

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

Иркутский государственный медицинский университет
Кафедра инфекционных болезней

Способ оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническим гепатитом С

VI Конгресс Евро-азиатского общества по
инфекционным болезням
20 и 21 мая 2020 года



к.м.н. МАЛОВ
Сергей Игоревич

Гепатоцеллюлярная карцинома(ГЦК) - 95% всех злокачественных опухолей печени



**Основная причина смерти у
больных циррозом печени**

**более 600 000 смертей в мире
ежегодно**

**В России 6 000-8000 случаев ГЦК
в год**

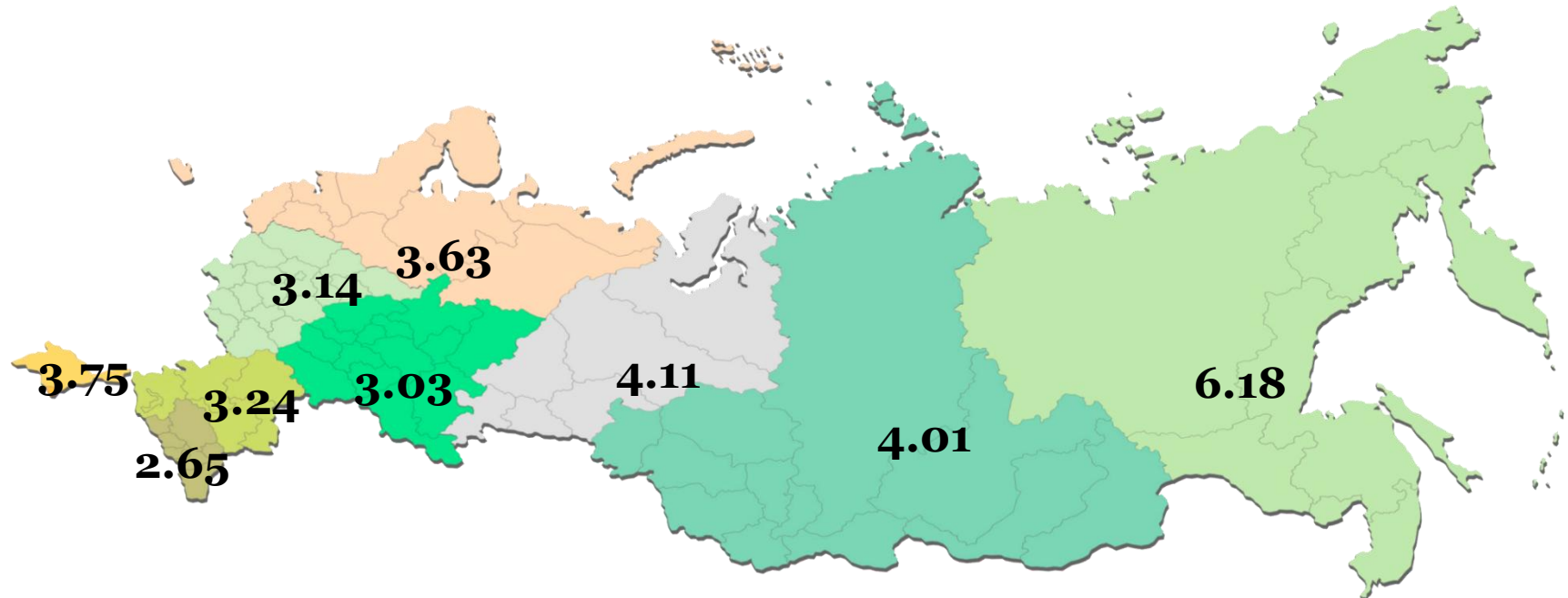
Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; 759-766.

