

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.11.2024
Принята к печати 29.11.2024



EDN: SOXHIW

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-144-151

Стеатогепатитный вариант гепатоцеллюлярной карциномы у ребенка (редкое клиническое наблюдение и обзор литературы)

Т.А. Шароев¹⁻³, Д.К. Нишоннов¹, И.С. Мамедов¹, С.С. Жилина^{1,4}, О.А. Перевезенцев¹, Д.А. Скобеев⁵, И.В. Золкина⁶, М.И. Ткачева⁶

¹ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

²ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

⁶ООО «Клиника новых медицинских технологий АрхиМед», Москва

Злокачественные опухоли печени (ЗОП) представляют собой редкую патологию детского возраста, занимая 1–2% в структуре всех злокачественных новообразований у детей. Среди ЗОП доминирует гепатобластома, встречающаяся у детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет в 80% наблюдений. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) чаще регистрируется у детей старшего возраста, а у подростков она превалирует над гепатобластомой. В отличие от взрослых у большинства детей этиологические факторы ГЦК не обнаружены. При обсуждении гистологической классификации (5-е издание Всемирной организации здравоохранения) обращено внимание на подтип ГЦК – стеатогепатитный вариант, который, по данным литературных источников, не встречался в детском возрасте. В работе представлено собственное клиническое наблюдение девочки 11 лет, у которой была выявлена злокачественная опухоль правой доли печени. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Диагноз установлен на основании проведенного комплексного обследования, включающего визуализирующие методы диагностики, исследование крови на опухолевые маркеры. Альфа-фетопrotein инициально был увеличен до более 8000 нг/мл. После проведенной неоадьювантной полихимиотерапии с положительным терапевтическим эффектом была выполнена операция в объеме резекции V и VI сегментов печени с опухолью. Гистологическое и иммуногистохимическое исследования выявили стеатогепатитный вариант ГЦК. Подтверждена радикальность выполненной операции (резекция R0). В литературных источниках обсуждается связь стеатогепатитного варианта ГЦК с ожирением, метаболическим синдромом. Рассматриваются варианты развития данного вида ЗОП вне связи с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени. Представленное клиническое наблюдение является первым описанием стеатогепатитного варианта ГЦК у ребенка. Несмотря на уникальность клинического случая, врачам-детским онкологам следует знать, что не только у взрослых, но и у детей может регистрироваться стеатогепатитный вариант ГЦК, который не связан с ожирением и метаболическим синдромом. Стеатогепатитная ГЦК с большей вероятностью является результатом изменений общих генов или метаболических путей внутри опухоли и идеальным подтипом для будущих генетических исследований.

Ключевые слова: детская онкология, онкохирургия, опухоли печени, стеатогепатитная гепатокарцинома, редкие опухоли, морфология, лабораторная диагностика, хромато-масс-спектрометрия

Шароев Т.А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (4): 144–151.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-144-151

Steatohepatic variant of hepatocellular carcinoma in a child (a rare clinical case report and a literature review)

T.A. Sharoev¹⁻³, D.K. Nishonov¹, I.S. Mamedov¹, S.S. Zhilina^{1,4}, O.A. Perevesentsev¹, D.A. Skobeev⁵, I.V. Zolkina⁶, M.I. Tkacheva⁶

¹The V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children of the Department of Health of Moscow, Moscow

²The M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

³The Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁵The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

⁶Clinic of Novel Medical Technologies 'ArchiMed', Moscow

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.11.2024

Accepted 29.11.2024

Malignant liver tumors are a rare type of pediatric cancer, accounting for 1–2% of all malignant neoplasms in children. Hepatoblastoma is the most common malignant liver tumor, occurring in 80% of cases in children aged 6 months to 3 years. Hepatocellular carcinoma (HCC) usually affects older children, and in adolescents it is more common than hepatoblastoma. Unlike adults, etiological factors for HCC have not been identified in most children. When discussing the histological classification (the 5th edition of the World Health Organization), special attention was drawn to one of the subtypes of HCC – the steatohepatic variant, which, according to the literature, had never been encountered in children. Here, we present a clinical case of an 11-year-old girl, who was diagnosed with malignant tumor of the right liver lobe. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The diagnosis was made based on the results of a comprehensive diagnostic evaluation, including imaging studies and blood testing for tumor markers. The initial alpha-fetoprotein level was increased to more than 8000 ng/mL. After successful neoadjuvant multi-agent chemotherapy, the patient underwent surgery involving the resection of hepatic segments V and VI containing the tumor. Histological examination and immunohistochemistry revealed the steatohepatic variant of HCC. The radicality of the surgery (R0 resection) was confirmed. In some published studies, an association of steatohepatic HCC (SH-HCC) with obesity and metabolic syndrome is discussed. In others, however, it is suggested that there may be no connection between the development of SH-HCC and obesity or non-alcoholic fatty liver disease. This clinical case report is the first description of SH-HCC in a child. Despite the uniqueness of this case, pediatric oncologists should be aware that the steatohepatic variant of HCC not associated with obesity or metabolic syndrome can also occur in children. SH-HCC is more likely to result from alterations of common genes or metabolic pathways within the tumor and is an ideal subtype for future genetic studies.

