

С.Я. Волгина<sup>1</sup>, Р.Р. Ганиева<sup>1</sup>, З.Р. Гарифуллина<sup>1</sup>, Р.Г. Сайфутдинов<sup>2</sup>, Э.Р. Шамсиева<sup>3</sup>, Д.Т. Абдуллаева<sup>3</sup><sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация<sup>2</sup> Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Казань, Российская Федерация<sup>3</sup> Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

# Гепатоцеллюлярная карцинома у подростка с семейным аденоматозным полипозом толстой кишки классической формы: клинический случай

## Контактная информация:

Волгина Светлана Яковлевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии Казанского ГМУ

Адрес: 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: [volgina\\_svetlana@mail.ru](mailto:volgina_svetlana@mail.ru)

Статья поступила: 19.03.2020, принята к печати: 20.08.2020

**Обоснование.** Гепатоцеллюлярная карцинома является редким заболеванием в педиатрической практике, поражающим преимущественно подростков мужского пола в возрасте 10–15 лет. Описано всего 10 случаев сочетания гепатоцеллюлярной карциномы с семейным аденоматозным полипозом. **Описание клинического случая.** Пациент Г., возраст 16 лет, обратился к педиатру с жалобами на эпизоды субфебрильной температуры, боль в животе. Был направлен на ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Обнаружено неомогенное образование в левой доле печени. При рентгенокомпьютерной томографии с контрастным усилением выявлено патологическое образование больших размеров в левой доле печени (атипичная гемангиома? аденома?). В материале, полученном при пункционной биопсии, установлен фенотип аденомы. Ребенку была проведена резекция левой доли печени с пластикой устья левой печеночной вены. Гистологическое исследование операционного материала подтвердило наличие гепатоцеллюлярной карциномы. Уровень  $\alpha$ -фетопротейна в периферической крови на всем протяжении наблюдения оставался в пределах нормы. В анамнезе — классическая форма семейного аденоматозного полипоза толстой кишки у матери (диагноз установлен за 3 года до клинического события у ребенка). После обнаружения опухоли печени мальчику проведено генетическое исследование гена APC (Adenomatous Polyposis Coli). Идентифицирован патологический аллель, аналогичный ранее обнаруженному у матери. **Заключение.** Для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы на ранних этапах ее развития необходимы своевременная диагностика семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, информированность о риске сочетанного течения полипоза с различными злокачественными опухолями, а также мониторинг состояния здоровья ребенка.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, дети, семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, ген APC, клинический случай

**Для цитирования:** Волгина С.Я., Ганиева Р.Р., Гарифуллина З.Р., Сайфутдинов Р.Г., Шамсиева Э.Р., Абдуллаева Д.Т. Гепатоцеллюлярная карцинома у подростка с семейным аденоматозным полипозом толстой кишки классической формы: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (4): 291–297. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2137

## ОБОСНОВАНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома является редким злокачественным заболеванием детского возраста, поражающим преимущественно подростков мужского пола в возрасте 10–15 лет [1, 2]. Согласно данным Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва), в России ежегодно диагностируют 50–60 случаев первичных злокачественных опухолей печени, среди которых чаще всего регистрируют гепатобластому, гепатоцеллюлярную карциному и эмбриональную саркому печени. В большинстве случаев данные опухоли имеют стертую клиническую картину и являются случайной находкой [3–5]. В педиатрической практике на гепатобластому и гепатоцеллюлярный

рак приходится 0,5–1,5% всех злокачественных новообразований и 4% всех трансплантаций печени в возрасте до 18 лет. У взрослых гепатоцеллюлярная карцинома развивается на фоне хронического некротического воспаления печени по причине алкогольной зависимости, вирусного гепатита В и С, а также неалкогольной жировой болезни печени [6], тогда как гепатоцеллюлярный рак у детей формируется либо на цирротическом фоне, либо при морфологически неизменной структуре печени [7–9]. В последнем случае развитию этого злокачественного новообразования способствуют пренатальное инфицирование вирусом гепатита В и тирозинемия, являющиеся ведущими факторами риска, а также прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, болезнь накопления гликогена, синд-

ром Алажилля, врожденные портосистемные шунты [10]. В условиях отсутствия вышеперечисленных патологий гепатоцеллюлярная карцинома может развиваться на фоне семейного аденоматозного полипоза толстой кишки.

Семейный аденоматозный полипоз — это наследственный синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся образованием большого числа полипов (аденом) — от 100 до нескольких тысяч — на слизистой оболочке толстой кишки с прогрессирующим ростом и обязательной малигнизацией при отсутствии своевременного лечения (обычно к 40–55 годам) [11]. Встречается с частотой 1:10 000 новорожденных, преимущественно поражает женский пол (в соотношении 17:1) [12].