Практические рекомендации ВГО ГЦК, 2009

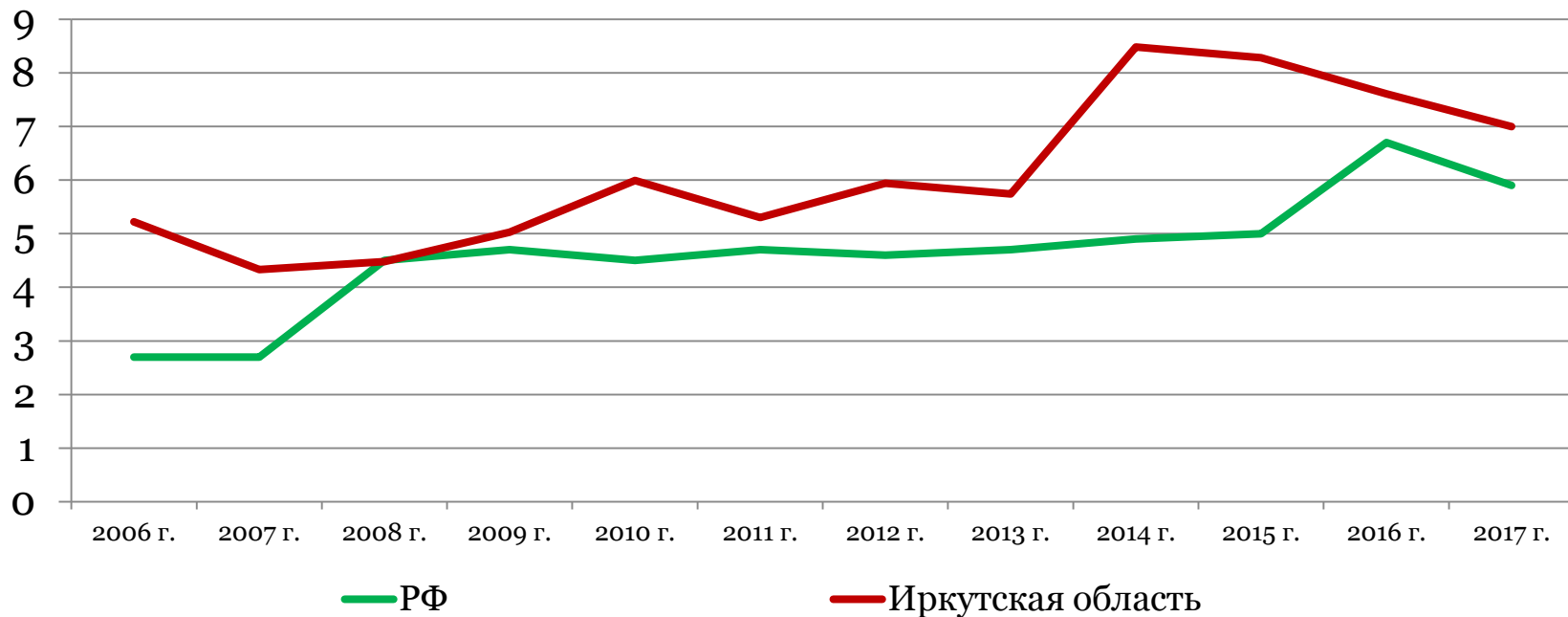
Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Эттингер О.А., Косюра С.Д. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. Лечебное дело. 2012; 2: 15-19.

Маев И.В., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. и др. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Consilium Med. 2010; 8: 63-66.

Заболееваемость гепатоцеллюлярным раком в регионах Российской Федерации в 2017 году (на 100,000 населения)



