

УДК 616.37-006.6+616.36-002.4

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНОЙ С СУБКОМПЕНСИРОВАННЫМ HCV-ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

С.В. Барамзина, А.А. Бондаренко, М.Р. Хорошайло
ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»

Барамзина Светлана Викторовна – e-mail: sw3837@mail.ru

В приведенном клиническом наблюдении у больной на фоне длительного малосимптомного течения ХГС (14 лет) с исходом в цирроз печени развився рак головки поджелудочной железы. Особенностью представленного случая явилось то, что клиническая картина данной опухоли была завуалирована течением субкомпенсированного HCV-цирроза печени. Специфичным для HCV-цирроза печени является формирование гепатокарциномы. В статье обсуждаются вопросы дифференциального диагноза гепатокарциномы, как наиболее часто встречающейся опухоли при хроническом гепатите С и циррозе, и рака головки поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический гепатит С, HCV-цирроз печени, рак головки поджелудочной железы, гепатокарцинома.

In the resulted clinical supervision at sick against long latent currents chronic hepatitis C (14 years) with an outcome in a cirrhosis, the cancer of a head of a pancreas has developed. Feature of the presented case was that the clinical picture of the given tumor has been veiled by a current of the subcompensated HCV-cirrhosis. To a HCV-cirrhosis formation hepatocarcinoma is specific. In article questions of the differential diagnosis hepatocarcinoma, as most often meeting tumor are discussed at a chronic hepatitis With both a cirrhosis, and a cancer of a head of a pancreas.

Key words: a chronic hepatitis C, a HCV-cirrhosis, a cancer of a head of a pancreas, hepatocarcinoma.

В настоящее время в России наблюдается резкая активизация эпидемического процесса в отношении HCV-инфекции. Реализация основных путей парентеральной передачи вируса гепатита С, произошедшая в России в последние годы, привела к быстрому распространению инфекции. Так, с 1994 по 2000 год заболеваемость острым гепатитом С (ОГС) в России возросла с 3,2 до $19,7^{0}_{/00000}$ [1]. С 2001–2010 гг. наблюдается регресс заболеваемости острым гепатитом С до показателя $1,9^{0}_{/00000}$. Несмотря на снижение инцидентности в отношении ОГС в России, число больных хроническими формами инфекции возрастает. В Кировской области за несколько лет показатель заболеваемости ХГС также увеличивается с 29,6 до $43,46^{0}_{/00000}$ в 2010 году [1]. Закономерно, что с ростом числа пациентов с ХГС возрастает и количество неблагоприятных исходов заболевания: цирроз печени в 25–30% и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) в 10–15% случаев.

Вирус гепатита С обладает доказанной канцерогенностью, а HCV-цирроз печени является важнейшим фактором риска развития ГЦК, о чём свидетельствует ряд консенсусных исследований [2,3,4]. Канцерогенез, индуцированный HCV-вирусом, имеет свои особенности. Развитие ГЦК при HCV-инфекции происходит вследствие воспалительно-регенераторных процессов и в 97% случаев на фоне существующего цирроза печени. ГЦК – это 5-я по частоте встречаемости опухоль среди мужчин и 8-я – среди женщин. Ежегодно в мире регистрируется от 0,5 до 1 млн новых случаев первичного рака печени. ГЦК является 3-й по частоте причиной смерти среди всех опухолевых заболеваний человека. Однако, у больных с HCV-циррозом печени может наблюдаться развитие и других опухолей органов брюшной полости, о чём необходимо помнить [4, 5, 6].

Представленный клинический пример демонстрирует особенности течения хронического гепатита С с исходом в цирроз печени и формированием рака головки поджелудочной железы у пациентки в течение длительного периода наблюдения.

Для изучения клинической ситуации были проанализированы 7 историй болезни одной пациентки с хроническим гепатитом С за 14 лет – 1994–2008 гг. Данная больная неоднократно проходила курсы патогенетической и симптоматической терапии в Кировской областной инфекционной больнице. В ходе анализа клинической ситуации мы оценивали жалобы, особенности эпидемиологического анамнеза, результаты лабораторных и инструментальных исследований (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови: билирубин общий и фракции, АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЩФ, α -амилаза крови и диастаза мочи, общий белок и фракции, маркеры вирусных гепатитов В, С, Д, УЗИ органов брюшной полости, ФГДС, биопсия ткани опухоли, компьютерная томография).