Этиологическую роль в возникновении данной патологии играет наличие патологического аллеля в гене APC (Adenomatous Poliposis Coli), расположенном в хромосоме 5, на участке 5q21, состоящем из 2843 кодонов. Ген APC является геном-супрессором опухолевого роста, состоит из 15 экзонов и контролирует клеточный рост эпителия в толстой кишке, оказывая влияние на S-фазы и G<sub>2</sub>-фазы клеточного цикла. Он также служит основным регулятором в Wnt-сигнальном пути, участвует в контроле процессов фосфорилирования и деградации β-катенина [8]. Необходимо отметить, что сигнальный путь Wnt/β-катенин играет важную роль в канцерогенезе опухолей печени: активация определялась примерно в 1/3 гепатоцеллюлярных карцином [13]. Около 90% наследуемых изменений в гене APC представлены нонсенс-мутациями [14]. Значительна роль делеций: 1–5 пар оснований (50–60%) [14]. Известно также, что из 65 пациентов, страдающих семейным аденоматозным полипозом, у 20% обнаружен вариант нуклеотидной последовательности 1309del5, у 13% — 1061del5 [14]. Варианты 1061del5 (с.3183\_3187delACAAA) и 1309del5

(с.3927\_3931delAAAGA) составляли до 1/3 всех наследуемых патологических аллелей в гене APC [14]. Связь патогенных вариантов в гене APC с семейным аденоматозным полипозом была показана ранее [15]. Варианты в кодонах 437–1249 и 1465–1596 приводят к развитию классического семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, который обычно проявляется в юности или в третьем десятилетии жизни [16]. При тяжелой форме заболевания регистрировали изменения в кодонах 1250–1464, изменения в кодонах 1309 и 1061 способствуют возникновению более тяжелых фенотипических проявлений. Ослабленная форма течения данной патологии соответствует кодонам 0–436 и 1597–2843 [17].

До 2011 г. описано 10 случаев комбинаций гепатоцеллюлярной карциномы и семейного аденоматозного полипоза [18]. В связи с редкостью сочетания этих двух заболеваний момент их ранней диагностики может быть упущен как педиатрами, так и терапевтами. Ниже описан клинический случай, который демонстрирует постановку диагноза семейного аденоматозного полипоза лишь после обнаружения злокачественного новообразования в левой доле печени, несмотря на отягощенный наследственный анамнез ребенка.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациент Г., мужского пола, возраст 16 лет, в октябре 2019 г. находился на стационарном лечении в онкологическом отделении детской республиканской больницы. Поступил по направлению участкового врача-педиатра по вопросу наличия новообразования в левой доле печени в удовлетворительном состоянии.

**Анамнез жизни.** Ребенок родился от первой нормально протекавшей беременности и родов с массой

Svetlana Ya. Volgina<sup>1</sup>, Ralina R. Ganieva<sup>1</sup>, Zilyara R. Garifullina<sup>1</sup>, Rafik G. Saifutdinov<sup>2</sup>, Eleonora R. Shamsiyeva<sup>3</sup>, Diloram T. Abdullaeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup> Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>3</sup> Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

## Hepatocellular Carcinoma in the Adolescent With Classical Familial Adenomatous Polyposis: Clinical Case

**Background.** Hepatocellular carcinoma is rare disease in pediatrics, it affects mostly male adolescents aged 10–15 years. There are only 10 described cases of hepatocellular carcinoma and familial adenomatous polyposis combination. **Clinical Case Description.** Patient G., 16 years, visited the pediatrician with complaints on low fever episodes and abdominal pain. The abdominal ultrasound was performed. Non-homogeneous mass was revealed in the left lobe of the liver. Contrast X-ray computer tomography has revealed large pathological mass in the left lobe of the liver (atypical haemangioma? adenoma?). Adenoma phenotype was established in obtained needle biopsy material. The child has undergone the resection of the left lobe of the liver with plastic reconstruction of the left hepatic vein entry. Histological examination of the surgical specimen has confirmed the presence of hepatocellular carcinoma. Peripheral blood α-fetoprotein levels remained within normal range throughout the follow-up. In past medical history: classical familial adenomatous polyposis in the mother (diagnosis has been established 3 years before the clinical events in the child). The genetic testing of APC gene (Adenomatous Poliposis Coli) was performed after detection of the tumor in the child's liver. The pathological allele similar to that previously found in the mother has been identified. **Conclusion.** Timely diagnosis of familial adenomatous polyposis, risk awareness on combined course of polyposis with various malignant tumors, as well as monitoring of health condition of the child are necessary to diagnose hepatocellular carcinoma on its early stages.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, children, familial adenomatous polyposis, APC gene, clinical case

**For citation:** Volgina Svetlana Ya., Ganieva Ralina R., Garifullina Zilyara R., Saifutdinov Rafik G., Shamsiyeva Eleonora R., Abdullaeva Diloram T. Hepatocellular Carcinoma in the Adolescent With Classical Familial Adenomatous Polyposis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (4): 291–297. doi: 10.15690/vsp.v19i4.2137

тела 3600 г, длиной тела 52 см, на 8/9 баллов по шкале APGAR. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Профилактические прививки проведены согласно Национальному календарю [19], в т.ч. против гепатита В с 8 лет 4 мес по схеме 0–1–6. Перенесенные заболевания: ОРВИ, гепатит А (в 6 лет), ветряная оспа (в 7 лет).