Key words: *pediatric oncology, cancer surgery, liver tumors, steatohepatic hepatocarcinoma, rare tumors, morphology, laboratory diagnosis, liquid chromatography/mass spectrometry*

Sharoev T.A. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (4): 144–51.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-4-144-151

Злокачественные опухоли печени (ЗОП) представляют собой редкую патологию детского возраста. По данным мировой литературы, ЗОП составляют 1–2% в структуре всех злокачественных новообразований у детей, включая гемобластозы и опухоли центральной нервной системы [1–3].

Среди ЗОП у детей доминирует гепатобластома, которая чаще всего регистрируется у пациентов с 6-месячного возраста и до 3 лет, составляя до 80% первичных ЗОП. Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) встречается в детском возрасте значительно реже. Между тем, у детей старшего возраста отмечается рост заболеваемости ГЦК, которая у подростков превалирует над гепатобластомой [4, 5].

В отличие от взрослых у большинства детей или подростков этиологические факторы ГЦК не обнаружены. В детской возрастной группе различают две подгруппы ГЦК: первая – на фоне цирроза или основного метаболического, инфекционного или сосудистого заболевания печени, вторая – спорадическая ГЦК без предшествующего заболевания печени. Тирозинемия и перинатально приобретенный вирус гепатита В (HBV) являются двумя основными факторами риска. Так, в районах с высокой распространенностью HBV пожизненный риск развития ГЦК у хронических носителей HBV оценивается в 10–25% [6–8].

Рост уровня ожирения и связанное с ожирением перепрограммирование липидного обмена гепатоцитов увеличивают распространенность богатой липидами ГЦК у молодых людей. Большинство случаев рака печени у детей возникает в здоровом органе за некоторыми исключениями, такими как прогрессирующий семейный внутривнутрипеченочный холестаза, наследственная тирозинемия, дефицит альфа-1-антитрипсина и генетический гемохроматоз. За последнее десятилетие, несмотря на то, что мультидисциплинарные методы лечения, включая хирургическую резекцию и химиотерапию, значительно улучшили результаты терапии пациентов с точки

зрения снижения частоты рецидивов и увеличения общей выживаемости у детей с неоперабельным раком печени, 5-летняя выживаемость по-прежнему составляет менее 20% [8].

Прогноз при ГЦК у детей значительно уступает таковому при гепатобластоме. Пятилетняя выживаемость без осложнений при ГЦК составляет менее 30%, тогда как выживаемость при гепатобластоме – более 80% [2].

Основным методом лечения ГЦК у детей является хирургическое вмешательство: резекции печени различного объема или трансплантация печени.

Химиотерапия также применяется при лечении ГЦК в качестве неoadъювантной или адъювантной терапии.

Международные группы провели испытания при ГЦК у детей с использованием схемы химиотерапии на основе цисплатина и доксорубина (PLADO), как при гепатобластоме, но эффективность их ограничена. Мультикиназный ингибитор сорафениб, получивший положительные результаты у взрослых и в пилотном исследовании у детей, в настоящее время тестируется в сочетании с химиотерапией в рамках клинического исследования РНИТТ III фазы. В некоторых исследованиях изучались генетические профили пациентов в целях выявления биологических признаков, определяющих агрессивность ГЦК у детей. Пути, участвующие в росте и дифференцировке, нарушены, и, как показано при HBV и ГЦК у взрослых, также выявляется важная роль пути Wnt/CTNBN1 в патогенезе ГЦК у детей. Расширенный молекулярный анализ образцов опухоли может дать информацию о путях, являющихся возможными мишенями биологических и иммунотерапевтических средств, открывая новые фармакологические возможности для лечения детской ГЦК [2].

Важным моментом в определении стратегии лечения ЗОП у взрослых и детей является использование клинико-морфологических классификаций. Все большее внимание сегодня заслуживают моле-

Correspondence:

Timur A. Sharoev,
Head of the Scientific Department
at the V.F. Voyno-Yasenetsky Scientific
and Practical Center of Specialized Medical
Care for Children; Professor
at the L.A. Durnov Department of Pediatric
Oncology of the Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education
of Ministry of Healthcare of the Russian
Federation; Professor at the Department
of Pediatrics of the Postgraduate Training
Faculty of the M.F. Vladimirov Moscow
Regional Research and Clinical
Institute (MONIKI)
Address: 38 Aviatorov St.,
119620 Moscow, Russia
E-mail: timuronco@mail.ru

кулярно-генетические исследования, роль которых в определении лечебной тактики у больного трудно переоценить. В своей клинической практике мы используем классификацию Всемирной организации здравоохранения (5-е издание, 2019 г.), в которой новые изменения изложены в полной мере и охватывают все этапы возникновения, формирования и развития ГЦК, а также главные морфогенетические особенности опухоли [9, 10].

