

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
гастроэнтеролог
Департамента здравоохранения
города Москвы, д.м.н.

 О.В. Князев
«28» мая 2023г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы №4



ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРНЫХ И
ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Методические рекомендации № 19

Москва 2023

УДК 616.36-06
ББК 54.135.1
Д 44

Учреждение-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы».

Составители:

Винницкая Е.В. - д.м.н., заведующий отделом гепатологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Лесько К.А. – к.м.н., врач-рентгенолог рентгенологического отделения ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Сандлер Ю.Г. - к.м.н., с.н.с. центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Хомерики С.Г. - д.м.н., зав. лабораторией инновационной патоморфологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Хайменова Т.Ю. – к.м.н., заведующий отделением заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, ведущий специалист ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента»

Бацких С.Н. – к.м.н., с.н.с. центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Салиев К.Г. - м.н.с. центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, специалист ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента»

Иванов А.Н. – м.н.с. центра диагностики заболеваний печени ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Бордин Д.С. – д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Никольская К.А. –к.м.н., с.н.с. отдела патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, заведующий организационно-методического отдела по гастроэнтерологии ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента»

Рецензенты:

Ильченко Людмила Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Строжакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Гуляев Павел Владимирович – д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный врач ГБУЗ «Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением ДЗМ».

Методические рекомендации адресованы специалистам медицинских организаций, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, врачам-терапевтам, врачам общей практики, гепатологам, инфекционистам, гастроэнтерологам.

Диагностика опухолей печени в условиях стационарных и поликлинических учреждений: методические рекомендации / составители: Е.В. Винницкая, К.А. Лесько, Ю. Г. Сандлер [и др.]. – М.: ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ». 2022 – 56 с.

Данные методические рекомендации проходят в рамках научно-исследовательской работы: «Совершенствование диагностики и лечения хронических заболеваний печени на основе уточнения их этиологических факторов и патогенетических механизмов».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях

ISBN

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2023

© ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, 2023

© Коллектив авторов, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
I. ВВЕДЕНИЕ	6
II. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ	7
2.1. Лучевая диагностика опухолей печени	7
2.1.1. Ультразвуковой метод диагностики очаговых образований печени	7
2.1.2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)	7
2.1.3. Магнитно-резонансная томография (МРТ)	8
2.2. Биологические маркеры в диагностике опухолей печени	10
2.3. Морфологическая диагностика опухолей печени	11
III ЧАСТНАЯ ДИАГНОСТИКА НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ	12
3.1. Фокальная узловая гиперплазия печени	12
3.2. Гемангиома печени	17
3.3. Гепатоцеллюлярная аденома печени	22
3.4. Гепатоцеллюлярный рак печени	28
3.5. Диагностика ГЦК на фоне цирроза печени по системе LI-RADS	36
3.6. Внутривенная холангиокарцинома печени	39
3.7. Метастатическое поражение печени.....	44
3.8. Маршрутизация пациентов с подозрением на злокачественное новообразование печени.....	49
IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	48
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	51
ПРИЛОЖЕНИЕ	55

ОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АФП – альфа-фетопротеин
БМ – биологический маркер
БП – биопсия печени
ВИ – взвешенное изображение
ВХК – внутripеченочная холангиокарцинома
ГЦА – гепатоцеллюлярная аденома
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
ЗНО - злокачественное новообразование
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
МРТ – магнитно-резонансная томография
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
ОМ – опухолевый маркер
ОП – образование печени
РЧА – радиочастотная абляция
ТАЭ – транскатетерная артериальная эмболизация
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНГ – фокальная нодулярная (узловая) гиперплазия
ХЦР – холангиоцеллюлярный рак
ЦП – цирроз печени

AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
EASL – Европейская ассоциация по изучению печени
HNF-1альфа – нуклеарный фактор-1-альфа гепатоцитов
LI-RADS – Liver Imaging Reporting and Data System (классификационная шкала и стандартизированная терминология, применяемая в оценке относительного риска гепатоцеллюлярного рака)
PIVKA II – Protein Induced by Vitamin K Absence (протромбин, индуцированный отсутствием витамина К II)

I. ВВЕДЕНИЕ

Основные положения, изложенные в методических рекомендациях направлены в первую очередь на совершенствование оказания своевременной помощи пациентам со злокачественными очаговыми поражениями печени и метастатическим поражением печени.

С 1 сентября 2022 г. вступил в силу Приказ №168Н Минздрава РФ “Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми”, который определяет перечень хронических заболеваний, функциональных расстройств, иных состояний, при наличии которых устанавливается диспансерное наблюдение за взрослым населением. Приоритетным является профилактическое направление, пожизненное наблюдение пациентов, входящих в группу риска. Выделен ряд заболеваний печени, требующих диспансерного наблюдения: циррозы печени различной этиологии, гепатоцеллюлярная аденома, хронический вирусный гепатит В и (или) хронический вирусный гепатит С. Особое внимание уделяется гепатоцеллюлярному раку печени (ГЦР). Среди всех случаев рака печени на ГЦР приходится 85–90%. В мире ГЦР среди онкологических заболеваний занимает 6 место по распространённости и 2 место по смертности и количеству лет жизни.

Все это вызывает необходимость разработки методических рекомендаций по применению методов диагностики опухолей печени на различных уровнях: амбулаторном и стационарном, и определить маршрутизацию (клиентский путь) пациента с подозрением на злокачественное новообразование (ЗНО) печени согласно приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 14.01.2022 № 16 «Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы»

В рекомендациях подробно проанализированы вопросы дифференциальной диагностики опухолей печени, рассмотрены инструменты скрининга и ранней диагностики: биологические маркеры, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) печени и брюшной полости с контрастированием и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) печени и брюшной полости с контрастированием.

Рекомендации предназначены для врачей общей практики, специалистов лучевой диагностики, терапевтов, гастроэнтерологов и инфекционистов, и направлены на обеспечение наилучшей клинической помощи как можно большему количеству пациентов.

Данные методические рекомендации проходят в рамках научно-исследовательской работы: «Совершенствование диагностики и лечения хронических заболеваний печени на основе уточнения их этиологических факторов и патогенетических механизмов».

II. МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

2.1. Лучевая диагностика опухолей печени

Лучевая диагностика заболеваний печени - один из важнейших разделов абдоминальной рентгенодиагностики. Сегодня для распознавания заболеваний печени используются практически все методы лучевой диагностики.

2.1.1. Ультразвуковой метод диагностики очаговых образований печени

Ультразвуковое исследование (УЗИ) прочно занимает позицию метода «первой линии» при подозрениях на изменения в органах брюшной полости или в рамках скрининга. Метод основан на использовании феномена распространения звуковых волн ультразвуковой частоты (свыше 20 кГц), позволяет оценить размеры, форму и локализацию очагового образования печени (ОП). Использование эффекта Доплера позволяет определить характер кровотока с качественной и количественной оценкой кровотока как внутри ОП, так и в сосудах, окружающих образование. Для этого применяют цветное доплеровское картирование, импульсную и энергетическую доплерографию [8].

Преимущества УЗИ:

- высокая доступность;
- отсутствие лучевой нагрузки.