**Наследственный анамнез.** Мать страдает классической формой семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, диагностированного в 2016 г., по поводу чего проводились тотальная колэктомия в 2016 г., а также генетическое исследование, в результате которого в гене APC обнаружен патологический вариант p.Gln1062X (c.3183\_3187delACAAA).

**Анамнез заболевания.** Первые признаки болезни появились в сентябре 2019 г., когда ребенок начал отмечать эпизоды субфебрильной температуры до 37,2°C, боль в животе. В середине октября с этими жалобами он обратился к педиатру, который направил его на ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, в ходе которого обнаружилось неомогенное новообразование в S<sub>II</sub>, S<sub>III</sub> левой доли печени размером 82×61×75,5 мм, объемом 199 см<sup>3</sup>. При цветовом доплеровском картировании новообразование практически аваскулярное, с единичными сосудами, преимущественно по периферии. С подозрением на опухоль левой доли печени пациента госпитализировали в стационар, где ему провели рентгеноконтрастную томографию органов брюшной полости. Выявлено патологическое новообразование больших размеров в левой доле печени (рис. 1).

На серии томограмм в левой доле печени определяется больших размеров патологическое новообразование неправильно-округлой формы с четкими контурами, размером 92×85×76 мм (отмечено стрелками). Плотностные показатели при нативном исследовании (рис. 1, Б) 44–49 ед.Н., в артериальную фазу отмечалось неравномерное накопление контраста до 77–97 ед.Н., в паренхиматозную фазу (рис. 1, А) плотностные показатели равномерно повышены до 101–105 ед.Н.

По результатам пункционной биопсии был установлен диагноз аденомы печени.

Биохимические исследования показали отрицательные результаты анализов крови на ВИЧ, анти-HCV, HBsAg, а также нормальный уровень α-фетопротейна (АФП) — 1,62 МЕ/мл (при норме < 10 МЕ/мл), хотя это не исключало наличие злокачественного новообразования.

Для оказания специализированной медицинской помощи ребенок был направлен в отделение пересадки печени, где он находился в течение 9 сут (ноябрь–декабрь) 2019 г.

#### Физикальная диагностика

При поступлении состояние ребенка удовлетворительное. Физическое развитие дисгармоничное, по всем показателям выше 7-го перцентиля. Отмечен высокий рост (176 см), избыточная масса тела (98 кг), ИМТ 31,6 кг/м<sup>2</sup> (норма 18,5–24,9). Кожный покров физиологической окраски. При осмотре лимфатические узлы не увеличены. Пальпировались единичные подчелюстные, подмышечные, паховые лимфатические узлы, одинаково выраженные с обеих сторон, размерами 1,5×1,5 см, мягкоэластической консистенции, подвижные, безболезненные. При аускультации дыхание везикулярное, частота дыхания 18–20 в минуту. Сердечные тоны ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений 75–80 уд/мин, артериальное давление 100/66 мм рт. ст. Живот мягкий, печень пальпируется на 2 см ниже края реберной дуги, край печени ровный, мягкий, слегка заостренный, безболезненный. Селезенка не пальпируется.

#### Предварительный диагноз

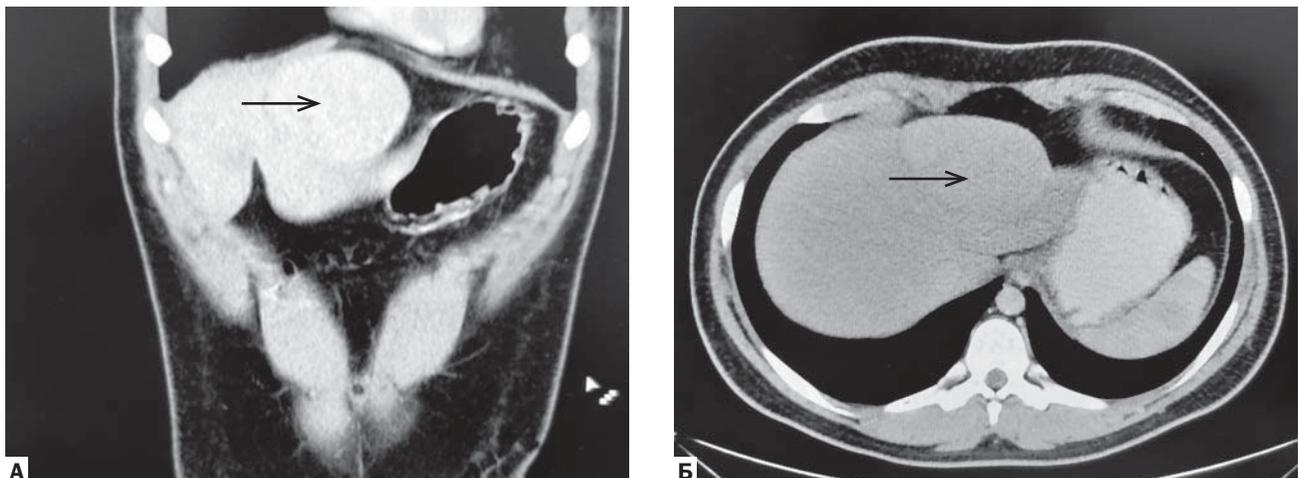
Объемное новообразование левой доли печени. Аденома? печени.