Сопоставление данной классификации с предыдущей (2010 г.) [11] выявило ряд существенных отличий – исключена недифференцированная карцинома, определены следующие подтипы: стеатогепатитный, макротрабекулярный, массивный, хромофобный, богатый нейтрофилами, богатый лимфоцитами [10].

Представленные подтипы ГЦК встречаются у взрослых пациентов. Это касается и стеатогепатитного варианта ГЦК (SH-ГЦК), описания которого у детей нам не удалось найти в литературных источниках.

В связи с этим клиническое наблюдение за пациенткой с установленным диагнозом SH-ГЦК представляет безусловный интерес. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка В., 11 лет (дата рождения 12.05.2012), проживающая в Московской области, в мае 2023 г. пожаловалась на боли в животе, тошноты и рвоты не было. Отмечен подъем температуры до субфебрильных цифр. В связи с постепенным нарастанием болевого синдрома ребенок был госпитализирован в одну из московских больниц с подозрением на острый аппендицит. По данным проведенного обследования (ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ) органов живота) диагноз острой хирургической патологии был исключен. По данным визуализирующих методов обследования обнаружено опухолевидное образование в области правой доли печени; 5 июля 2023 г. пациентка переведена для обследования и специального лечения в ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ».

Состояние девочки при поступлении оценено как объективно тяжелое по основному заболеванию. Самочувствие было удовлетворительным. Ребенок нормостеник. Вес девочки соответствует физиологическому возрасту. В семье пациентки родители нормального телосложения. Признаков ожирения у членов семьи не отмечено. В анамнезе инфекционных и других заболеваний печени не выявлено.

Проведены необходимые визуализирующие методы исследования печени.

При ультразвуковом исследовании печени в правой доле в проекции V сегмента определяется многоузловое образование с четкими неровными контурами, неоднородной структуры. Размеры новообразования 61 × 37 × 42 мм. При доплерографии определяется интранодулярный кровоток венозного и артериального типов. Образование несколько компримирует фрагмент нижней полой вены. Кровоток в нижней полой вене достаточный.

По нижнему контуру новообразования визуализируется гиперэхогенное включение (кальцинат) диаметром около 13 мм с выраженным акустическим усилением.

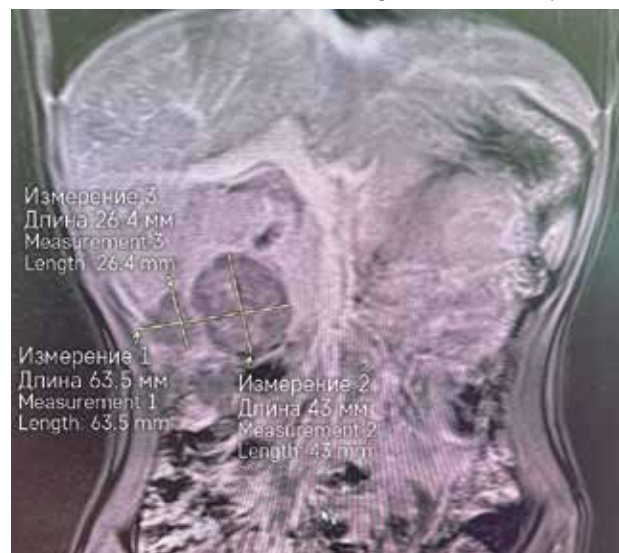
При КТ-исследовании в области V и VI сегментов печени определяется гиподенсивное новообразование мягкотканной плотности, с четкими неровными контурами, неправильной формы, общими размерами 63,5 × 43 × 26,4 мм, плотностью на нативных срезах –7+42 HU, неоднородно накапливающее контрастное вещество до +50+120 HU. Структура новообразования неоднородная за счет наличия кальцината размерами 11 × 9 × 6 мм. Нижняя полая вена на отдельном участке сдавлена опухолью.

Заключение: опухоль правой доли печени, V и VI сегментов (рисунок 1).

Исследование крови на опухолевые маркеры: эмбриональный альфа-фетопротеин (АФП) увеличен до 8053 нг/мл.

Рисунок 1
КТ с контрастным усилением пациентки В. В области правой доли (V и VI сегменты) печени определяется новообразование мягкотканной плотности, с четкими неровными контурами, неправильной формы, общими размерами 63,5 × 43 × 26,4 мм, неоднородно накапливающее контрастное вещество

Figure 1
Contrast-enhanced computed tomography in the patient B. In the right hepatic lobe (segments V and VI), there is soft-tissue neoplasm of irregular shape with sharp uneven contour, 63,5 × 43 × 26,4 mm in size, with heterogeneous contrast uptake



На основании вышеизложенного у ребенка был установлен клинический диагноз: опухоль правой доли печени (гепатобластома? гепатоцеллюлярный рак?) с поражением V–VI сегментов, Pretext II.