Ограничения УЗИ - прямая зависимость от качества аппаратуры и квалификации специалиста ультразвуковой диагностики [8].

Подготовка к проведению УЗИ печени:

- УЗИ печени следует проводить строго натощак;
- последний прием пищи должен быть не позднее 8-12 часов до исследования;
- для оценки портальной гипертензии при метеоризме, высоком стоянии купола диафрагмы;
- диета с исключением сырых овощей и фруктов, молочных и газообразующих продуктов, газированных и алкогольных напитков [4].

Методика контрастирования при УЗИ основана на использовании контрастного вещества, состоящего из микропузырьков, стабилизированных мембраной, которые усиливают ультразвуковой сигнал, поступающий от крови. **Особое значение** контрастирование имеет в раннем и отдаленном мониторинге терапии онкологических заболеваний.

Преимущества УЗИ с контрастированием:

- позволяет оценить сосудистую микроциркуляцию;
- дает возможность изучения в режиме реального времени [34].

2.1.2. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)

МСКТ является методом выбора в диагностике образований печени и позволяет:

- сократить время исследования;

- получать тонкие срезы на большом протяжении при однократной задержке дыхания;
- производить ретроспективное построение более толстых или тонких срезов на основе одних и тех же данных;
- осуществлять построение многоплоскостных реконструкций и улучшенных трёхмерных реформаций.

Это играет важную роль не только непосредственно в визуализации новообразования печени, но и при оценке его топографии относительно сосудов [5]. На данном этапе развития медицинской диагностической техники термины МСКТ и компьютерная томография (КТ) являются равнозначными и взаимозаменяемыми.

Подготовка к МСКТ

МСКТ для диагностики заболеваний печени, как правило, не требует специальной подготовки. Исследование проводят натощак. Последний прием пищи должен быть не позднее 3-4 часов до исследования.

Применение контрастных препаратов

МСКТ для диагностики ОП проводится исключительно с применением контрастных препаратов (йодсодержащих контрастных водорастворимых препаратов с содержанием йода 320-400 мг/мл). Введение контрастного препарата проводится только внутривенно и болюсно со скоростью не менее 3 мл/с. [5].

Преимущества МСКТ:

- доступность;
- возможность отдельно изучать артериальный и портальный кровоток;
- возможность динамического наблюдения за ходом лечения за счет стандартизации.

Ограничения МСКТ:

- лучевая нагрузка;
- для КТ не существует гепатоспецифичных контрастных веществ, поэтому невозможно получить дополнительную информацию о функциональном состоянии печени, как при МРТ;
- необходимость введения рентгеноконтрастных препаратов, имеющих побочные эффекты.

Побочные эффекты к рентгеноконтрастным препаратам подразделяются на почечные и внепочечные:

- к почечным побочным эффектам относятся – контраст-индуцированная нефропатия (тяжелые реакции встречаются менее чем в 1% случаев);
- к внепочечным – аллергические и аллергоподобные реакции [6, 11].

2.1.3. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

Использование парамагнитных контрастных веществ является ключом к качественному и полному обследованию, позволяет оценить состояние сосудистой сети доброкачественных и злокачественных опухолей [50].

Преимущества МРТ:

- благодаря высокой контрастности изображений возможно получение изображений печени при быстром сборе данных на одной задержке дыхания;
- динамические исследования позволяют получить изображения в артериальную фазу, фазу воротной вены и интерстициальную фазу – фазу равновесия;
- возможность динамического наблюдения за ходом лечения за счет стандартизации.

Абсолютные противопоказания:

- импланты из ферромагнитных материалов;
- медицинские устройства, обладающие собственным электромагнитным полем (кардиостимулятор, ушной имплант, инсулиновая помпа), кроме наиболее современных изделий, совместимых с МРТ (MRI-friendly).

Относительные противопоказания:

- полные и габаритные пациенты (большая часть аппаратов производится с ограничением по весу 120 кг и максимальным обхватом окружности тела 120 см);
- татуировки с металлическими вкраплениями на кожных покровах пациента;
- клаустрофобия.

МРТ с контрастом – противопоказания:

- беременность на всем сроке вынашивания;
- почечная недостаточность;
- наличие аллергии на препараты гадолиния.

МРТ с контрастом – преимущества:

- перфузионное и интерстициальное распространение гадолиниевого контрастного вещества в паренхиме печени позволяет получить высокую контрастность изображений;
- введение контрастных препаратов является безопасным, побочные нефротоксические эффекты встречаются крайне редко.

Гепатоспецифические контрастные препараты

Гепатоспецифические контрастные препараты обладают комбинированным внеклеточным и гепатоцеллюлярным накоплением. Наибольшее распространение получила гадолиний-этоксibenзилдиэтилентриаминпентауксусная кислота (гадоксетовая кислота, Gd-EOB-DTPA), представленная единственным препаратом – «Примовист». Этот препарат распространяется после болюсного введения и в сосудистом, и в интерстициальном пространстве. Гепатоцитами захватывается 50% дозы, которая выводится спустя 60 мин по жёлчным протокам. Максимальное усиление паренхимы отмечается примерно спустя 20 мин после инъекции, продолжаясь около 2 ч. В гепатобилиарную фазу с помощью усиленных изображений можно улучшить выявление метастазов, гепатоцеллюлярного рака и гемангиом [32, 74]. Министерством Здравоохранения Российской Федерации рекомендовано использование МРТ с гепатоспецифическим контрастным препаратом гадоксетовой кислоты для выявления раннего ГЦР (до 2,0 см) у пациентов с сопутствующим циррозом печени любой этиологии.

Рекомендуется пациентам с подозрением на ГЦР или установленным диагнозом выполнять МРТ печени с гепатоспецифическим контрастным препаратом гадоксетовой кислоты для корректного стадирования опухолевого процесса перед началом лечения

Рекомендуется пациентам с ГЦР, получающим специализированное противоопухолевое лечение или находящимся в процессе динамического наблюдения после или в процессе лечения, выполнить МРТ брюшной полости с применением гепатоспецифического контрастного препарата (гадоксетовой кислоты) для контроля эффективности лечения [4].

В настоящее время в Тарифном соглашении на оплату медицинской помощи, оказываемой по Территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2023 год, отсутствует услуга для оплаты магнитно-резонансной томографии печени и брюшной полости с контрастированием гепатоспецифическим контрастным препаратом (гадоксетовой кислоты), однако ведется подготовительная работа по внесению в расширенный список медицинских услуг.

2.2. Биологические маркеры в диагностике опухолей печени

Опухолевые маркеры (ОМ) или биомаркеры (БМ), которые рекомендуется использовать у пациентов с риском развития ГЦР, исходя из системы оценки полезности ОМ должны использоваться для определенных целей:

- для стратификации риска будущего развития ГЦК;
- для обнаружения ГЦК на ранней стадии;
- в качестве диагностического биомаркера, который может подтвердить или исключить наличие ГЦК у пациентов с клиническим подозрением на рак;
- как прогностический биомаркер исхода рака;
- в качестве биомаркера для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного ответа на лечение [72].