#### Динамика и исходы

Дальнейшие исследования и лечение пациент получил в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва). Перед оперативным вмешательством проводилась дополнительная МРТ органов брюшной полости. Согласно описанию, печень не увеличена в размерах, 19,9×12,3×15 см, с четкими ровными контурами. В S<sub>II/III</sub> сегментах печени определяется округлое образование с четкими ровными контурами, с данными за ограничение диффу-

**Рис. 1.** Спиральная рентгеноконтрастная томография органов брюшной полости, постконтрастная серия изображений. Пациент Г., возраст 16 лет

**Fig. 1.** Spiral X-ray contrast tomography of abdominal organs, post-contrast series of images. Patient G, 16 years



**Примечание.** А — паренхиматозная фаза, срез во фронтальной проекции; Б — нативное сканирование, срез в аксиальной проекции.  
**Note.** А — parenchymal phase, section in coronal view; Б — native state, section in axial projection.

зии, изоинтенсивное на T1-ВИ (взвешенное изображение), слабогиперинтенсивное на T2-ВИ, размерами 9,7×6,6×8,1 см. При контрастном усилении активно накапливает контрастное вещество в артериальную фазу, изоинтенсивно в паренхиме печени в венозную фазу и с частичным выведением в отсроченную и гепатоспецифическую фазы. На 15-й и 20-й мин после контрастирования интенсивность паренхимы составила 2 балла по FLIS (Functional Liver Imaging Score) — паренхима печени гиперинтенсивна по отношению к паренхиме почки, интенсивность воротной вены и паренхимы — 2 балла, контрастирование протоков — 2 балла по FLIS. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Холедох диаметром 5 мм. Желчный пузырь расположен обычно, с наличием перегиба в шейке, поперечным размером 2,5 см, стенки не утолщены, содержимое неоднородное.

**Заключение:** МР-картина объемного образования в S<sub>II/III</sub> печени (аденома?), сладж в желчном пузыре, количественная лимфаденопатия в параколитической клетчатке справа до 10 мм, признаки нормальной функции печени по FLIS 6 баллов (норма по FLIS — до 6).

Пациенту проведена резекция левой доли печени с пластикой устья левой печеночной вены в конце ноября 2019 г. Удаленный материал направлен на гистологическое исследование. При патогистологическом исследовании обнаружено, что узел опухоли печени имеет строение гепатоцеллюлярной карциномы, клетки которой с хорошо развитой эозинофильной цитоплазмой, ядра круглые, крупные, увеличены в размерах, местами с нерезко выраженной гиперхромией. Опухоль формирует тубулярные и псевдоальвеолярные структуры среднего и крупного размера. **Заключение:** «Гепатоцеллюлярная карцинома ICD-O code 8170/3, степень дифференцировки II (по Edmondson and Steiner), pT3 pNx».

После хирургического лечения проводилось УЗИ органов брюшной полости: ремнант печени имеет четкие ровные контуры, несколько повышенную эхогенность, его размеры составляют 13,5×16,3×13,8 см. Все сосуды печени проходимы. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Около раневой поверхности печени скопления жидкости нет. Селезенка увеличена в размерах до 13,5×5,6 см (небольшое увеличение).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 2 нед ребенок был направлен в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (г. Москва). По данным лабораторных исследований, уровень антигена аденогенных раков Ca 19-9 в крови был равен 13,39 Ед/мл (норма < 37), содержание ракового эмбрионального антигена (РЭА) в крови — тканевого маркера онкологических заболеваний — 1,9 нг/мл (норма < 5,0). В биохимическом анализе крови — повышение активности АСТ до 65,5 МЕ/л (норма 4–37) и АЛТ — до 185 МЕ/л (норма 4–40).

