена протеинурия до 0,35 г/л и бактериурия, вызванная ростом *E. coli*. Биохимический анализ крови показал минимальный цитолиз, выраженный холестаз (щелочная фосфатаза – 1202 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза – 1634 ед/л), гипербилирубинемия – до 101 мкмоль/л, преимущественно за счет прямого билирубина, а также повышение уровня С-реактивного белка до 299 мг/л. Маркеры вирусных гепатитов отри-

цательны. Протромбиновый индекс и фибриноген в пределах нормы. Уровень альфа-фетопротеина в норме (7,04 нг/мл), антитела к *Echinococcus granulosus* IgG – 0,08 КП. Посев крови на стерильность трехкратно – роста не выявлено.

У пациентки не отмечалось повышения уровня альфа-фетопротеина. В 20 % случаев при гепатоцеллюлярной карциноме уровень этого маркера значительно повышен (более 400 нг/мл), а почти в половине случаев не превышает 20 нг/мл. Уровень альфа-фетопротеина может также повышаться при других заболеваниях печени, в том числе при вирусных гепатитах, а также при некоторых других онкологических заболеваниях (герминогенные опухоли), а также при беременности [8; 9].

За время нахождения в стационаре отмечалось увеличение цитолиза (особенно за счет АСТ, превышающего 10 норм) и уровня билирубина до 151 мкмоль/л (преимущественно за счет непрямого, до 101 мкмоль/л). Высокие показатели щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы сохранялись, при этом наблюдалось незначительное снижение уровня С-реактивного белка до 173 мг/л.

При проведении рентгенографии органов грудной клетки выявлено небольшое количество жидкости в латеральных синусах с обеих сторон. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости показало увеличение печени (косой вертикальный размер – 255 мм), с неровными контурами и среднезернистой, однородной эхоструктурой. Обнаружены диффузные изменения поджелудочной железы и лимфоузлы ворот печени, асцит отсутствует. Фиброгастродуоденоскопия выявила признаки кандидозного эзофагита 1–2-й степени по Kodsí и эрозии антрального отдела желудка. Варикозное расширение вен не обнаружено. Для дифференциальной диагностики между циррозом

печени и злокачественным новообразованием печени проведена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с контрастным усилением.

На сериях мультиспиральной компьютерной томографии печень расположена типично, увеличена в размерах: переднезадний размер до 8,9 см, косой каудальный размер – до 16,2 см для левой доли, а для правой доли – переднезадний размер – до 21,4 см и косой каудальный размер – до 25,0 см. Контуры четкие, неровные, а края закруглены. Структура паренхимы неоднородная из-за диффузного поражения гиподенсивными разнокалиберными очагами. Некоторые из них сливаются, образуя перегородки различной толщины. Большинство образований имеют четкие ровные контуры. В единичных образованиях отмечаются гиперденсивные включения. Накопление контрастного вещества в непораженной части паренхимы равномерное, но в гиподенсивных очагах кон-

траст не накапливается. Протоки желчи и вены расширены нормально. Селезенка расположена и размерами соответствует норме. Воротные и селезеночные вены не расширены. В брюшной полости обнаружена свободная жидкость тонкой полоской парапеченочно по латеральной поверхности и в дугласовом пространстве.

Мультиспиральная компьютерная томография показывает увеличение печени с диффузным образованием кист, что, вероятно, соответствует поликистозу печени. Несколько из этих кист имеют осложнения, такие как кровоизлияния в стенки и контурное контрастирование. Также отмечается увеличение лимфоузлов в воротах печени, небольшое наличие жидкости в брюшной полости и плевральный выпот с обеих сторон грудной клетки (рис. 1).

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, отмечалось быстро прогрессирующее ухудшение состояния, приведшее к смерти больной.