После проведенного консилиума врачей, учитывая установленный диагноз, местную распространенность опухолевого процесса, высокие показатели АФП (более 8000 нг/мл), в целях снижения биологической активности опухолевого процесса было решено провести неoadъювантную полихимиотерапию (ПХТ) по протоколу лечения гепатобластомы группы стандартного риска.

Проведено 2 курса ПХТ препаратом цисплатин согласно протоколу лечения. Противоопухолевую ПХТ пациентка перенесла удовлетворительно.

При контрольной КТ зарегистрировано незначительное уменьшение размеров первичной опухоли печени. Уровень АФП снизился до 970 нг/мл.

Учитывая результаты проведенной неoadъювантной ПХТ, решено провести хирургический этап лечения – операцию в объеме резекции V и VI сегментов печени.

11 июля 2023 г. выполнена правосторонняя подреберная лапаротомия с частичным переходом на область левого подреберья, резекция V и VI сегментов печени.

По вскрытии брюшной полости выпота нет. При ревизии патологии со стороны органов живота не выявлено. В правой доле печени на границе V и VI сегментов имеется опухоль размерами до 6 см в диаметре, довольно плотной консистенции, серо-желтого цвета, распространяющаяся в толщу печени (рисунки 2).

Опухоль признана операбельной. Желчный пузырь в опухолевый процесс не вовлечен. Учитывая отсутствие признаков опухолевой инвазии, желчный пузырь решено сохранить. После проведения ультразвукового контроля электроиглой намечены границы резекции печени (рисунки 3).

Методом электрохирургии и с использованием водоструйного диссектора произведена атипичная резекция пораженной части печени в едином блоке с опухолью. Сосуды печени в зависимости от диаметра обрабатывались биполярным пинцетом или коагулятором Vi-Clamp и пересекались. На рисунке 4 представлены этапы операции: вид резецированной ткани печени со стороны диафрагмальной (рисунки 4А) и висцеральной (рисунки 4Б) поверхностей.

Раневая поверхность печени обработана методом аргоноплазменной коагуляции и закрыта гемостатическими пластинами. Вид печени после резекции представлен на рисунке 5.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

Рисунок 2

На висцеральной поверхности правой доли печени на границе V и VI сегментов определяется опухоль плотной консистенции, с четкими границами, неровной, узловой поверхностью, располагающейся в непосредственной близости от желчного пузыря

Figure 2

On the visceral surface of the right hepatic lobe, at the border between segments V and VI, there is a dense tumor with sharp contour and uneven nodular surface, immediately adjacent to the gallbladder

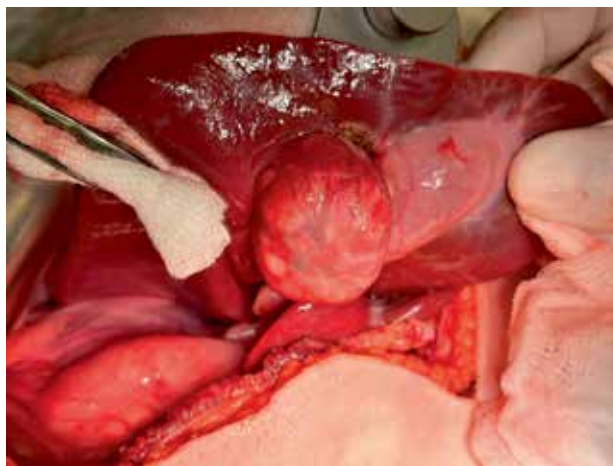
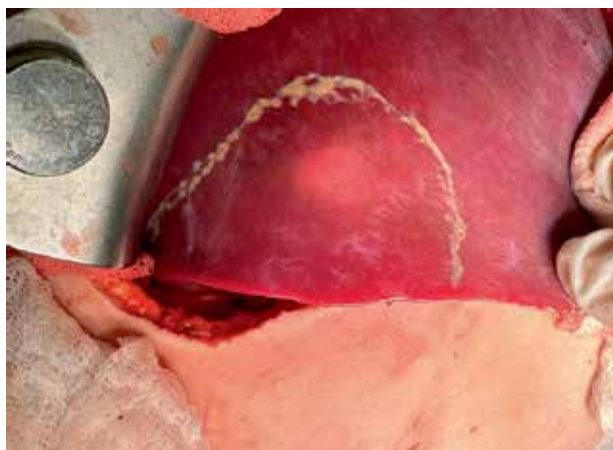


Рисунок 3

На диафрагмальной поверхности печени после ультразвукового контроля электроиглой намечены границы резекции

Figure 3

Using an electric needle under ultrasound guidance, resection margins were marked on the diaphragmatic surface of the liver



На основании данных морфологического анализа и проведенного референса морфологической диагностики в двух федеральных медицинских центрах был установлен диагноз: SH-ГЦК.