Результаты контрольного УЗИ органов брюшной полости не выявили признаков опухолевого процесса в печени. С целью исключения метастазирования проведена компьютерная томография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений в легких и плевре не выявлено. По данным МРТ органов брюшной полости в динамике (на 6-е сут госпитализации): состояние после операции — резекции левой доли печени с пластикой левой печеночной вены. В брюшной полости и забрюшинном пространстве патологические объемные образования не выявлены. По краю резекции печени определяются артефакты от шовного материала. На этом фоне патологические объемные образо-

вания не определяются. Паренхима оставшейся части печени однородная, без очаговых образований. При внутривенном контрастировании участки патологического накопления контрастного препарата не определяются. Внутрипеченочные протоки и сосуды не расширены. Желчный пузырь наполнен однородным содержимым, стенки не утолщены. В области ворот печени по ходу воротной вены определяется группа лимфатических узлов (?/перипортальный фиброз?). Определяются множественные мезентериальные лимфатические узлы размерами до 1,4×0,7 см (во фронтальной проекции).

**Заключение:** МР-признаки рецидива заболевания не выявлены.

После завершения обследования и лечения пациент был выписан в стабильном состоянии под наблюдение участкового педиатра, детского онколога, генетика по месту жительства.

Принимая во внимание наличиеотягощенного семейного анамнеза по классической форме семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, у пациента были исследованы (ноябрь 2019 г.) кодирующие экзоны гена APC (RefSeq\_NM\_000038). Обнаружен вариант нуклеотидной последовательности p.Gln1062X (c.3183\_3187delACAAA), который подтвердил наследственный характер аденоматозного полипоза. В связи с этим в медико-санитарной части по месту жительства были проведены эндоскопические исследования. По данным колоноскопии, выполненной в январе 2020 г., во всех отделах толстой кишки обнаружены множественные полипы на широком основании, размерами до 0,3 см в диаметре с частотой до 3–5 полипов на гаустру.

**Заключение:** эндоскопические признаки хронического колита в стадии ремиссии, тотальный полипоз толстой кишки.

Тогда же при фиброгастродуоденоскопии отмечена недостаточность функции кардиального жома.

**Заключение:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, острый эрозивный эзофагит, эндоскопические признаки хронического гастрита в стадии обострения, хроническая язва желудка в стадии красного рубца.

В области тела желудка зарегистрированы множественные полиповидные образования на широком основании — полипоз желудка. Хроническая язва двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

#### Клинический диагноз

Гепатоцеллюлярный рак, стадия T3, Nx, M0 [патогистологическая характеристика: ICD-O code 8170/3, степень дифференцировки II (по системе Edmonson and Steiner)], pT3, pNx.

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки, классическая форма.

#### Прогноз

Учитывая образование гепатоцеллюлярной карциномы на фоне развившегося генетически подтвержденного семейного аденоматозного полипоза толстой кишки, имеется риск малигнизации полипов. Не исключено формирование других форм новообразований, клинически проявляющихся гипертрофией пигментного эпителия сетчатки (в 70–80% случаев), папиллярным раком цитовидной железы (1–12%), эпидермоидными кистами (50%), опухолями головного мозга (1%), остеомы (50–90%), гепатобластомами (1%), десмоидными опухолями в любой части тела (10–15%), аденомами

надпочечников (7–13%) [20]. Именно поэтому с целью ранней диагностики возможных осложнений, контроля динамики основного заболевания рекомендованы осмотры специалистов: педиатра, онколога, гастроэнтеролога, офтальмолога, эндокринолога, генетика в первые 2 года с периодичностью каждые 3–6 мес, далее 1 раз в 12 мес. Также показаны УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы, колоноскопия и гастроудоденоскопия, КТ или МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, МРТ головного мозга — каждые 6–12 мес. Определение онкомаркеров Са 19-9, ЛДГ, РЭА и АФП в динамике, гормонов щитовидной железы и ТТГ, проведение биохимического исследования крови для оценки функции печени и почек (АЛТ, АСТ, билирубин общий и прямой, щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, коагулограмма в составе МНО, АЧТВ, фибриноген, протромбин по Квику), клинического анализа крови и мочи — каждые 6–12 мес.

### Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациента Г. представлены на рис. 2.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Из описанных ранее пациентов с комбинацией семейного аденоматозного полипоза и гепатоцеллюлярной карциномы лишь в отношении двух случаев известны результаты генетического исследования. В обоих случаях были выявлены мутации в гене APC: в одном случае между кодонами 1099–1693, в другом — в кодоне 208 [18]. Последний демонстрирует историю ребенка с установленным диагнозом семейного аденоматозного полипоза толстой кишки в возрасте 15 лет. Спустя 10 лет его диагноз трансформирован в синдром Гарднера, включающий ассоциацию полипов желудочно-кишечного тракта с десмоидными опухолями, остеомы лицевых костей, а также с кожными фибромами. В связи с неоперабельностью десмоидных опухолей больному в течение года проводились курсы химиотерапии, сначала тамоксифеном, затем метотрексатом и винбластином. Общая продолжительность составила около 12 мес. После лечения рост десмоидных опухолей стабилизировался, и химиотерапия была прекращена. Однако через 3 года было обнаружено новообразование в печени размером 5,8×4,4 см. После

оперативного вмешательства и патогистологического исследования подтвержден диагноз гепатоцеллюлярной карциномы. С согласия пациента проведено генетическое исследование опухоли, результатом которого стало выявление биаллельной инактивации гена APC, что может способствовать развитию гепатоцеллюлярной карциномы у пациента с семейным аденоматозным полипозом. В кодоне 208 гена APC идентифицированы изменения зародышевой линии, а сама опухоль содержала дополнительный соматический патогенный вариант в кодоне 568. Здоровая ткань печени подобных изменений не имела [21].

Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки может сочетаться с рядом наследственных синдромов. Среди них описанный выше синдром Гарднера. Синдром Туркота (глиомаполипозный синдром) — формирование множественных аденом толстой кишки в сочетании с опухолью головного мозга, которая в 80% случаев является медуллобластомой и предшествует возникновению полипов, встречаясь уже в раннем возрасте. При синдроме Пейтца–Егерса на всем протяжении желудочно-кишечного тракта регистрируют аденоматозный и гамартонный полипоз с пигментацией слизистых оболочек. Также возможны ассоциации семейного аденоматозного полипоза толстой кишки с врожденной гипертрофией пигментного эпителия сетчатки, с доброкачественными узлами в щитовидной железе и раком щитовидной железы [12]. Руководство по семейному аденоматозному полипозу (Австралия) содержит подтверждение высокого риска развития внетолстокишечных малигнизаций, включающих злокачественные новообразования двенадцатиперстной кишки, головного мозга, щитовидной железы и печени (гепатобластомы), а также возможность образования десмоидных опухолей [22].

Таким образом, клиницистам следует помнить об актуальности риска развития опухолей печени — гепатобластомы или гепатоцеллюлярного рака — у пациентов с семейным аденоматозным полипозом и их родственникам. При этом злокачественное новообразование может возникнуть раньше полипов [12]. Подобные случаи описаны и ранее. Так, например, В. L. Shneider и соавт. в 1992 г. описали множественные полипы толстой кишки у пациента в возрасте 8 лет после перенесенной трансплантации печени по поводу неоперабельной гепатобластомы [23]. В 1987 г. F. P. Li и соавт. рассказали о ребенке

Рис. 2. Пациент Г., 16 лет: хронология развития болезни, ключевые события

Fig. 2. Patient G, 16 years: timeline of the disease course, key events



с диагностированной гепатобластомой, у которого в возрасте 7 лет наблюдались аденоматозные полипы толстой кишки [24]. В одной из статей сотрудников медицинского центра Техасского университета описаны случаи, схожие с описанным нами. Первый — 15-летняя девочка, у которой диагноз гепатоцеллюлярной карциномы предшествовал постановке синдрома Гарднера почти на 2 года. Второй — мальчик 9,5 лет, у которого классическая гепатоцеллюлярная карцинома была диагностирована на фоне семейного аденоматозного полипоза [25].