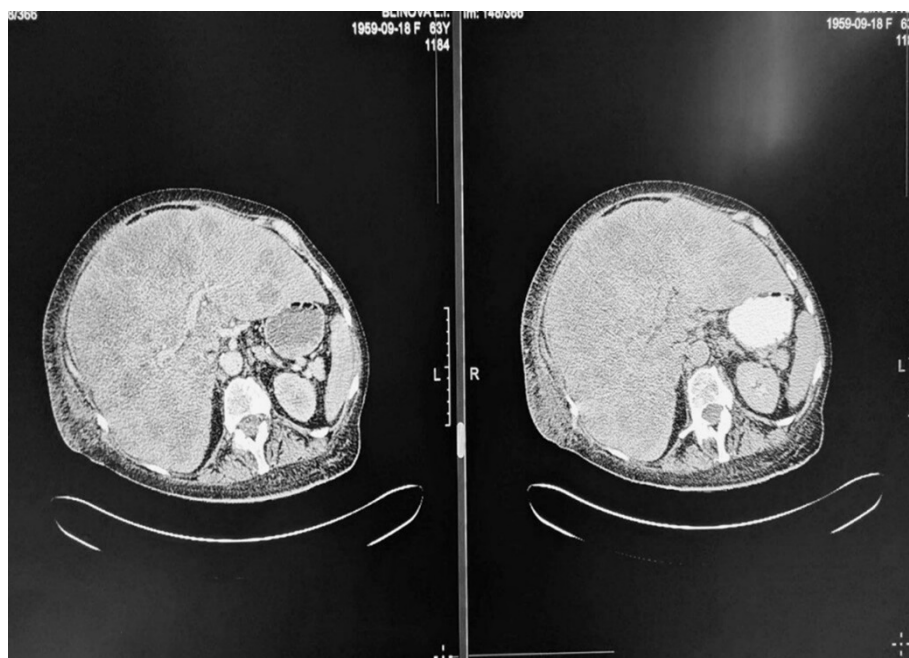


Рис. 1. МСКТ-картина поражения печени

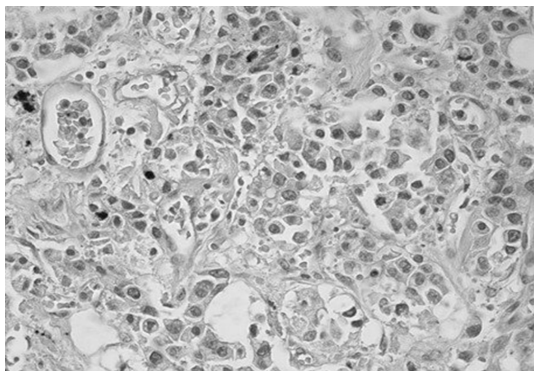


Рис. 2. Выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

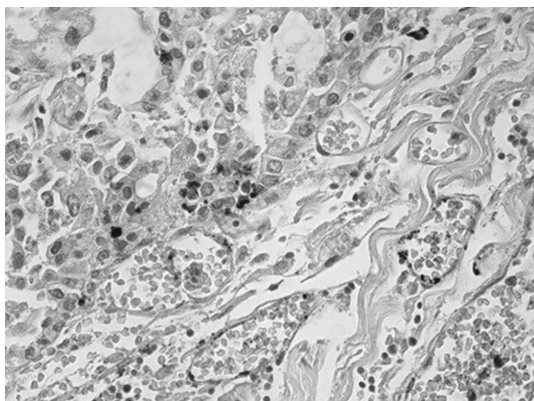


Рис. 3. Обилие полнокровных сосудов в прослойках соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

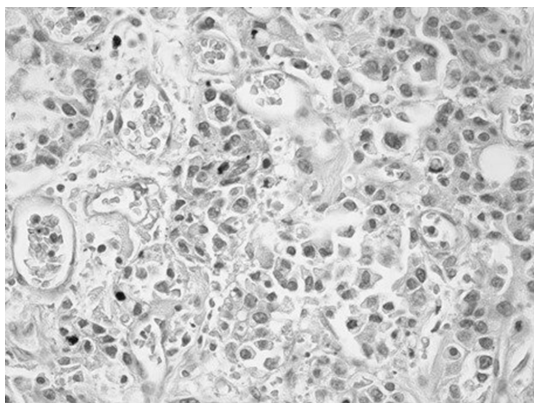


Рис. 4. Опухолевые эмболы в сосудах среди ткани опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 400