Наиболее известные **биомаркеры**, которые были исследованы для ранней диагностики ГЦК, включают:

- **Альфа-фетопротейн;**
- **Альфа-фетопротейн-Л3;**
- **PIVKA II** -дез-гамма-карбоксипротромбин (ДКП), также известный как протромбин, индуцированный отсутствием витамина К II.

Изучается также ряд других БМ: глипикан -3, остеопонтин, фактор роста эндотелия сосудов, циркулирующая микроРНК, а также их комбинации.

Альфа-фетопротейн (АФП) - гликопротеин (структурно сходный с альбумином), синтезируется печенью плода и желточным мешком в течение первого триместра беременности и быстро снижается после рождения, у взрослых не синтезируется и его содержание в норме не превышает 7,29 МЕ/ml.

Его специфичность *снижается* при остром и хроническом гепатите.

Повышенный уровень АФП определяет риски:

- рецидива опухоли после резекции;
- риск выбывания пациентов из листа ожидания на трансплантацию;
- выживаемость и риск рецидива опухоли после трансплантации печени;
- ответ и выживаемость на местно-регионарное лечение.

Регламентирующие документы рекомендуют стратегию наблюдения, которая заключается в УЗИ с определением АФП или без него каждые 6 месяцев у пациентов, находящихся в группе риска (уровни доказательности и степень рекомендаций IA, II A) [19, 22, 24, 69].

Форма **АФП-L3** более специфична для ГЦР, т.к. она секретируется клетками ГЦР даже на ранних стадиях опухоли (при специфичности до 92%, чувствительность - 37%, что ограничивает клинический потенциал БМ) [73].

PIVKA II (Protein Induced by Vitamin K Absence) – *протеин индуцированный дефицитом витамина К*, или *аномальный дес-гамма-карбоксилированный протромбин*, является функционально дефектным из-за невозможности связывать кальций и фосфолипиды. PIVKA II в основном вырабатывается клетками ГЦР, (чувствительность 76,7%, и специфичность - 92,2%) Однако, повышенная активность PIVKA II наблюдается у 44-47% пациентов с ГЦР с размерами <3 см [39, 64].

Комбинация БМ может предоставлять более точную информацию для диагноза и/или прогноза ГЦР [25, 44, 52].

2.3. Морфологическая диагностика опухолей печени

Первичные опухоли печени подразделяются на доброкачественные и злокачественные эпителиальные, а также неэпителиальные опухоли.

Эпителиальные опухоли встречаются значительно чаще и представлены опухолями гепатоцитарного и холангиоцитарного типа [13]. В 2019 году Всемирная организация здравоохранения приняла новую классификацию опухолей пищеварительной системы.

Опухолевая природа очагового образования печени может быть надёжно установлена только при проведении морфологического исследования материала пункционной или операционной биопсии, полученной из ткани образования. В диагностике некоторых гепатоцитарных аденом помощь могут оказать молекулярно-генетические и иммуногистохимические методы.

Морфологическая картина гепатоцитарной карциномы характеризуется большим разнообразием форм - от высокодифференцированных карцином, мало отличимых от аденомы, до низкодифференцированных опухолей с выраженной катаплазией опухолевых клеток. Злокачественные опухоли из клеток билиарного эпителия подразделяются на холангиокарциномы из клеток крупных и мелких жёлчных протоков, которые различаются по характеру течения, топографии и иммуногистохимическим свойствам [9, 13, 46, 71].

III ЧАСТНАЯ ДИАГНОСТИКА НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПЕЧЕНИ

3.1. Фокальная узловая гиперплазия печени

Фокальная узловая (нодулярная) гиперплазия печени (ФНГ) не является истинной опухолью печени. Распространенность, по данным аутопсий, составляет 0,4–3%, встречается чаще у женщин 30–40 лет (80–95%). Соотношение женщин и мужчин составляет 8–12:1. В большинстве случаев ФНГ наблюдается в виде одиночного образования, множественные узлы встречаются в 20–25% всех случаев [10, 31, 35].

Этиология неизвестна. Причиной развития ФНГ являются локальные сосудистые артериовенозные мальформации (избыточные сосуды, напрямую соединяющие артерии и вены), врожденного или приобретенного характера. Прямой «сброс» крови из артерий в вены, минуя капилляры, нарушает кровоснабжение участка печеночной ткани и приводит к гибели клеток, фиброзу, вокруг которого возникает компенсаторное разрастание печеночной ткани. В пользу сосудистого генеза свидетельствует частое сочетание ФНГ с гемангиомами печени (до 23%) и различными сосудистыми аномалиями. При ФНГ отсутствуют соматические мутации, описанные в туморогенезе опухолевых поражений, однако определяются гены, участвующие в сосудистом ремоделировании [76].

Долгое время поддерживалась гипотеза о том, что оральные контрацептивы являются причиной заболевания. В настоящее время не установлено влияния беременности и приема оральных контрацептивов на развитие или прогрессирование ФНГ [23].

Клиническая картина

В 90% случаев заболевание протекает бессимптомно, ФНГ не озлокачивается. У подавляющего числа пациентов новообразование остается стабильным, а осложнения регистрируются крайне редко.

Лучевая диагностика ФНГ печени имеет ключевое значение в дифференциальной диагностике, в первую очередь, с аденомой печени и ГЦК [42]. У около 20% пациентов с ФНГ определяются множественные образования печени, из которых 23% – гемангиомы [63].

Ультразвуковая диагностика ФНГ

ФНГ могут иметь разную эхогенность и часто сложно отличимы с помощью УЗИ (рис. 1).

- ФНГ чаще всего имеет повышенную эхогенность с гипоехогенным центральным рубцом.
- Могут встречаться ФНГ, изоэхогенные окружающей паренхиме печени.
- При доплерографии центральный рубец не имеет кровеносных сосудов, но сама ФНГ васкуляризирована (рис. 2).

Иногда ФНГ определяется только за счет визуализации псевдокапсулы, что обусловлено компрессией окружающих печень тканей или сосудов. Как правило, при цветовом доплеровском картировании центральные артерии имеют вид колеса со спицами.

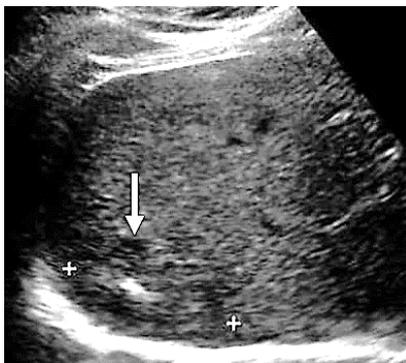


Рисунок 1. Сонограмма ФНГ в В-режиме. Типичная УЗ-картина ФНГ



Рисунок 2. Сонограмма ФНГ в режиме доплерографии. Определяются немногочисленные сосуды, проходящие через ФНГ

Однако, классическая УЗ-картина встречается только у 20% пациентов, что обуславливает необходимость применения дополнительных методов диагностики [27].