Примечательно, что у описанного нами ребенка уровень АФП в крови как до, так и после хирургического вмешательства оставался в пределах референсных значений. Согласно практическим рекомендациям Всемирной гастроэнтерологической организации, отрицательный результат анализа АФП не исключает наличие гепатоцеллюлярной карциномы, поскольку до 40% опухолей не продуцируют данный белок [26].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гепатоцеллюлярная карцинома представляет собой злокачественную опухоль, редко встречающуюся в педиатрической практике, а ее комбинация с семейным аденоматозным полипозом толстой кишки и вовсе насчитывает единичные случаи. В представленном клиническом наблюдении, вопреки тому что о наследственном заболевании в семье было известно за несколько лет до обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы у подростка, момент ранней диагностики как онкологического заболевания, так и полипоза толстой кишки, который носил уже тотальный характер, был упущен. В связи с этим практикующим врачам следует помнить о сочетанной патологии. Необходимо уделять более пристальное внимание данным наследственного анамнеза и своевременно проводить генетические исследования всех кровных родственников в подобных семьях.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Рак печени (гепатоцеллюлярный). Клинические рекомендации. Ассоциации онкологов России; 2019. — 56 с. [*Rak pecheni (gepatotsellyulyarnyy)*. Klinicheskiye rekomendatsii. Assotsiatsiya onkologov Rossii; 2019. 56 p. (In Russ.)] Доступно по: [https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak\\_pecheni.pdf](https://oncology-association.ru/files/new-clinical-guidelines/rak_pecheni.pdf). Ссылка активна на 06.03.2020.
2. Россина А.Л., Чуелов С.Б., Смирнов А.В. и др. Гепатоцеллюлярная карцинома у ребенка с HBV-инфекцией // *Детские инфекции*. — 2006. — № 1. — С. 77–78. [Rossina AL, Chuelov SB, Smirnov AV, et al. Hepatocellular carcinoma in a child with HBV infection. *Detskie infektsii*. 2006;1:77–78. (In Russ.)]
3. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН. *Опухоли печени*. [Rossiiskii onkologicheskii nauchnyi tsentr im. N.N. Blokhina RAMN. *Opukholi pecheni*. (In Russ.)] Доступно по: <https://www.ronc.ru/children/treatment/diseases/opukholi-pecheni>. Ссылка активна на 03.03.2020.
4. Патютко Ю.И., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е. и др. Гепатоцеллюлярный рак — стратегия лечения // *Анналы хирургии*. — 2015. — № 5. — С. 18–23. [Patyutko Yul, Polyakov AN, Kudashkin NE, et al. Hepatocellular carcinoma — the treatment strategy. *Annaly khirurgii*. 2015;5:18–23. (In Russ.)]
5. Бредер В.В., Патютко Ю.И., Перегудова М.В. и др. Сравнительный анализ современных систем стадирования гепатоцеллюлярного рака — TNM/AJCC, CUPI, CLIP и BCLC в российской онкологической практике. Опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина // *Злокачественные опухоли*. — 2016. — № 2(18). — С. 28–36. [Breder VV, Patiotko YI,

### ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От пациента получено письменное информированное добровольное согласие (от 04.03.2020 г.) на публикацию результатов описания клинического случая.

### INFORMED CONSENT

Patient has signed written voluntary informed consent (signed on 04.03.2020) on publication of the clinical case description results.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

### ORCID

**С. Я. Волгина**

<http://orcid.org/0000-0002-4147-2309>

**Р. Р. Ганиева**

<https://orcid.org/0000-0002-9272-916X>

**З. Р. Гарифуллина**

<https://orcid.org/0000-0002-8962-6326>

**Р. Г. Сайфутдинов**

<http://orcid.org/0000-0003-2839-100X>

**Э. Р. Шамсиева**

<https://orcid.org/0000-0002-4911-6755>

**Д. Т. Абдуллаева**

<https://orcid.org/0000-0001-7771-7032>

- Peregudova MV, et al. Comparative analysis of the modern staging systems of hepatocellular carcinoma — TNM/AJCC, CUPI, CLIP and BCLC from everyday clinical practice in Russia. The experience of Russian Oncological Scientific Center n.a. N.N. Blokhin. *Malignant Tumours*. 2016;2:28–36. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2016-2-28-36.
- Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е. и др. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема // *Медицинский Совет*. — 2016. — № 10. — С. 10–18. [Breder VV, Kosyrev VY, Kudashkin NE, et al. Hepatocellular carcinoma as a social and medical problem in the Russian Federation. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;10:10–18. (In Russ.)] doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-10-16.
- Бредер В.В., Лактионов К.П. Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC B — официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов // *Злокачественные опухоли*. — 2016. — № 4, спецвыпуск 1. — С. 29–35. [Breder VV, Laktionov KP. Hepatotsellyulyarnyy rak promezhutochnoy stadii. BCLC B — ofitsialnye rekomendatsii, kak strategiya bazisnogo lecheniya i tochka otscheta v otsenke effektivnosti novykh podhodov. *Malignant Tumours*. 2016;4 s1:29–35. (In Russ.)] doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s1-29-35.
- Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. *Современная тактика распознавания новообразований печени*. — М: Практическая медицина; 2015. 184 с. [Lukyanchenko AB, Medvedeva BM. *Sovremennaya taktika raspoznavaniya novoobrazovaniy pecheni*. Moscow: Prakticheskaya medicina; 2015. 184 p. (In Russ.)]