Ниже приводим результат посмертного гистологического исследования ткани печени: «Опухоль представлена полями крупных клеток, не формирующих упорядоченные трабекулярные структуры, с крупными ядрами. Во многих клетках – фигуры митоза, в том числе атипические. Ядра клеток характеризуются выраженным полиморфизмом, многие из них содержат крупные эозинофильные ядрышки. Наряду с атипией и высокой митотической активностью отмечается высокий ядерно-цитоплазматический коэффициент (соотношение площади ядра и цитоплазмы). Клетки располагаются как группами, так и изолированно, разделены узкими прослойками стромы (рис. 2). Опухолевая ткань с обильной васкуляризацией (рис. 3). Во многих сосудах встречаются опухолевые эмболы (рис. 4). Гистологическое заключение: низкодифференцированная гепатоцеллюлярная карцинома (G3), мультифокальный рост опухоли».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика диффузной формы ГЦК с мультифокальным ростом представляет значительные сложности из-за отсутствия специфической клинической картины заболевания. Как правило, в начале развития опухоль протекает бессимптомно ввиду высокой компенсаторной реакции ткани печени. Известно, что даже при наличии крупных метастазов в печени клинико-лабораторные показатели могут почти не отличаться от нормальных, а болевой синдром долго отсутствует [8; 9]. Это приводит к тому, что пациенты не обращают внимания на слабые проявления диспепсии и не обращаются за медицинской помощью. С течением времени симптомы становятся более яркими и заметными: боли чаще всего возникают из-за прорастания опухоли в анатомические структуры, включая крупные сосуды, образования

опухолевых тромбозов и метастазов в органах. Основными жалобами на поздних этапах заболевания являются общая слабость, вялость, быстрая утомляемость, желтуха, увеличение объема живота, дискомфорт и боли в правом подреберье, а также повышение температуры тела и отеки нижних конечностей. ГЦК чаще всего обнаруживается на поздних стадиях. Спектр проявлений может быть обусловлен фоновыми заболеваниями печени, такими как хронический гепатит, цирроз, прием лекарственных препаратов, а также осложнениями опухолевого процесса. В данном случае у пациентки не было фоновых заболеваний печени.

Возможно, прием метотрексата в течение длительного времени выступил пусковым фактором развития и быстрого прогрессирования опухолевого процесса.

Диффузный опухолевый рост в печени затруднил УЗ-верификацию, МСКТ является более информативным методом инструментальной диагностики, однако очень важно строгое соблюдение методики контрастирования. В данном случае отсутствие КТ-верификации может быть связано с нарушением методики контрастирования. На сериях МСКТ отсутствуют ранняя и поздняя артериальная фазы, венозная фаза, что недопустимо при дифференциации злокачественных процессов паренхиматозных органов. Строгое соблюдение протокола контрастирования в подавляющем большинстве случаев облегчает визуализацию новообразования и дифференциальную диагностику доброкачественного и злокачественного поражения печени.

Выводы

Диффузная форма ГЦК представляет большие трудности для своевременной клинической диагностики из-за продолжитель-

ного бессимптомного периода, отсутствия специфических клинических и биохимических проявлений, а также не всегда очевидных признаков при проведении КТ-визуализации. Поздняя диагностика опухоли также обусловлена быстрым прогрессированием и низкими показателями продолжительности жизни пациентов [10–14].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Бредер В.В., Балахнин П.В., Вишке Э.Р., Косырев В.Ю., Ледин Е.В., Петкау В.В. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2020; 10 / Breder V.V., Balabnin P.V., Virshke E.R., Kosyrev V.Yu., Ledin E.V., Petkau V.V. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu bol'nyh hepatocellyulyarnym rakom. Zlokachestvennye opuholi: prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2. 2020; 10 (in Russian).

2. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома с позиций современной медицины: пособие для врачей. М. 2022 / Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyy Yu.A., Dicheva D.T. Gepatocellyulyarnaya karcinoma s pozicij sovremennoj mediciny: posobie dlya vrachej. Moscow 2022 (in Russian).

3. Демидов Д.А. Гепатоцеллюлярный рак уч. пособие; ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург: Издательство УГМУ 2018; 54 / Demidov D.A. Gepatocellyulyarnyj rak uch. posobie; FGBOU VO UGMU Minzdrava Rossii. Ekaterinburg: Izdatel'stvo UGMU 2018; 54 (in Russian).

4. Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Ленков С.В., Эттингер О.А., Косюра С.Д. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карци-

номы. Лечебное дело 2012; 2: 15–19 / *Gettueva A.A., Storozhakov G.I., Lepkov S.V., Ettinger O.A., Kosyura S.D.* Vliyanie virusnogo gepatita V i S na techenie i prognozgepatocellyulyarnoj karcinomy. *Lechebnoe delo* 2012; 2: 15–19 (in Russian).

5. *МакНелли П.Р.* Секреты гастроэнтерологии: пер. с англ. М.: БИНОМ 2005 / *MacNelli P.R.* Sekretygastroenterologii: per. s angl. Moscow: BINOM 2005 (in Russian).

6. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство: пер. с англ. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-МЕД 2002 / *Sherlok Sh., Duli Dzh.* Zabolevaniya pecheni i zhelchnyh putej. Prakticheskoe rukovodstvo: per. s angl. pod red. Z.G. Aprosinoj, N.A. Muhina. Moscow: GEOTAR-MED 2002 (in Russian).

7. *Маев И.В., Дичева Д.Т., Жильев Е.В., Березутская О.Е., Биткова Е.Н.* Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. *Consilium Medicum* 2010; 12 (8): 63–66 / *Maev I.V., Dicheva D.T., Zhilyaev E.V., Berezutskaya O.E., Bitkova E.N.* Trudnosti diagnostiki hepatotsellyulyarnoy kartsinomy. *Consilium Medicum* 2010; 12 (8): 63–66 (in Russian).

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

9. *Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д.* Гепатоцеллюлярный рак. Современные достижения в диагностике и лечении. Архивъ внутренней медицины 2016; 6 (1): 63–69. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-63-69 / *Chernobrovkina T.Y., Yankovskaya Y.D.* Hepatocellularcarcinoma. Recent advances in diagnosis and treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2016; 6 (1): 63–69. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1-63-69 (in Russian).

10. *Комаров Ф.И., Гребнев А.Л.* Руководство по гастроэнтерологии: в 3 т. Т. 2.

Болезни печени и билиарной системы. М.: Медицина 1995 / *Komarov F.I., Grebnev A.L.* Rukovodstvo po gastroenterologii: v 3 t. T. 2. Bolezni pecheni i biliarnoj sistemy. Moscow: Medicina 1995 (in Russian).

11. *Гарин А.М., Базин И.С.* Злокачественные опухоли пищеварительной системы. М. 2003 / *Garin A.M., Bazin I.S.* Zlokachestvennye opuholi pishchevaritel'noj sistemy. Moscow 2003 (in Russian).

12. *Колосов А.Е., Журавлёв В.А.* Рак печени и прогноз для больных. СПб. 2002 / *Kolosov A.E., Zburavlyov V.A.* Rak pecheni i prognoz dlya bol'nyh. Saint Petersburg 2002 (in Russian).

13. *Hamilton S.R., Aaltonen L.A.* Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. Pathology and genetics of tumours of the digestive system: World Health Organization classification of tumours. Lyon 2000.

14. *Бугаева Т.Т., Слетцова С.С., Тихонова Н.Н.* Клинический случай гепатоцеллюлярной карциномы в исходе впервые выявленной хронической hcv-инфекции смикст-репликацией. Вестник северо-восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки 2018; 2 (11): 26–30 / *Bugaeva T.T., Slepsova S.S., Tibonova N.N.* Klinicheskij sluchaj hepatocellyulyarnoj karcinomy v iskhode vpervye vyyavlennoj hronicheskoy hcv-infekcii s mikst-replikaciej. *Vestnik severo-vostochnogo federal'nogo universiteta imeni M.K. Ammosova. Seriya: Medicinskie nauki* 2018; 2 (11): 26–30 (in Russian).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Воронова Е.И. – 25 % (сбор материала, написание текста).

Фрейнд Г.Г. – 15 % (анализ, интерпретация данных гистологического исследования патоморфологического материала).

Пастухов А.Д. – 15 % (описание данных КТ-исследования и подготовка изображений КТ).

Соснин Д.Ю. – 10 % (подготовка изображений гистологических материалов).

Ховаева Я.Б. – 15 % (редактирование статьи и утверждение окончательного текста, ответственность за целостность всех частей рукописи).

Казаченко Е.Н. – 10 % (анализ и интерпретация данных стационарной карты пациентки).

Моисеенко Н.П. – 10 % (анализ литературы по теме исследования, составление библиографического списка)

Поступила: 04.06.2024

Одобрена: 20.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Случай диффузной формы гепатоцеллюлярной карциномы / Е.И. Воронова, Г.Г. Фрейнд, А.Д. Пастухов, Д.Ю. Соснин, Я.Б. Ховаева, Е.Н. Казаченко, Н.П. Моисеенко // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 153–160. DOI: 10.17816/pmj414153-160

Please cite this article in English as: Voronova E.I., Freind G.G., Pastuchov A.D., Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Kazachenko E.N., Moiseenko N.P. A case of diffuse hepatocellular carcinoma. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 153-160. DOI: 10.17816/pmj414153-160