Мультиспиральная компьютерная томография

Мультифазное МСКТ с внутривенным контрастированием является основным методом диагностики ФНГ (рис. 3)

- В нативную фазу ФНГ представляет собой гипо- или изоденсное образование.
- У пациентов со стеатозом печени ФНГ может выглядеть гиперденсной относительно паренхимы печени.
- В 60% наблюдений крупных (>3 см) ФНГ гиподенсный центральный рубец хорошо виден даже на нативных изображениях.
- Кальцинаты, скопления жира и зоны некроза не характерны для ФНГ, что является удобным дифференциально-диагностическим признаком. Затруднения возникают при атипичных ФНГ, в которых данные изменения могут встречаться.
- ФНГ активно накапливает контрастный препарат в артериальную фазу за исключением центрального рубца, который остается гиподенсным.

- Иногда заметны расширенные питающие артерии, визуализирующиеся как естественное продолжение артерий печени, а не новообразованные сосуды.
- В вензную фазу ФНГ становится изо- или гиподенсной по сравнению с паренхимой печени, накопившей контрастный препарат. В связи с этим небольшие ФНГ могут быть трудно дифференцируемыми на фоне паренхимы печени.
- В отсроченную фазу центральный рубец может накопить контрастный препарат за счет его фиксации в фиброзной ткани рубца [5].

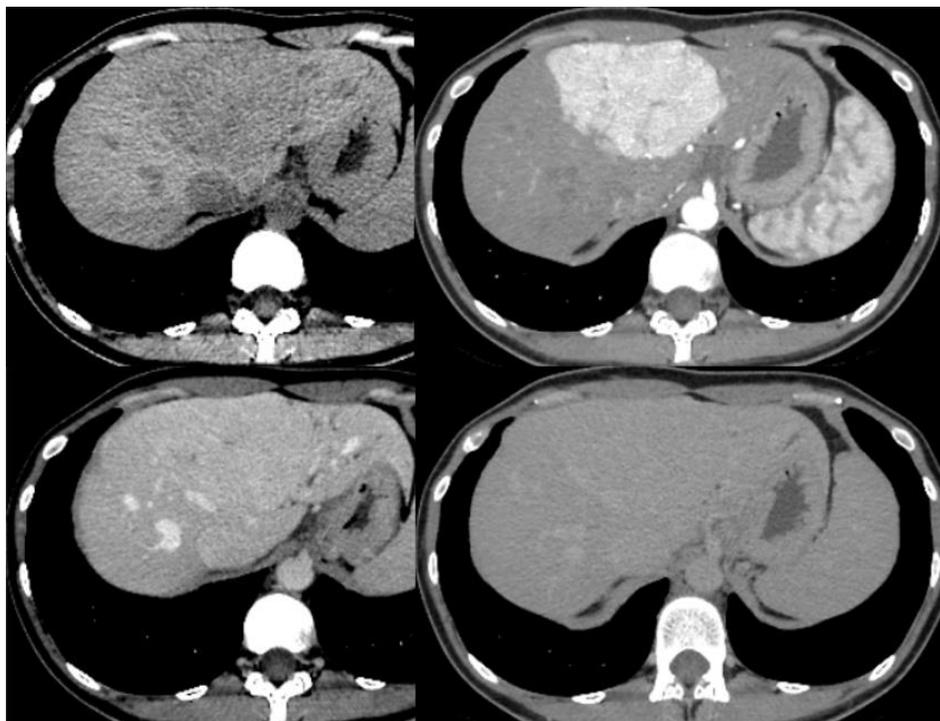


Рисунок 3. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования ФНГ

Магнитно-резонансная томография

МРТ обладает специфичностью в диагностике ФНГ – 98%, и чувствительностью – 70% (рис. 4) [28].

- На T1-ВИ ФНГ представлена изо- или гипointенсивным образованием, центральный рубец сохраняет пониженную интенсивность.
- На T2-ВИ ФНГ изо- или несколько гиперинтенсивная, а рубец становится гиперинтенсивным.
- При внутривенном контрастировании с использованием стандартных парамагнетических препаратов динамика накопления идентична таковой при КТ, но в позднюю отсроченную фазу рубец задерживает контрастный препарат.

При использовании гепатоспецифического контрастного препарата наблюдается длительная задержка его в аномальных желчных протоках ФНГ, это позволяет применять гепатоспецифические контрастные препараты для дифференциальной диагностики ФНГ с атипичной диагностической картиной, например, без выраженного центрального рубца, при наличии псевдокапсулы или липидных включений [52].

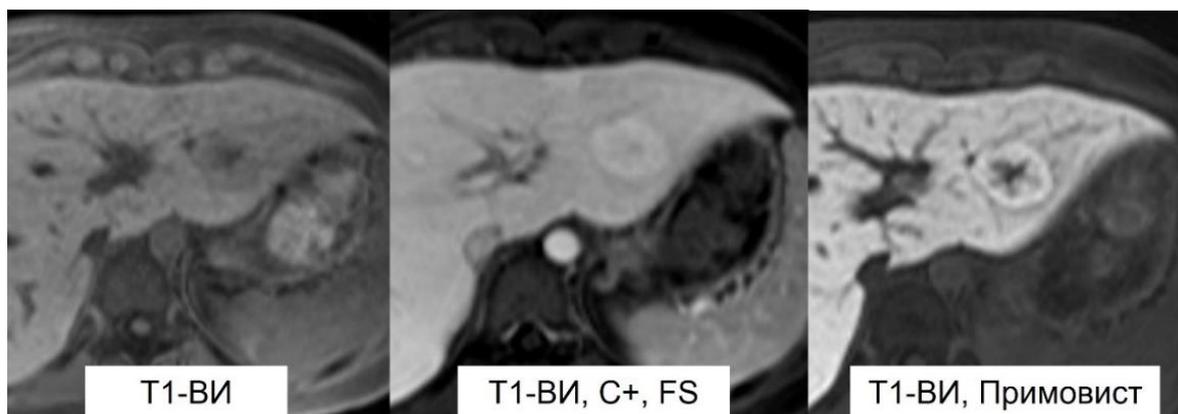


Рисунок 4. МРТ в аксиальной плоскости – бесконтрастное T1-ВИ, T1-ВИ с жироподавлением и внутривенным контрастированием стандартным парамагнитным контрастным препаратом, T1-ВИ с внутривенным контрастированием гепатоспецифическим контрастным препаратом (слева направо)

Морфологическое исследование

Макроскопически ФНГ - это объемное образование, состоящее из неизменных гепатоцитов вокруг центральной зоны фиброза в виде звездчатого рубца (рис. 5).



Рисунок 5. Фокальная нодулярная гиперплазия печени. Макроскопическая картина удалённого образования. Бугристый дольчатый фрагмент ткани печени с центрально расположенным соединительнотканым рубцом

Кровоснабжение участка гиперплазии осуществляется по артериальным сосудам, различного калибра с утолщенными стенками, образующими разветвления в виде «спиц колеса». Одним из важных гистологических признаков ФНГ являются пролиферирующие желчные протоки по периферии образования (рис. 6) [29, 49].