Больная К., 65 лет (1994 г.), во время стационарного лечения в терапевтическом отделении по поводу гипертонической болезни у неё впервые было выявлено повышение трансаминаз печени и анти-HCV. Беспокоили жалобы на головные боли при повышении АД более 160/90 мм рт. ст., небольшая слабость, нарушение сна, снижение аппетита.

Направлена для дальнейшего обследования и лечения в Кировскую областную инфекционную больницу. При поступлении: общее состояние удовлетворительное, сознание

ясное. Кожные покровы и склеры физиологической окраски, геморрагий нет. В ротоглотке – миндалины не увеличены, гиперемии и налетов нет. АД 130/80 мм рт. ст., пульс 80 ударов в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, шумов нет. Дыхание в лёгких везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный, в размерах не увеличен. Печень увеличена +1 см от края реберной дуги за счет правой доли, эластичной консистенции. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

При сборе эпидемиологического анамнеза было установлено, что муж длительное время болел хроническим гепатитом С и умер от гепатоцеллюлярной карциномы. В течение жизни хирургические вмешательства отрицает, гемотрансфузий и травм не было. Из анамнеза жизни у пациентки выявлены сопутствующие заболевания: хронический панкреатит, гипертоническая болезнь II стадии. В общем анализе крови наблюдалась незначительная лейкопения ($3,9 \times 10^9/\text{л}$), снижение СОЭ – 5 мм/час. При биохимическом исследовании крови обнаружено повышение печеночных трансаминаз и амилазы (АлАТ – 80 Ед, АсАТ – 51 Ед, 127 Ед/л), снижение протромбина до 65%. Обследована на маркеры вирусных гепатитов В, С, Д – выявлены анти-HCV, анти-HCV IgM. УЗИ органов брюшной полости – размеры печени увеличены, структура диффузно-неоднородная, эхогенность повышена, диффузные изменения поджелудочной железы.

После клинического обследования пациентке был выставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит С, активность слабовыраженная, фаза высокой репликации, хроническая печеночная недостаточность I степени. Хронический панкреатит, обострение. Гипертоническая болезнь II стадии, ХСН I, ФК I, Хронический панкреатит, фаза обострения. В инфекционной больнице в данную госпитализацию проводилась терапия гепатопротекторами (эссенциале, карсил), которая обусловила уменьшение цитолиза (АлАТ – 38 Ед, АсАТ – 23 Ед), восстановление уровня протромбина – 85%. Отмечала улучшение состояния: аппетит восстановился, сон хороший. АД 120/80 мм рт. ст., живот мягкий безболезненный, печень определяется по краю реберной дуги. Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение инфекциониста. В течение 10 лет (1994–2004 гг.) постоянно находилась под наблюдением врача-инфекциониста. При обследовании периодически выявлялось повышение печеночных трансаминаз в 2–3 раза, по поводу чего ежегодно проходила курсы патогенетической терапии (гепатопротекторы, спазмолитики, ферменты). Состояние сохранялось стабильным, беспокоили жалобы на астению. Противовирусная терапия не проводилась.

В 2005 г. больную стали чаще беспокоить тянущие боли в области печени, метеоризм, выраженная слабость. В связи с перечисленными жалобами госпитализирована (пациентке 76 лет): состояние средней степени тяжести. Живот мягкий, в размерах не увеличен, печень +3 см за счет правой доли, повышение АлАТ – 120 Ед, АсАТ – 100 Ед, гипопротеинемия (протромбин – 65%, общий белок – 60 г/л, альбумины – 35 г/л). Выявлены маркеры репликации вируса: анти-HCV суммарные за счёт анти-HCV IgM.