Результаты гистологического и иммуногистохимического исследований опухоли (операционный материал)

Микроскопическое описание опухоли: в исследуемом материале ткань печени с ростом неопластической ткани, состоящей из полиморфных клеток с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, одним и несколькими ядрами по типу

Рисунок 4
Вид печени во время резекции со стороны диафрагмальной (А) и висцеральной (Б) поверхностей

Figure 4
The liver during resection as viewed from the diaphragmatic (A) and visceral (B) surfaces

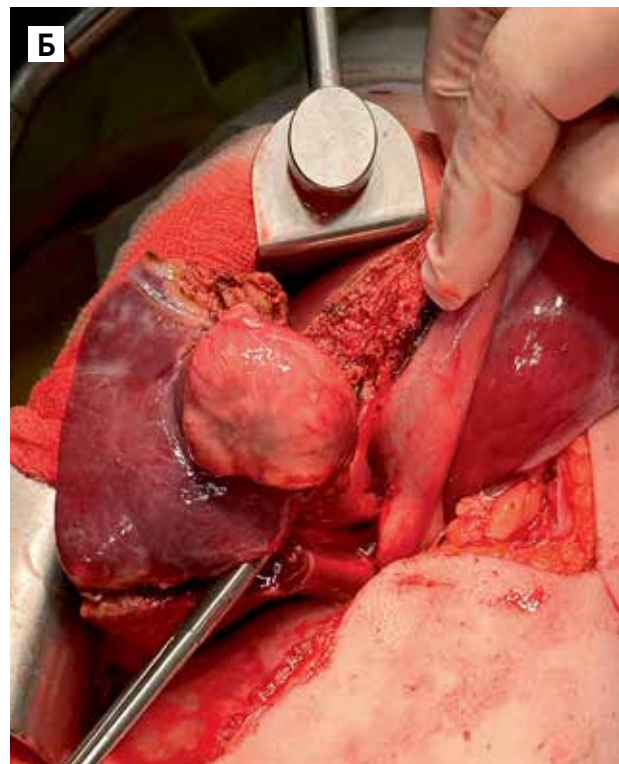
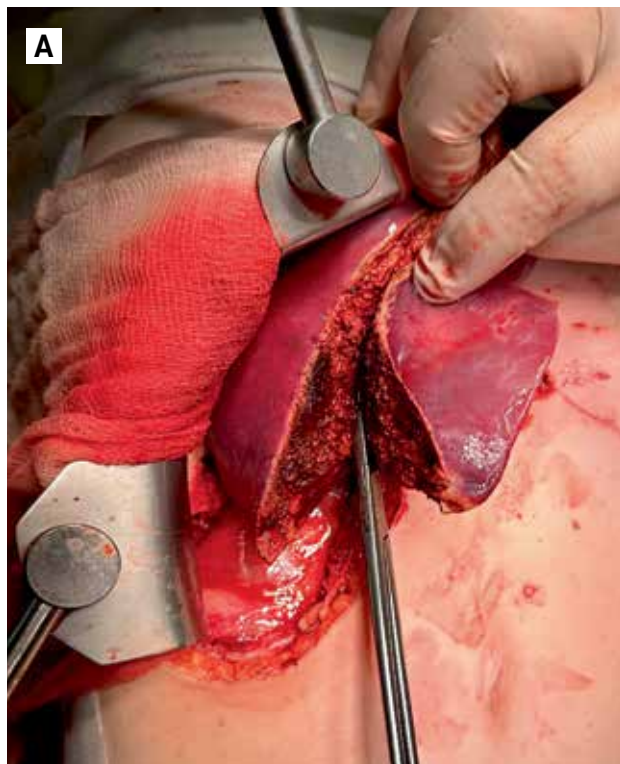


Рисунок 5
Внешний вид печени после резекции. Раневая поверхность обработана аргоноплазменной коагуляцией

Figure 5
The liver after resection. The cut surface was coagulated with argon plasma.

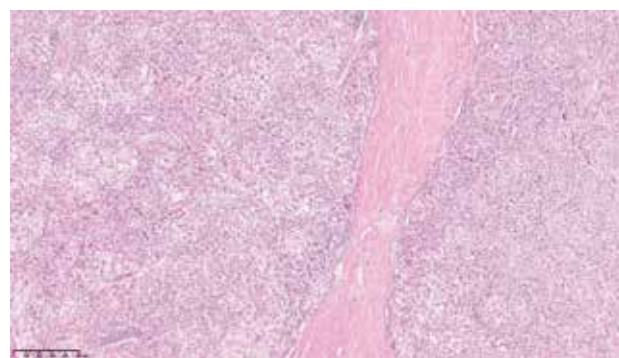


симплов и небольшим ободком амфифильной цитоплазмы. Другая порция клеточного субстрата представлена клетками среднего размера с оптически пустой цитоплазмой. По ходу септ отмечаются фокусы лимфогистиоцитарной инфильтрации и немногочисленные петрификаты (рисунок 6). Края резекции в пределах здоровых тканей (резекция R0).