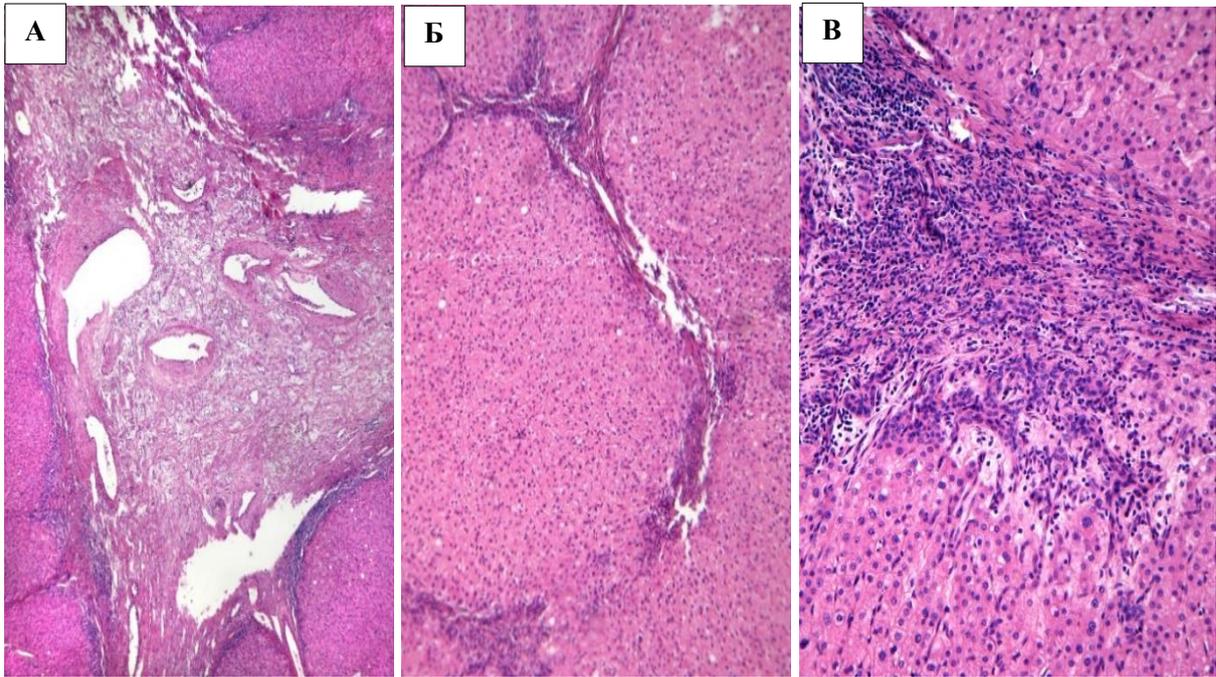


Рисунок 6. Фокальная нодулярная гиперплазия печени (А). Соединительнотканый рубец с гиперплазированными сосудами. (Б) Ткань печени с нарушенным строением за счет дольчатых гиперпластических образований из гепатоцитов, окруженных тяжами грубоволокнистой фиброзной ткани. (В) Гиперплазия желчных протоков по периферии долек. Диффузная лимфоцитарная инфильтрация септ. Митозы не выявляются. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: (А) x90, (Б) x120, (В) x300.

Классификация основана на морфологических особенностях, выделяют два типа нодулярной гиперплазии печени: классический (диагностируется в 80% случаев) и неклассический.

Классический тип характеризуется наличием трех признаков:

- аномальной структуры дольки;
- извилистых толстостенных сосудов;
- гиперплазии желчных протоков.

В 60% наблюдений обнаруживается центральный рубец с измененными сосудами разного калибра.

При **неклассическом типе** всегда есть гиперплазия желчных протоков, а один из оставшихся признаков (измененные сосуды или аномальная узловая архитектура) может отсутствовать [28].

Неклассический тип подразделяют на три подтипа:

- телеангиэктатический;
- нодулярную гиперплазию печени с клеточной атипией;
- аденоматозный гиперпластический.

Последний подтип встречается в 2% наблюдений [30, 31].

Ведение пациентов

Для большинства пациентов рекомендовано наблюдение. Беременность и использование оральных контрацептивов **не** противопоказаны.

3.2. Гемангиома печени

Гемангиома печени является самым частым доброкачественным сосудистым образованием печени, в общей популяции составляет 5–20%. Гемангиомы диагностируются чаще у женщин 30–50 лет (по разным данным от 1,2 до 6 раз чаще, чем у мужчин) [1, 2, 12, 23, 38].

В современной классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2010) гемангиомы печени относят к доброкачественным сосудистым опухолям мезенхимального (неэпителиального) происхождения [13].

Патогенез гемангиомы недостаточно ясен. Предполагается, что это врожденная опухоль, на рост которой влияют гормональные факторы [32, 42].

Клинические проявления

В большинстве случаев гемангиомы, даже крупные, остаются бессимптомными и только новообразования значительных размеров при субкапсулярной локализации могут вызывать симптоматику, связанную с растяжением капсулы печени [15].

Гемангиомы размером 10 см или более, называемые «гигантскими гемангиомами», могут сопровождаться болью, воспалительной реакцией и коагулопатией, входящими в состав **синдрома Казабача – Мерритта** (Kasabach-Merritt) [36].

В этих новообразованиях, в результате нарушения целостности эндотелия, после активации субэндотелиальных коллагеновых и тканевых факторов происходит агрегация тромбоцитов и запускается коагуляционный каскад [23].

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование

Самым часто используемым методом как целенаправленного, так и случайного выявления гемангиом является УЗИ, чувствительность и специфичность которого в диагностике гемангиом составляет 79 и 90% соответственно [68].

УЗ-картина характеризуется:

- отграниченное гиперэхогенное образование (рис. 7);
- у пациентов с выраженным стеатозом печени гемангиомы могут выглядеть гипоехогенными за счет более гиперэхогенной паренхимы печени (рис. 8);
- при доплерографии видны мелкие периферические питающие сосуды (рис. 9).