УЗИ органов брюшной полости: грубые диффузные изменения и повышение эхогенности ткани печени, портальная вена 14 мм. Заключение: Диффузные изменения печени, хронический гепатит с переходом в цирроз, гепатомегалия,

портальная гипертензия. При фиброгастродуоденоскопии выявлено варикозное расширение вен пищевода I степени.

После обследования был констатирован переход хронического гепатита С в цирроз и выставлен клинический диагноз: Хронический гепатит С, активность слабовыраженная, фаза высокой репликации, на стадии цирроза печени класса А по Чайлд-Пью, портальная гипертензия I-II, ХПН I-II, варикозное расширение вен пищевода I степени. Проведена терапия гепатопротекторами (карсил, эссенциале), переливалась с заместительной целью свежемороженая плазма крови. Выписана с улучшением: боли в области печени купировались, слабости нет, АлАТ — 60 Ед, АсАТ — 55 Ед.

В 2007 году у пациентки появились признаки декомпенсации цирроза: периодически отмечалось нарастание отёчно-асцитического синдрома (увеличение живота в объеме, отеки стоп), жалобы на желтушность кожи и склер, нарастающая слабость, тяжесть в правом подреберье, боли в эпигастрии с иррадиацией в поясницу. При обследовании выявлены признаки гиперспленизма: лейко- и тромбоцитопения ($2,3 \times 10^9/\text{л}$ и $150 \times 10^9/\text{л}$), выраженный лимфоцитоз — 63%. В биохимическом анализе крови: повышение активности АлАТ в 3 раза, альфа-амилазы до 225 U/L, диастазы до 1250 U/L, снижение протромбина на 60%, увеличение общего билирубина (58 мкм/л за счет прямого), на фоне активной репликации вируса: анти-HCV и анти-HCV IgM. УЗИ печени и селезенки — хронический гепатит с исходом в цирроз. Гепатоспленомегалия, асцит, портальная гипертензия.

В 2008 г. состояние больной резко ухудшилось, а характер жалоб значительно изменился: беспокоило резкое снижение веса, общая слабость, отсутствие аппетита, желтушность кожи и склер, темный цвет мочи, жидкий стул после каждого приема пищи. Госпитализирована в КИКБ в тяжелом состоянии. Кожные покровы бледные, склеры субиктеричные, сосудистые звездочки на спине, плечах. Периферические отеки голеней, выраженный асцит. Осиплость голоса. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 22 в минуту. Тоны сердца ритмичные, приглушены, АД 180/90 мм рт. ст., пульс 100 уд. в мин. Живот увеличен в размерах, болезненный при пальпации во всех отделах, печень на 4 см ниже реберной дуги, плотной консистенции. Пальпируется край селезенки.

При поступлении больной у врачей сложилось впечатление о дальнейшей декомпенсации цирроза до класса С по Чайлд-Пью и возможном развитии специфичной для ХГС опухоли — гепатокарциномы. Однако, при динамическом наблюдении в КИКБ было выявлено: в ОАК — нарастающая анемия, тромбо- и лимфопения, лейкоцитоз, повышение СОЭ. В общем анализе мочи — глюкозо- и лейкоцитурия. В биохимическом анализе крови: синдром цитолиза нарастал (АлАТ: 185–510 Ед/л, АсАТ: 120–302 Ед/л), наблюдался выраженный холестаз (повышение общего билирубина до 96–218 мкм/л, прямого: 78–194 мкм/л, ГГТП: 1094–1536,2 Ед/л, ЩФ: 4080,2–4957,0 Ед/л), снижение синтетической функции: альбумин — 28 г/л, общий белок — 50 г/л, протромбин — 60–53%, повышение амилазы крови (138–257 U/L), диастаза мочи — 1200 U/L, гликемия 8,7 ммоль/л, уровень альфа-фетопротеина в пределах нормы.

УЗИ: гепатоспленомегалия, признаки хронического гепатита с исходом в цирроз печени. Портальная гипертензия, хронический холецистит и панкреатит. Гипотоничный желчный пузырь. Внутри- и подпеченочный холестаз.

На фоне проводимой терапии (аминокапроновая кислота, свежемороженая плазма, контрикал, гептрал, доверин) состояние больной ухудшалось: сохранялся отечно-асцитический синдром, желтуха и боли в животе нарастали.