Заключение: SH-ГЦК.

Рисунок 6
Микроскопическая картина SH-ГЦК. Окраска гематоксилином и эозином, × 5

Figure 6
The microscopic appearance of the steatohepatic hepatocellular carcinoma. Hematoxylin & eosin staining, × 5



При иммуногистохимическом исследовании клетки опухоли позитивны в реакциях с антителами к HSA, Glypican-3 (рисунок 7А), Glutamine synthetase (рисунок 7Б), САМ 5.2, фокально GS и CK8/18 (рисунок 7В).

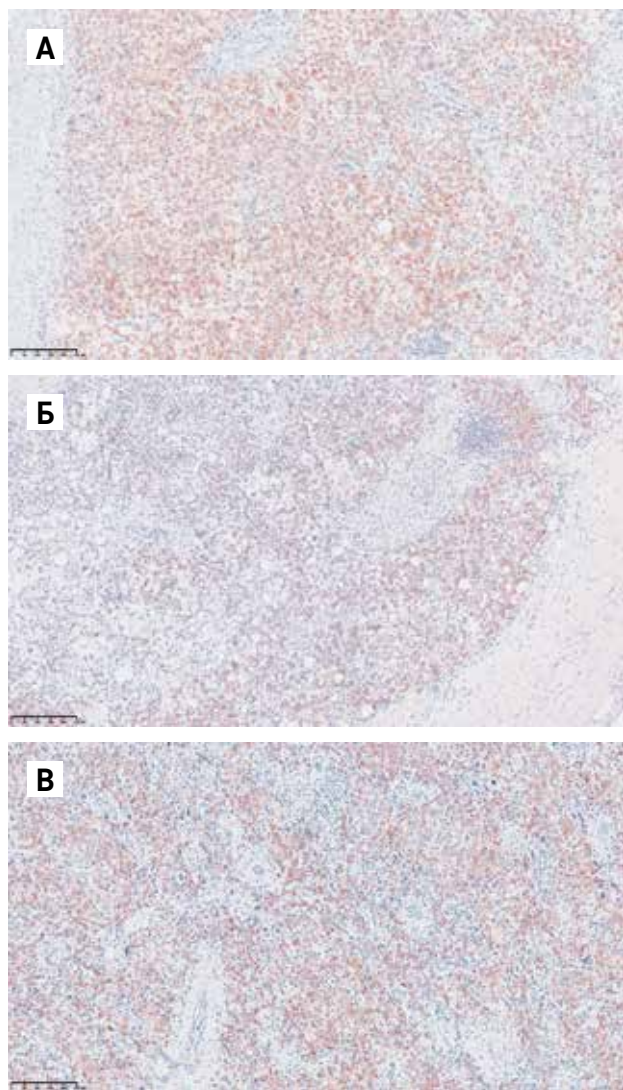
После обсуждения пациентки на консилиуме врачей – детских онкологов, онкохирургов, лучевых и лабораторных диагностов, морфологов, принимая во внимание нормализацию показателей онкомаркеров, отсутствие данных за рецидив заболевания, решено противоопухолевое лечение считать завершенным. Динамическое наблюдение за ребенком будет продолжено.

Рисунок 7

Иммуногистохимическое исследование: клетки опухоли позитивны в реакциях с антителами к HSA, Glypican-3 (A), Glutamine synthetase (Б), CAM 5.2, фокально GS и CK8/18 (B), × 10

Figure 7

Immunohistochemistry: tumor cells are positive for HSA, Glypican-3 (A), Glutamine synthetase (Б), CAM 5.2, and focally positive for GS and CK8/18 (B), × 10



К моменту написания данной статьи признаков рецидива опухоли у пациентки нет. Показатели уровня АФП в пределах нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Что же явилось предпосылками для возникновения злокачественной опухоли – SH-ГЦК – у нашей 11-летней пациентки: ожирение и сопутствующий этому метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), результат генетических изменений общих генов или метаболических путей внутри опухоли?

В литературных источниках сообщается, что множественные хронические заболевания печени могут быть связаны с развитием ГЦК, включая

инфекцию, вызванную вирусом гепатита С, HBV, алкогольную болезнь печени и НАЖБП, а также ряд заболеваний с генетической этиологией (тирозиныemia 1-го типа, гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина) [12–15].

Представлены множественные механизмы, лежащие в основе гепатоканцерогенеза, обусловленного ожирением, включая повышенный уровень провоспалительных цитокинов, нарушение регуляции адипокинов, окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, а также изменения в микробиоте кишечника [16].