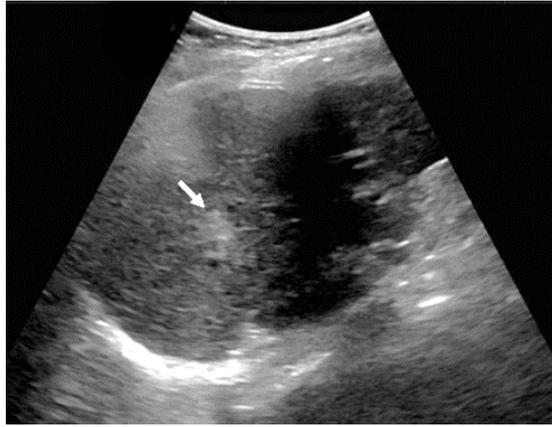


Рисунок 7. Сонограмма в В-режиме. Типичная УЗ-картина гемангиомы

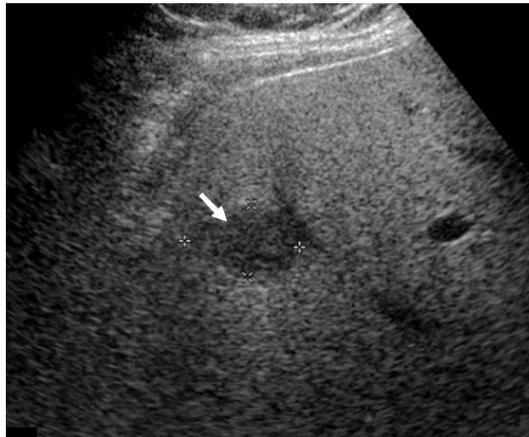


Рисунок 8. Сонограмма в В-режиме. УЗ-картина гемангиомы на фоне стеатоза печени

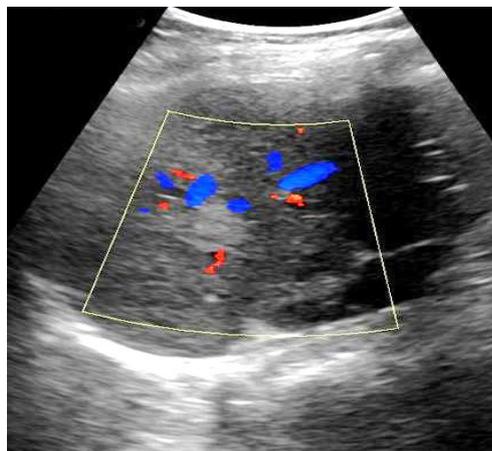


Рисунок 9. Сонограмма в режиме доплерографии. Определяются немногочисленные сосуды, подходящие к гемангиоме

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) играет важную роль в дифференциальной диагностике гемангиом печени. Гемангиомы имеют четкие ровные контуры. Характер контрастирования зависит от размеров сосудистых структур в гемангиомах [5].

- В нативную фазу гемангиомы гиподенсны относительно окружающей паренхимы печени.
- В артериальную и позднюю артериальную фазы определяется постепенное заполнение образования контрастным препаратом; контрастирование носит центрипетальный характер – от периферии к центру.
- В венозную и отсроченные фазы наблюдается дальнейшее накопление контрастного препарата по центрипетальному типу. К поздней отсроченной фазе гемангиома может стать изо- и гиперденсной относительно паренхимы печени (рис. 10).
- Мелкие гемангиомы могут проявляться в виде паттерна «флеш-гемангиомы» только в артериальную фазу, этот вариант рассматривается как атипичное контрастирование (рис. 11).
- Длительно существующие гемангиомы могут гиалинизироваться, что приводит к замедленному развитию описанной динамики контрастирования (рис. 12).

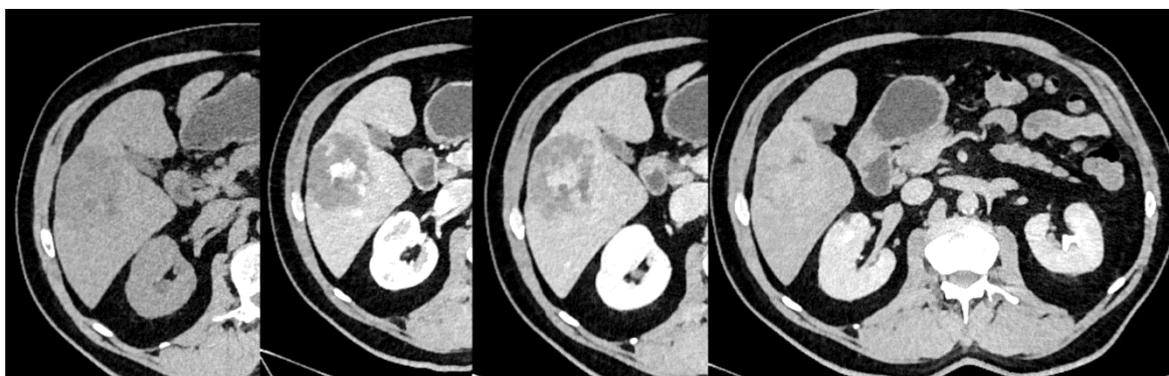


Рисунок 10. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования гемангиомы



Рисунок 11. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Флеш-гемангиома

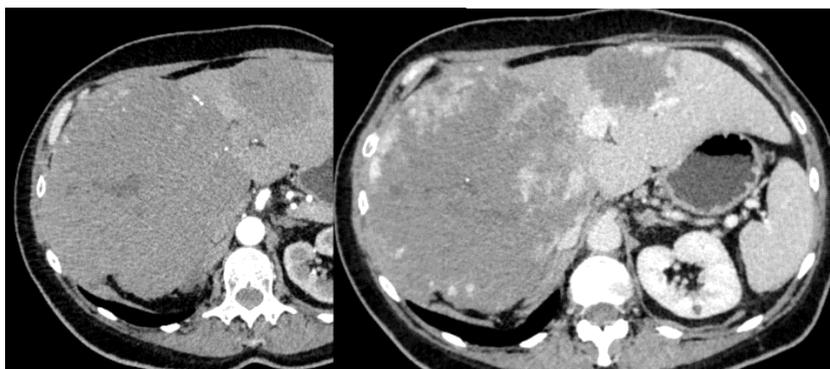


Рисунок 12. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования крупной гиализированной гемангиомы

Магнитно-резонансная томография

Для диагностики гемангиомы печени, как правило, достаточно анализа T1-ВИ, T2-ВИ и проведения внутривенного контрастирования, а также с включением последовательностей турбо спин-эхо и с подавлением сигнала от жира (рис. 13) [65].

В качестве контрастного препарата применяют стандартные гадолиний-содержащие препараты.

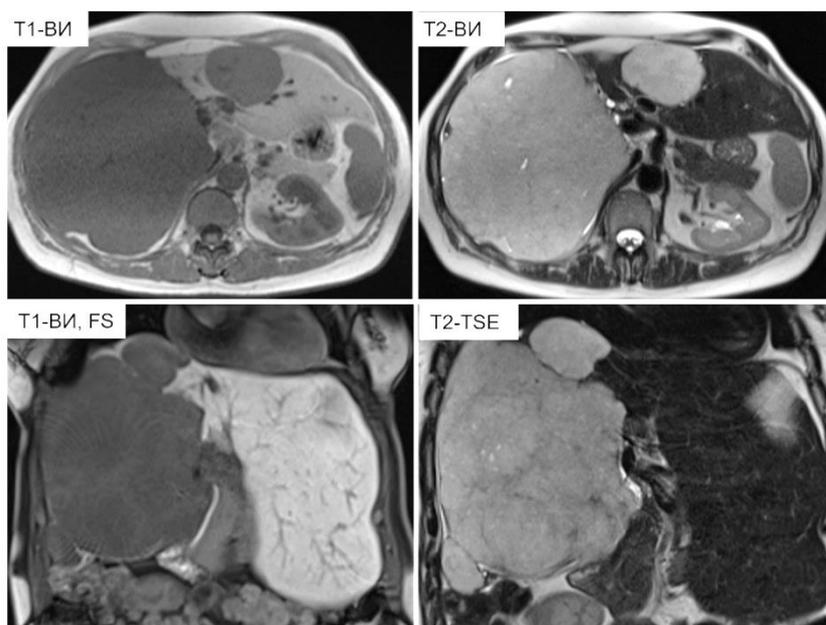


Рисунок 13. МРТ в аксиальной плоскости (T1-ВИ и T2-ВИ) – верхний ряд, и в корональной плоскости (T1-ВИ с жироподавлением, T2-TSE) – нижний ряд

При сомнительных результатах методов визуализации показана чрескожная биопсия. Пункционная биопсия увеличивает точность диагноза до 96%.