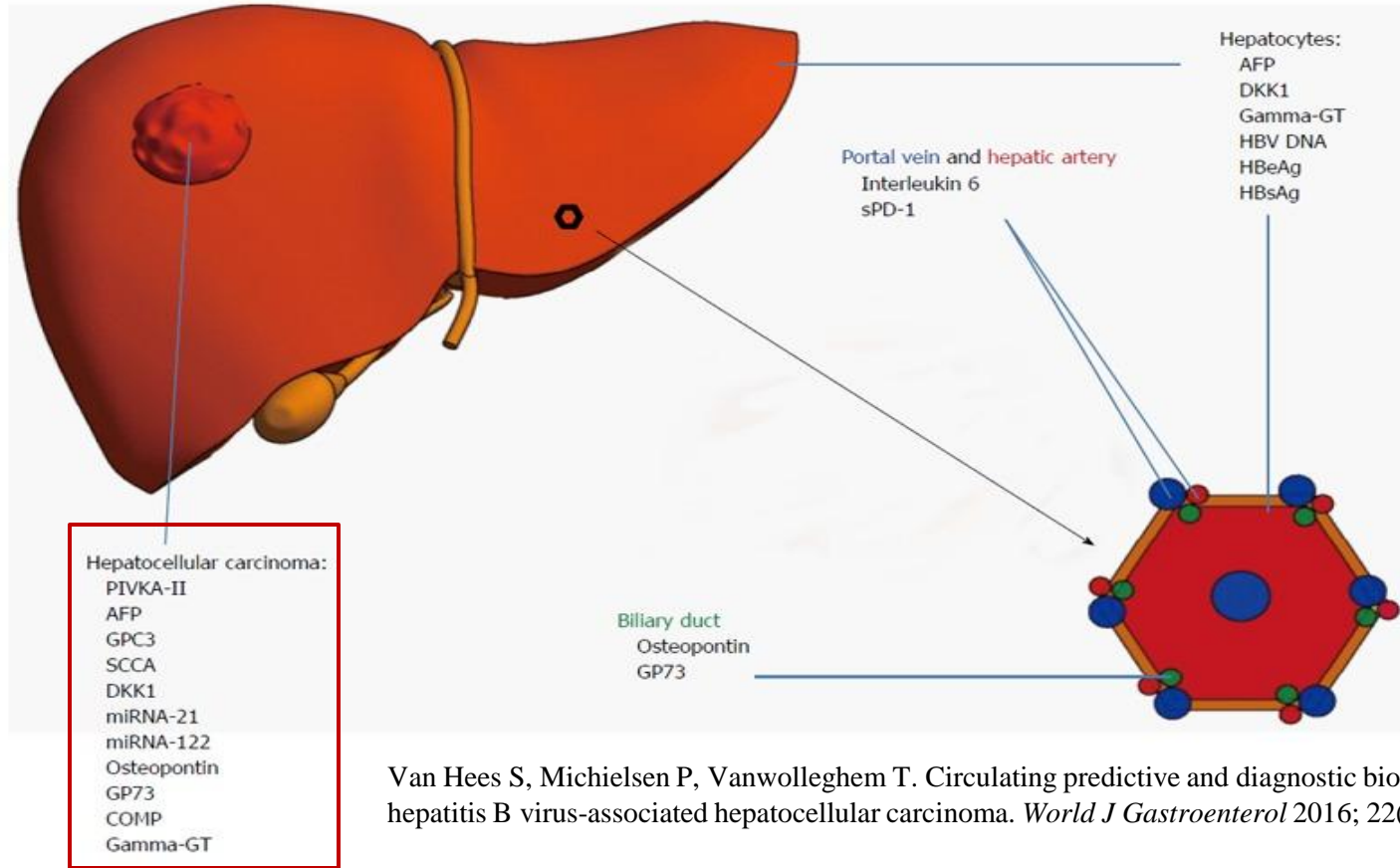
Заболеваемость гепатоцеллюлярным раком в Российской Федерации и Иркутской области



Структура факторов риска ГЦК по данным Иркутского областного онкологического центра 2011-2017, (n=390)



Молекулярные маркеры ГЦК



Van Hees S, Michielsen P, Vanwolleghem T. Circulating predictive and diagnostic biomarkers for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22(37): 8271-8282

Шкалы для прогнозирования ГЦК

BALAD

- **B** – bilirubin (билирубин)
- **A** – albumin (альбумин)
- **L** – AFP-L3 (альфа-фетопротеин L3)
- **A** - AFP (альфа-фетопротеин)
- **D** – DCP (дез-γ-карбоксипротромбин)

GALAD

- **G** – gender (пол)
- **A** – age (возраст)
- **L** – AFP-L3 (альфа-фетопротеин L3)
- **A** - AFP (альфа-фетопротеин)
- **D** – DCP (дез-γ-карбоксипротромбин)

Toyoda, H., Kumada, T., Osaki, Y., Oka, H., Urano, F., Kudo, M., & Matsunaga, T. (2006). Staging hepatocellular carcinoma by a novel scoring system (BALAD score) based on serum markers. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(12), 1528-1536.