НАЖБП – известный фактор риска развития ГЦК – стала наиболее распространенным заболеванием печени в западных странах. SH-ГЦК обычно проявляется у пациентов с метаболическими факторами риска и цирротической или нецирротической НАЖБП и имеет многие гистологические особенности, обнаруженные при неалкогольном стеатогепатите. Учитывая их сходные морфологические особенности, отличить SH-ГЦК от фонового ожирения печени может стать диагностической проблемой. Иммуногистохимические исследования для характеристики и помощи в постановке диагноза относительно ограничены. Является ли стеатотический фенотип SH-ГЦК результатом адаптивного ответа опухоли на среду, богатую жирными кислотами, или результатом независимого патогенного пути, еще предстоит выяснить [17].

М.М. Yeh и соавт. провели исследование, целью которого было выявить связь между развитием SH-ГЦК и метаболическим синдромом [18]. Авторы попытались выяснить, верно ли это для всех случаев SH-ГЦК или ее морфология в некоторых случаях отражает генетические изменения, присущие самой ГЦК, в отличие от широкого тканевого ответа печени на метаболический синдром. Были идентифицированы и исследованы 12 случаев SH-ГЦК у лиц без метаболического синдрома. В подгруппе был проведен анализ геномных микрочипов. Результаты выполненного исследования показали, что при ГЦК также может развиваться стеатогепатическая морфология вне рамок жировой болезни печени или метаболического синдрома. Такая SH-ГЦК с большей вероятностью является результатом генетических изменений общих генов или метаболических путей внутри опухоли и идеальным подтипом для будущих генетических исследований. В связи с этим потенциальные генетические изменения включают потерю 9q12–q31.1 [18].

Лабораторные исследования

В целях исключения метаболического синдрома ребенку были выполнены исследования крови и мочи на определение органических кислот, липидов.

Анализ проводился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием с использованием масс-спектрометра SciexQTRAP 5500 в сочетании с высокоэффективным жидкостным хроматографом Waters.

Количественное определение органических кислот в моче проводилось в 2 этапа. Пробоподготовка мочи для анализа кетокислот включала в себя разведение и последующую дериватизацию метил-гидроксиаламином гидрохлоридом или фенилгидразином. Для анализа остальных кислот проводилось только разведение мочи до необходимой концентрации.

Уровень омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в эритроцитах крови оценивался методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Для анализа была взята периферическая кровь из вены в количестве 3 мл в сиреневую пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Для анализа использовались предварительно выделенные эритроциты и проводилась дериватизация жирных кислот до метиловых эфиров. Затем образец экстрагировался гексаном и упаривался в токе азота. Растворенный гептаном сухой остаток, содержащий метиловые эфиры жирных кислот, анализировался с помощью газового tandemного хромато-масс-спектрометра ShimadzuTQ8050. Исследования проведены после хирургического этапа лечения.

Пациентке был проведен двукратный хроматографический анализ органических кислот в моче после успешно проведенной операции с интервалом в 1 мес. Первый результат показал незначительное повышение 2-кетоглутаровой кислоты (52,0 ммоль/моль креатинина, референсные значения 3,0–35,5 ммоль/моль), 3-метил-2-оксовалериановой кислоты (1,66 ммоль/моль креатинина, референсные значения 0,00–1,50 ммоль/моль) и себациновой кислоты (0,24 ммоль/моль креатинина, норма < 0,22 ммоль/моль). Концентрация остальных органических кислот была в пределах референсных значений. Во втором результате обнаружилось повышение только 2-кетоглутаровой кислоты (48,8 ммоль/моль креатинина), остальные показатели были в пределах нормальных значений.

Результаты хроматографического анализа омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в эритро-

цитах крови показали повышение индекса отношения арахидоновой к эйкозапентаеновой кислоте (59,9, нормальные значения 4,0–50,0), остальные параметры были в пределах нормы.

Таким образом, специфических метаболических нарушений у пациентки не выявлено, что может говорить о том, что она находится в стадии ремиссии. Анализ же липидного профиля эритроцитарной мембраны показывает незначительное увеличение индекса отношения арахидоновой к эйкозапентаеновой кислоте, что также исключает нарушения метаболизма жирных кислот, но может указывать на наличие воспалительных реакций.

В целом данные анализы показывают, что у пациентки не выявляются признаки метаболического синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение является первым описанием SH-ГЦК у ребенка. Несмотря на уникальность клинического случая, врачам-детским онкологам следует знать, что не только у взрослых, но и у детей может регистрироваться SH-ГЦК, который не связан с ожирением и метаболическим синдромом. Это положение заставляет предположить, что при ГЦК также может развиваться стеатогепатическая морфология вне рамок жировой болезни печени или метаболического синдрома. В данном клиническом случае SH-ГЦК может быть ассоциирован с еще неизученными генетическими вариантами, ассоциированными с маркерами воспаления (воспалительные цитокины) и маркерами окислительного стресса.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sharoev T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-3068>