Морфологическое исследование

Обычно гемангиомы печени представляют собой одиночные новообразования, диаметром менее 3 (капиллярные) до 10 см (кавернозные и гигантские). Микроскопиче-

ски гемангиома состоит из сплетения большого количества ветвящихся сосудов капиллярного типа с узким просветом, обладающих очень медленным или ненаправленным кровотоком, до 90% площади сосудистого русла составляют венозные каверны, выстланные уплощенным эндотелием, покрывающим фиброзные перегородки разной толщины. Кавернозные гемангиомы могут иметь неровные края и многочисленные прилежащие гемангиомоподобные сосуды [40].

Капиллярная гемангиома печени самая частая из доброкачественных опухолей печени. Опухоль раздвигает печёночную ткань и состоит из разрастающихся мелких кровеносных сосудов капиллярного типа, иногда с утолщенными фиброзированными стенками (рис. 14).

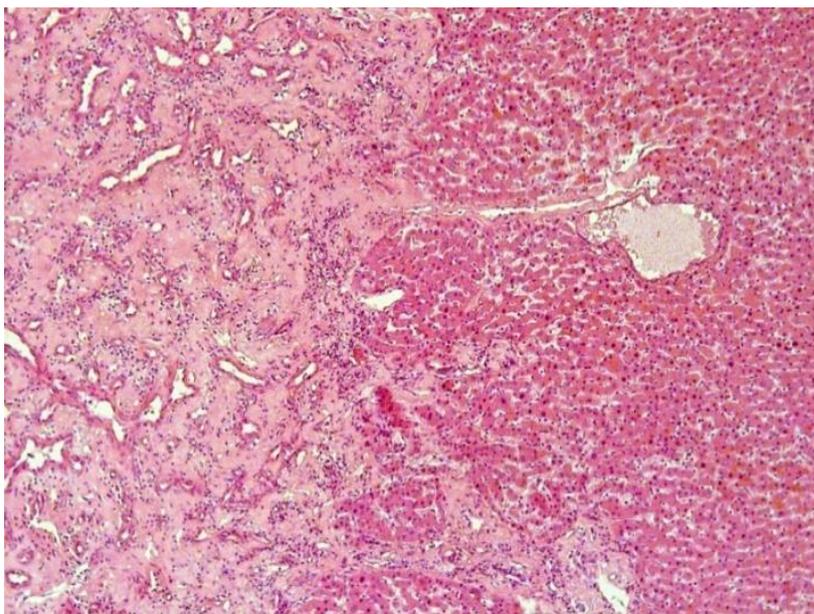


Рисунок 14. Капиллярная гемангиома печени. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Сосуды различной формы выстланы одним слоем эндотелиальных клеток. В строме можно встретить небольшие очаги воспалительной инфильтрации. Преимущественно в крупных гемангиомах обнаруживаются выраженные в разной степени фиброз, кальцификация и тромбоз. Мелкие гемангиомы могут полностью подвергаться фиброзу, превращаясь в отдельные фиброзные узлы, которые описывают как склерозированные гемангиомы и иногда ошибочно принимают за злокачественные фиброзные опухоли [61]. Кавернозные гемангиомы встречаются чаще, чем капиллярные, в ряде случаев имеет место смешанный тип.

Ведение

Типичные печеночные гемангиомы диаметром менее 3 см не требуют последующего наблюдения. Для большинства пациентов рекомендовано наблюдение. Беременность и использование оральных контрацептивов не противопоказаны.

3.3. Гепатоцеллюлярная аденома печени

Гепатоцеллюлярная аденома (ГЦА), также называемая аденомой печени, представляет собой редкую доброкачественную солидную опухоль печени. Основным фактором риска развития ГЦА является воздействие эстрогенов, что объясняет преобладание случаев заболевания у женщин и связь с оральными контрацептивами (КОК). ГЦА встречаются крайне редко: менее чем у 0,007–0,012% населения [10], 90% случаев - это женщины, принимавшие КОК в анамнезе [23].

Клиническая картина

ГЦА часто протекает бессимптомно. Специфических биохимических исследований для диагностики ГЦА не существует [58]. Уровень сывороточного АФП обычно находится в пределах нормы [19].

Осложнения ГЦА

- Внутриопухолевые и внутрибрюшинные кровоизлияния (риск кровоизлияния наибольший при ГЦА диаметром не менее 5 см, а также при экзофитном росте).
- Злокачественная трансформация (риск трансформации в ГЦК составляет от 4% до 10% и наиболее высок при ГЦА диаметром 5 см и более) [56].

Ультразвуковое исследование

При УЗИ ГЦА может определяться как:

- солитарное отграниченное образование с неоднородной структурой (рис. 15);
- переменные по эхогенности образования (в 20-40% ГЦА - гипоэхогенные, а в 30% - гиперэхогенные за счет включений жира) (рис. 16);
- часто встречающиеся гипоэхогенные гало вследствие понижения количества внутриклеточных липидов в окружающих образование гепатоцитах;
- синусоидные сосуды, окружающие ГЦА при доплерографии (рис. 17) [56].

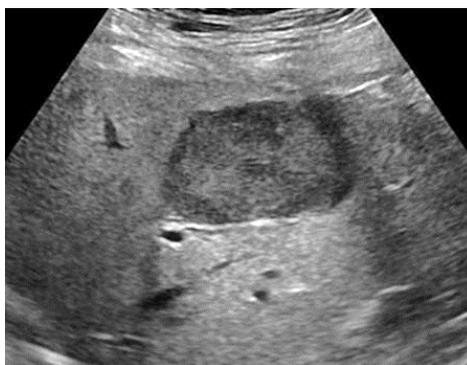


Рисунок 15. Сонограмма в В-режиме. Типичная УЗ-картина ГЦА

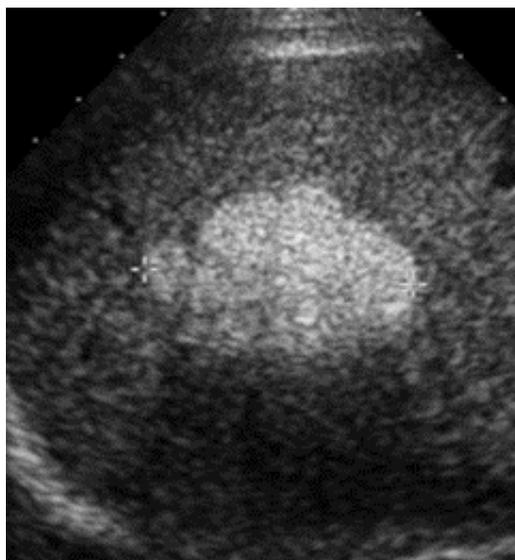


Рисунок 16. Сонограмма в В-режиме. УЗ-картина ГЦА, богатой жировыми включениями

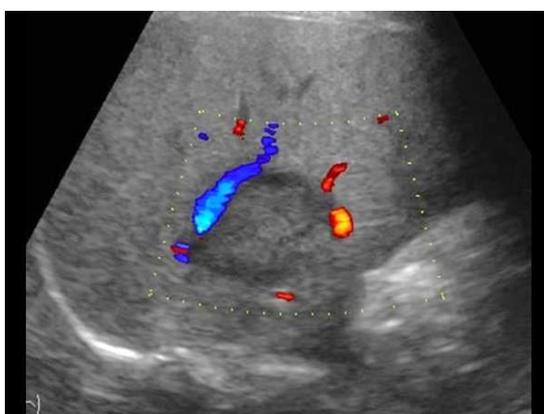


Рисунок 17. Сонограмма в режиме доплерографии. Определяются немногочисленные сосуды, огибающие ГЦА