Johnson, P.J. (2017) The BALAD-2 and GALAD Biomarker Models for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*, 13(4), 231.

Формулы для оценки риска развития ГЦК

$$F1 = -73,1676 + 0,4846 * B + 6,5932 * П + 22,3483 * Э + 0,024 * АЛТ + 0,0015 * АФП + 0,056 * ОПН.$$

$$F2 = -72,7678 + 0,2393 * B + 9,9954 * П + 24,3663 * Э + 0,0018 * АЛТ + 0,0012 * АФП - 0,0009 * ОПН.$$

- где **B** - возраст пациента, **П** - пол (1 - муж, 2 - жен),
- **Э** - эритроциты ($\times 10^{12}/л$), **АЛТ** - аланинаминотрансфераза (Ед/л),
- **АФП** – альфа-фетопротейн (МЕ/мл, либо $0,8264 * нг/мл$),
- **ОПН** - остеопонтин (нг/мл).

- При $F1 > F2$ определяют высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, а при $F1 < F2$ определяют низкий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Эффективность прогнозирования ГЦК

- Чувствительность – **79%** (64–91; CI 95%);
- Специфичность – **76%** (64 – 85; CI 95%).
- Отношение правдоподобия положительного результата составляет **3,27** (2,1 – 5,1; CI 95%).

Клинический пример 1

- Пациент Х., мужского пола, родился 04.06.1959 г. Обратился в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» в марте 2015 года. На момент обращения больному исполнилось 56 лет.
- Из анамнеза: впервые анти-HCV выявлены в 2013 г. Переливание крови, проведенные в прошлом операции, употребление в/в наркотиков отрицает.
- При лабораторном обследовании: эритроциты – $4,8 \cdot 10^9$ /л; лейкоциты $6,1 \cdot 10^9$ /л, **тромбоциты $155 \cdot 10^9$ /л, АЛТ 84 Ед/л, АСТ 56 Ед/л**, общий билирубин 16 мкмоль/л, HBsAg, антитела к ВИЧ не выявлены.
- По результатам ПЦР: высокая степень вирусемии, **1b генотип** вируса гепатит С.
- По данным УЗИ брюшной полости: **увеличение печени до 160 мм, площадь селезенки 84 см²**.
- По результатам эластометрии печени выявлен **фиброз F4 (32,8 кПа)** по шкале METAVIR.

Клинический пример 1

- Поставлен клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, высокая степень вирусемии, низкая биохимическая активность, фиброз печени F4 по шкале METAVIR, тромбоцитопения.
- **Больному проведен 48-ми недельный курс лечения препаратами пегилированного интерферона-α2 и рибавирина.** Лечение переносил удовлетворительно. В процессе лечения наблюдались лейкопения (до $2,3 \cdot 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (до $65 \cdot 10^9/\text{л}$).
- В феврале 2016 г. **достигнут устойчивый вирусологический ответ**, подтвержденный отсутствием вируса в ПЦР на момент окончания терапии и через 6 месяцев диспансерного наблюдения.

Клинический пример 1

- При обследовании через 6 месяцев (февраль 2017 г.): эритроциты $4,1 \cdot 10^{12}$ /л, лейкоциты $4,2 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $149 \cdot 10^9$ /л, **АЛТ 27 Ед/л**, АСТ 36 Ед/л, общий билирубин 26 мкмоль/л, альбумин 40 г/л, глюкоза 6,4 ммоль/л, креатинин 67,5 ммоль/л.
- **РНК вируса гепатита С не обнаружена.**
- По УЗИ брюшной полости: печень не увеличена. КВР 140 мм, площадь селезенки 72 см², асцита нет, очаговых изменений в печени не выявлено.
- **АФП 8,5 нг/мл, ОПН 472 нг/мл.**