9. Казанцева М.А., Бредер В.В., Лактионов К.К. Иммуноterapia гепатоцеллюлярного рака: начало и перспективы // *Медицинский Совет*. — 2019. — № 10. — С. 15–21. [Kazantseva MA, Breder VV, Laktionov KK. Immunotherapy for hepatocellular cancer: beginning and future perspectives. *Meditsinsky Sovet*. 2019;10:15–21. (In Russ).] doi: 10.21518/2079-701X-2019-10-15-21.
10. Rajeev Kh, Sanjeev KV. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(35):3980–3999. doi: 10.3748/wjg.v24.i35.3980.
11. Reprinted from Genetics Home Referenc [Internet]. *Familial adenomatous polyposis*. [updated October 2013; cited 2020 March 3]. Available online: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/familial-adenomatous-polyposis>.
12. Казубская Т.П., Белев Н.Ф., Козлова В.М. и др. Наследственные синдромы, ассоциированные с полипами и развитием злокачественных опухолей у детей // *Онкопедиатрия*. — 2015. — Т. 2. — № 4. — С. 384–395. [Kazubskaya TP, Belev NF, Kozlova VM, et al. The Hereditary Syndromes Associated with Polyps and Development of Malignant Tumours in Children. *Onkopediatria*. 2015;2(4):384–395. (In Russ).] doi: 10.15690/onco.v2.i4.1465.
13. Рекомендации EASL–EORTC для клинической практики: лечение гепатоцеллюлярной карциномы // *Journal of Hepatology*. — 2012. — Т. 56. — С. 908–943. [EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2012;56(4):908–943. (In Russ).]
14. Музафарова Т.А., Карпухин А.В. Особенности мутаций в гене APC // *Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал*. — 2016. — № 11(33). [Muzaffarova TA, Karpuhin AV. Features of mutations in APC gene. *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektronnyy nauchnyy zhurnal*. 2016;11(33). (In Russ).] Доступно по: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/3859>. Ссылка активна на 03.03.2020.
15. Аникина М.С. Семейный аденоматозный полипоз // *Эндо-Эксперт*. — 2019. — Т. 2. — № 8. — С. 19–28. [Anikina MS. Semeynny adenomatozny polipoz. *EndoExpert*. 2019;2(8):19–28. (In Russ).]
16. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Мутации в гене APC у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки // *Генетика*. — 2017. — № 53(3). — С. 356–363. [Tsukanov AS, Pospekhova NI, Shubin VP, et al. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(3):356–363. (In Russ).] doi: 10.7868/S0016675817030134.
17. *Колопроктология*. [Koloproktologiya. (In Russ)]. Доступно по: [http://www.proctolog.ru/diseases\\_24\\_polyposis.htm](http://www.proctolog.ru/diseases_24_polyposis.htm). Ссылка активна на 03.03.2020.
18. Li M., Gerber D.A., Koruda M., O’Neil B.H. Hepatocellular Carcinoma Associated With Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: A Case Report and Review of the Literature. *Clin Colorectal Cancer*. 2012;11(1):77–81. doi: 10.1016/j.clcc.2011.05.007.
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями от 24 апреля 2019 г.). Приложение № 1. Национальный календарь профилактических прививок. [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 21 marta 2014 g. N 125n “Ob utverzhdenii natsional’nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam” (s izmeneniyami i dopolneniyami ot 24 aprelya 2019 g.). Prilozhenie № 1. Natsional’nyi kalendar’ profilakticheskikh privivok. (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/70647158/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33>. Ссылка активна на 06.08.2020.
20. Jaspersen K.W., Patel S.G., Ahnen D.J. APC-Associated Polyposis Conditions. *GeneReviews Advanced Search*. Last Update: February 2, 2017. Available online: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/#fap.Clinical\\_Characteristics](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1345/#fap.Clinical_Characteristics).
21. Su L.K., Abdalla E.K., Law C.H., et al. Biallelic inactivation of the APC gene is associated with hepatocellular carcinoma in familial adenomatous polyposis coli. *Cancer*. 2001;92(2):332–339. doi: 10.1002/1097-0142(20010715)92:2<332:AID-CNCR1327>3.0.CO;2-3.
22. Leggett B., Poplawski N., Pachter N., et al. Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer. *Familial adenomatous polyposis (FAP)*. 2017. Available online: [https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal\\_cancer/Familial\\_adenomatous\\_polyposis](https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Colorectal_cancer/Familial_adenomatous_polyposis).
23. Shneider B.L., Haque S., van Hoff J., et al. Familial adenomatous polyposis following liver transplantation for a virilizing hepatoblastoma. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1992;15(2):198–201. doi: 10.1097/00005176-199208000-00018.
24. Li F.P., Thurber W.A., Seddon J., Holmes G.E. Hepatoblastoma in families with polyposis coli. *JAMA*. 1987; 257(18): 2475–2477. doi: 10.1001/jama.1987.03390180093030.
25. Gruner B.A., DeNapoli T.S., Andrews W., et al. Hepatocellular carcinoma in children associated with Gardner syndrome or familial adenomatous polyposis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20(3):274–278. doi: 10.1097/00043426-199805000-00018.
26. Практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. *Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК): глобальная перспектива*. 2009. [Prakticheskiye rekomendatsii Vsemirnoy Gastroenterologicheskoy Organizatsii. *Gepatotsellyulyarnaya kartsinoma (GTSK): globalnaya perspektiva*. 2009. (In Russ).] Доступно по: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/hepatocellular-carcinoma-russian-2009.pdf>. Ссылка активна на 03.03.2020.