Mamedov I.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0783-2873>

Zhilina S.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2400-0748>

Perevesentsev O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7070-3209>

Skobeev D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

Zolkina I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2117-386X>

Tkacheva M.I. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6062-9064>

Литература / References

1. Kelly D., Sharif K., Brown R.M., Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis* 2015; 19 (2): 433–47. DOI: 10.1016/j.cld.2015.01.010
2. Digiacomo G., Pia Serra R., Turrini E., Tiri A., Cavazzoni A., Alfieri R., Bertolini P. State of the art and perspectives in pediatric hepatocellular carcinoma. *Rev Biochem Pharmacol* 2023; 207: 115373. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.115373
3. Ахаладзе Д.Г., Рабаев Г.С. Гепатоцеллюлярный рак у детей – основные отличия от взрослых паци-

- ентов. *Анналы хирургической гепатологии* 2020; 25 (4): 85–94. DOI: 10.16931/1995-5464.2020485-94 [Akhaladze D.G., Rabaev G.S. Pediatric hepatocellular carcinoma – the main differences from adult patients. *Annals of HPB surgery* 2020; 25 (4): 85–94. (In Russ.)].
4. Czauderna P., Mackinlay G., Perilongo G., Brown J., Shafford E., Aronson D., et al. Liver Tumors Study Group of the International Society of Pediatric Oncology. Hepatocellular carcinoma in children: results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology group. *J Clin Oncol* 2002; 20 (12): 2798–804. DOI: 10.1200/JCO.2002.06.102
 5. Litten J.B., Tomlinson G.E. Liver tumors in children. *Oncologist* 2008; 13 (7): 812–20. DOI: 10.1634/theoncologist.2008-0011
 6. Aronson D.C., Meyers R.L. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg* 2016; 25 (5): 265–75. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.002
 7. Khanna R., Verma S.K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (35): 3980–99. DOI: 10.3748/wjg.v24.i35.3980
 8. Sergi C.M. Carcinoma of the Liver in Children and Adolescents. In: *Liver Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 Apr 6. Chapter 1. DOI: 10.36255/exonpublications.livercancer.2021.ch1
 9. WHO Classification of Tumors Editorial Board. *Digestive system tumors*. 5th ed. Lyon: IARC; 2019.
 10. Непомнящая Е.М., Шапошников А.В., Юрьева Е.А. Гепатоцеллюлярная карцинома – новые положения классификации ВОЗ 2019, 5-е издание. *Архив патологии* 2020; 82 (6): 36–40 DOI: 10.17116/patol20208206136 [Nepomnyashchaya E.M., Shaposhnikov A.V., Yurieva E.A. Hepatocellular carcinoma: new provisions of the WHO classification, 5th edition, 2019. *Russian Journal of Archive of Pathology* 2020; 82 (6): 36–40. (In Russ.)].
 11. WHO Classification of the Digestive System Tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2010.
 12. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67 (1): 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
 13. Ларшина Е.А., Милованова Н.В., Каменец Е.А. Недостаточность альфа-1-антитрипсина: диагностика и лечение (обзор литературы). *Медицинская генетика* 2021; 20 (1): 12–24. DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.12-24 [Larshina E.A., Milovanova N.V., Kamenets E.A. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment (literature review). *Medical Genetics* 2021; 20 (1): 12–24. (In Russ.)].
 14. Винокурова Л.Н., Шадрина В.В., Фурман Е.Г., Черемных Л.И., Прозументик В.Р. Тирозинемия IB типа с поражением печени и почек у 5-летнего ребенка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018; 156 (8): 140–5. [Vinokurova L.N., Shadrina V.V., Furman E.G., Cheremnyh L.I., Prozumentik V.R. Tyrosinemia type B liver and kidney have a 5-year-old child. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2018; 156 (8): 140–5. (In Russ.)].
 15. Некрасова Т.П., Берестова А.В. Значение биопсии печени в диагностике наследственного гемохроматоза. *Архив патологии* 2019; 81 (1): 35–9. DOI: 10.17116/patol20198101135 [Nekrasova T.P., Berestova A.V. Value of liver biopsy in the diagnosis of hereditary hemochromatosis. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2019; 81 (1): 35–9. (In Russ.)].
 16. Fujiwara N., Nakagawa H., Enooku K., Kudo Y., Hayata Y., Nakatsuka T., et al. CPT2 downregulation adapts HCC to lipid-rich environment and promotes carcinogenesis via acylcarnitine accumulation in obesity. *Gut* 2018; 67 (8): 1493–504.
 17. Morgan Olofson A., Gonzalo D.H., Changa M., Liua X. Steatohepatic Variant of Hepatocellular Carcinoma: A Focused Review. *Gastroenterol Res* 2018; 11 (6): 391–6. DOI: 10.14740/gr1110
 18. Yeh M.M., Liu Y., Torbenson M. Steatohepatic variant of hepatocellular carcinoma in the absence of metabolic syndrome or background steatosis: a clinical, pathological, and genetic study. *Hum Pathol* 2015; 46 (11): 1769–75. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.07.018