Клинический пример 1

- Оценка риска развития ГЦК по данным представленных анализов составила:

$$F_1 = -73,1676 + 0,4846 \times 57 + 6,5932 \times 1 + 22,3483 \times 4,1 + 0,024 \times 27 \\ + 0,0015 \times (0,8264 \times 8,5) + 0,056 \times 472 = 55,9775666$$

$$F_2 = -72,7678 + 0,2393 \times 57 + 9,9954 \times 1 + 24,3663 \times 4,1 + 0,0018 \times 27 \\ + 0,0012 \times (0,8264 \times 8,5) - 0,0009 \times 472 = 50,40175928$$

- **F1 > F2**, что позволяет отнести данного больного к группе пациентов с высоким риском развития ГЦК.

Клинический пример 1

- В феврале 2018 г. при очередном диспансерном визите у больного на УЗИ выявлено объемное образование в левой доле печени, в 1-2 сегменте размером **8*7 мм**, средней эхогенности, неоднородное
- Заключение МСКТ с в/в усилением: Печень неоднородной структуры, на фоне пониженной плотности паренхимы до 42.5 еД.Н. и после контрастирования 62,0 еД.Н в S2 визуализируется гиподенсивное образование с нечеткими контурами, незначительно накапливает контраст. В артериальную фазу контуры его становятся четче, размеры **0,8 * 0,9 * 0,7 см**. Внутри и внепеченочные протоки не расширены. Заключение: **объемное образование левой доли печени**.
- 28.03.2018 г. под контролем УЗИ выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия образования в левой доле печени иглой 22G. Цитология пунктата печени: в мазках при пункции печени среди пролиферирующего печеночного эпителия обнаружены единичные опухолевые клетки гепатоцеллюлярной карциномы.

Клинический пример 1

- В апреле 2018 г. больному выполнена операция: **левосторонняя гемигепатэктомия**. Патолого-гистологическое заключение: **гепатоцеллюлярная карцинома**. В крае резекции роста опухоли нет. В лимфатических узлах метастазы не обнаружены. Выписан в удовлетворительном состоянии.
- По состоянию на июнь 2019 г. больной жив, состояние удовлетворительное.
- Таким образом, у данного больного гепатоцеллюлярная карцинома развилась через 2 года после успешного курса противовирусной терапии на фоне ранее сформировавшегося цирроза печени.
- Применение предлагаемого способа определения риска развития ГЦК позволило отнести его к категории лиц с высокой вероятностью развития ГЦК ($F_1 > F_2$) за 12 месяцев до выявления заболевания методами визуализации (УЗИ, МСКТ).

Клинический пример 2

- Пациентка Я., женского пола, дата рождения 16.06.1962 г. Обратилась в ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» в апреле 2015 г. с жалобами на слабость, ноющие боли в правом боку, снижение массы тела. На дату обращения за медицинской помощью больной исполнилось 53 года.
- Из анамнеза выяснено, что с 2012 г. страдает хроническим вирусным гепатитом С.
- Из эпидемиологического анамнеза: в 12 лет лечилась по поводу гнойного лимфаденита правой подмышечной области. **Проходила курс гемотерапии с внутримышечным введением крови от родственника (сестры).** Употребление наркотиков отрицает.
- При лабораторном обследовании: эритроциты – $5,4 \cdot 10^{12}$ /л; лейкоциты $7,5 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $199 \cdot 10^9$ /л, АЛТ 46 Ед/л, АСТ 41 Ед/л, общий билирубин 15 мкмоль/л, HBsAg, антитела к ВИЧ не выявлены.
- В анализе ПЦР средняя степень вирусемии, **1b генотип** вируса гепатита С.
- Эластичной печени **12,5 кПа (F3 по шкале METAVIR).**
- По данным УЗИ брюшной полости: печень, селезенка не увеличены.

Клинический пример 2

- Поставлен клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С, 1b генотип, средняя степень вирусемии, низкая биохимическая активность, фиброз печени F3 по шкале METAVIR.
- **Больной проведен 48-ми недельный курс лечения препаратами пегилированного интерферона-α2 и рибавирина.** Лечение переносила удовлетворительно. В модификации дозы противовирусных препаратов необходимости не было.
- Достигнут **устойчивый вирусологический ответ**, подтвержденный отсутствием вируса в ПЦР на момент окончания терапии и через 6 месяцев диспансерного наблюдения.