Была проконсультирована абдоминальным хирургом: живот мягкий, увеличен в размерах, болезненный во всех отделах, пальпируется увеличенный желчный пузырь. Перитонеальных симптомов нет.

Заключение: заболевание дистального отдела холедоха. Механическая желтуха. Для уточнения диагноза и дальнейшего лечения была переведена в хирургическое отделение.

В хирургическом отделении были проведены дополнительные исследования (компьютерная томография, биопсия), в результате которых был выставлен диагноз: рак головки поджелудочной железы (аденокарцинома). Проведена паллиативная операция, больная умерла через 8 месяцев.

Обсуждение

В приведенном нами наблюдении у больной на фоне длительного субклинического течения ХГС (14 лет) с исходом в цирроз печени развился рак головки поджелудочной железы. Клиническая картина данной опухоли была завуалирована течением HCV-цирроза печени. Однако выраженность синдрома холестаза, нарастание его в динамике, резкое похудание, отсутствие очагового поражения печени позволили заподозрить опухоль поджелудочной железы.

В целом, рак поджелудочной железы является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний органов пищеварения. Причины развития данной онкопатологии на сегодняшний день до конца не изучены, однако можно выделить факторы риска в рассмотренном случае: хронический гепатит С с исходом в цирроз в сочетании с хроническим панкреатитом. Длительное течение воспаления в поджелудочной железе и возраст старше 70 лет являются провоцирующими факторами для развития рака поджелудочной железы.

Цирроз печени, ассоциированный с вирусами HCV и HBV — самый важный из известных факторов риска развития гепатокарциномы [3, 5, 6]. Несмотря на то, что ГЦК чаще всего встречается при хроническом гепатите С, необходимо помнить, что возможны также опухоли других органов гепато-панкреатической зоны (поджелудочной железы, метастатические поражения печени и т. д.), с которыми необходимо проводить дифференциальный диагноз. Хроническое воспаление в гепато-билиарной зоне при HCV-инфекции, которое сохраняется несколько десятков лет, может способствовать опухолевому перерождению в других органах пищеварительной системы. Таким образом, необходимо проведение дифференциального диагноза между ГЦК и раком головки поджелудочной железы.

Основными клиническими симптомами ГЦК являются:

- очаговое образование в печени различного диаметра;
- гипогликемия, боли в проекции печени, похудание;
- повышение альфа-фетопротеина в 10–20 раз.

Данные симптомы не наблюдались у нашей больной. Ведущим клиническим синдромом у пациентки в исходе ХГС на стадии цирроза явился выраженный и нарастающий в динамике синдром холестаза. Кроме того было выявлено снижение веса, отсутствие очагового поражения печени, нормальный уровень альфа-фетопротеина, повышение амилазы крови и диастазы мочи, нарушение инкреторной



функции поджелудочной железы с развитием гипергликемии, что позволило исключить ГЦК и заподозрить опухоль головки поджелудочной железы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Данные официальной статистики по инфекционной заболеваемости в Кировской области и РФ за 1994-2010 г.г. [электронный ресурс]. ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Кировской области» [http: www.sanepid.ru](http://www.sanepid.ru) (дата обращения 15.08.11).
2. Дьяченко А.А., Дьяченко А.Г. Гепатоцеллюлярная карцинома и вирус гепатита С. Онкология. 2001. Т. 3. № 2-3. С. 207-210.

3. Velazquez R.F., Rodriguez M., Navascues C.A. et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. Hepatology. 2003. № 37. P. 520-527.
4. Chen T.H., Chen C.J., Yen M.F. et al. Ultrasound screening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high-risk group in Taiwan. Int J Cancer. 2002. № 98. P. 257-261.
5. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С у больных пожилого возраста: эпидемиология, естественное течение, подходы к противовирусной терапии. Клиническая фармакология и терапия (приложение к журналу гепатологический форум). 2009. № 4. С. 26-31.
6. Ярошенко Е.Б., Бурневич Э.З., Мойсюк Я.Г. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Практическая онкология. 2008. Т.9. № 4. С. 189-192.