Клинический пример 2

- В процессе диспансерного наблюдения каждые 5-7 месяцев больная четырежды сдавала анализы. РНК вируса гепатита С не обнаруживалась, биохимические показатели крови без патологических сдвигов.
- В лабораторных анализах через 1 год после завершения противовирусной терапии (сентябрь 2017 г.): Эритроциты $5,1 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Лейкоциты $4,9 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоциты $231 \cdot 10^9/\text{л}$, **АЛТ 30 Ед/л**, АСТ 26 Ед/л, общий билирубин 15 мкмоль/л, альбумин 46 г/л, глюкоза 4,4 ммоль/л, креатинин 80,5 ммоль/л. **АФП 2,0 нг/мл**, **ОПН 27,4 нг/мл**.
- По данным УЗИ печени очаговых изменений в печени не выявлено.

Клинический пример 2

- Оценка риска развития ГЦК по данным представленных анализов составила:

$$F_1 = -73,1676 + 0,4846 \times 55 + 6,5932 \times 2 + 22,3483 \times 5,1 + 0,024 \times 30 \\ + 0,0015 \times (0,8264 \times 2) + 0,056 \times 27,4 = 81,5240492$$

$$F_2 = -72,7678 + 0,2393 \times 55 + 9,9954 \times 2 + 24,3663 \times 5,1 + 0,0018 \times 30 \\ + 0,0012 \times (0,8264 \times 2) - 0,0009 \times 27,4 = 84,68353672$$

- **$F_2 > F_1$** , что позволяет отнести данную больную к группе пациентов с низким риском развития ГЦК.

Клинический пример 2

- По настоянию больной через 2,5 года после успешного курса противовирусной терапии (февраль 2019 г.) в связи с формированием стойкого состояния фобии рака печени выполнена МСКТ печени. **Заключение: очаговых изменений в печени не обнаружено.**
- Применение предлагаемого способа определения риска развития ГЦК позволило отнести ее к категории лиц с низким риском ($F_1 < F_2$), что было подтверждено через 1,5 года после выполнения настоящего исследования методами визуализации (МСКТ).

На № - от -

Наш № 2019129998/04(059135)

При переписке просим ссылаться на номер заявки

Исходящая корреспонденция от

05.03.2020

ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России
ул. Красного восстания, 1
г. Иркутск
664003

РЕШЕНИЕ
о выдаче патента на изобретение

(21) Заявка № 2019129998/04(059135)

(22) Дата подачи заявки 23.09.2019

В результате экспертизы заявки на изобретение по существу установлено, что заявленное изобретение относится к объектам патентных прав, соответствует условиям патентоспособности, сущность заявленного изобретения (изобретений) в документах заявки раскрыта с полнотой, достаточной для осуществления изобретения (изобретений)*, в связи с чем принято решение о выдаче патента на изобретение.

Заключение по результатам экспертизы прилагается.

Приложение: на 5 л. в 1 экз.

Начальник
Управления
организации
предоставления
государственных услуг

Документ подписан электронной подписью
Сведения о сертификате ЭП
Сертификат
011С377А0017АВ0ВА94АВ0ДВ8ВЕ2АВЕ57F
Владелец Травников
Дмитрий Владимирович
Срок действия с 02.12.2019 по 27.07.2033

Д. В. Травников

Авторы патента:

- МАЛОВ Сергей Игоревич;
- ОРЛОВА Лариса Сергеевна;
- ПЕРЕТОЛЧИНА Надежда Павловна;
- ДВОРНИЧЕНКО Виктория Владимировна;
- МИХАЛЕВИЧ Исай Моисеевич;
- МАЛОВ Игорь Владимирович.



**Настоящее исследование выполняется при
финансовой поддержке Минобрнауки России,
ФЦП ИИР 14-20: Контракт 14.616.21.0098
Уникальный идентификационный номер
проекта: RFMEFI61618X0098**