Мультиспиральная компьютерная томография

При МСКТ ГЦА при внутривенном контрастировании может визуализироваться как:

- изоденсное образование в паренхиме печени в нативную фазу (рис. 18);
- образование равномерно и активно накапливающее контрастный препарат в артериальную фазу;
- образование, плотность которого нивелируется с плотностью паренхимы печени в портальную фазу;
- отсутствие феномена «вымывания» контрастного препарата в отсроченную фазу помогает улучшить дифференциальную диагностику с гепатоцеллюлярной карциномой [5, 59, 37].

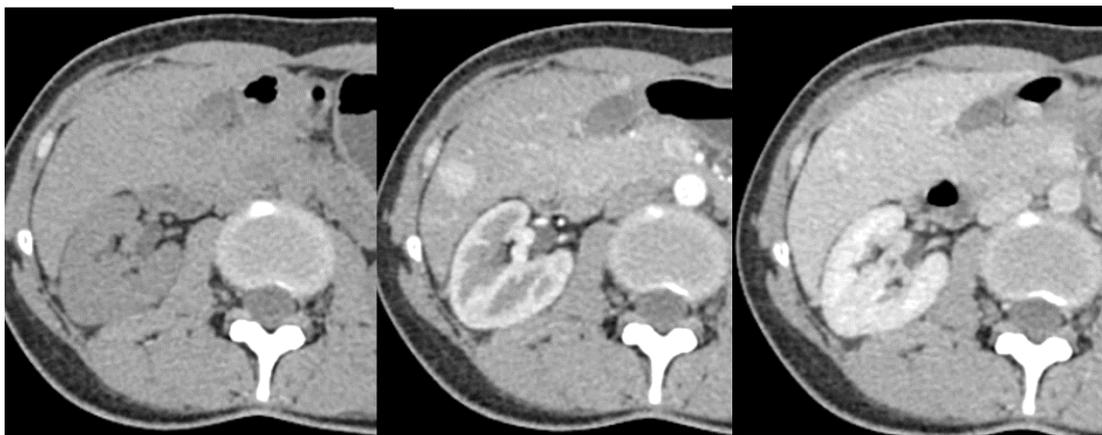


Рисунок 18. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования ГЦА

Плотность в нативную фазу может быть выше в результате свежего кровоизлияния или ниже при повышенном содержании жира в образовании (рис. 19); в структуре ГЦА могут встречаться кальцинаты, соответствующие давним кровоизлияниям.

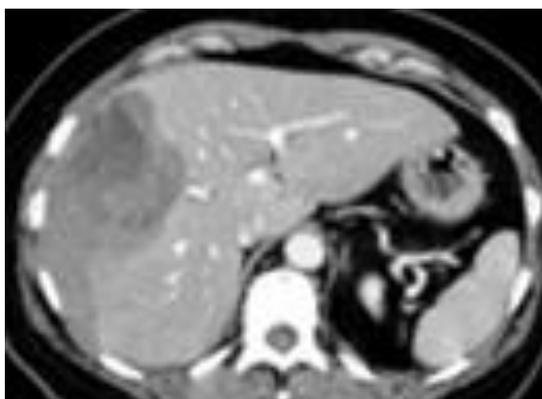


Рисунок 19. МСКТ с внутривенным контрастированием, томограмма в аксиальной плоскости, поздняя артериальная фаза контрастирования. Состояние после кровоизлияния в аденому

Магнитно-резонансная томография

МР-картина ГЦА различается в зависимости от наличия кровоизлияния. Аденомы без признаков кровоизлияния имеют следующие МР-признаки (рис. 20) [14, 26].

- на T1-ВИ возможна различная интенсивность, на T2-ВИ отмечается тенденция к гиперинтенсивности;
- наличие микроскопического жира в структуре ГЦА можно оценить по парным последовательностям градиентного эхо – in/out-of-phase, путем поиска зон выпадения сигнала на изображениях вне фазы (out-of-phase) по сравнению с изображениями in-phase;
- при контрастировании ГЦА равномерно активно накапливает контрастный препарат в артериальную фазу, затем интенсивность постепенно выравнивается в портальную фазу;

- при использовании гепатоспецифического контрастного препарата ГЦА гипоинтенсивны в гепатобилиарную фазу из-за отсутствия желчных протоков. ФНГ, напротив, становятся гиперинтенсивными.

ГЦА после кровоизлияния отличаются выраженной неоднородностью ткани образования во всех последовательностях.

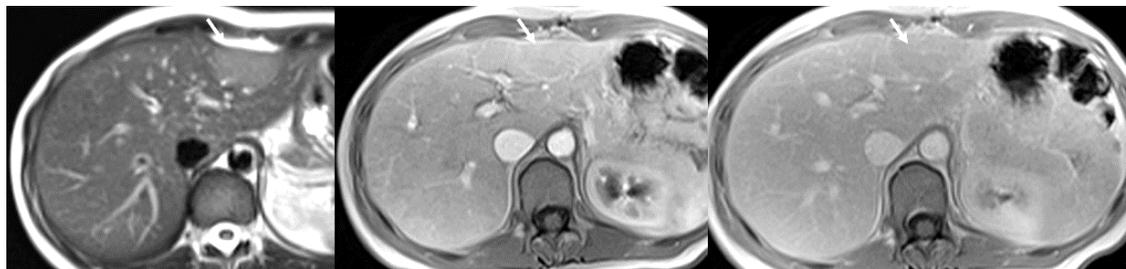


Рисунок 20. МРТ в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования ГЦА – T2-ВИ, T1-ВИ – артериальная и венозная фазы контрастирования (слева направо)

МРТ с внутривенным контрастированием позволяет дифференцировать основные подтипы ГЦА: воспалительную ГЦА, аденомы, ассоциированные с мутацией нуклеарного фактора-1-альфа гепатоцитов (HNF-1альфа) и с мутацией бета-катенина, а также ГЦА без генетических особенностей.

Воспалительные ГЦА гиперинтенсивные на T2-ВИ и гипоинтенсивные с неоднородным сигналом на T1-ВИ. Зоны повышенного и пониженного сигнала на T1-ВИ и T2-ВИ обусловлены расширением синусоидальных сосудов и воспалительными инфильтрациями. Участки микроскопического жира в ГЦА отображаются в виде участков выпадения сигнала на изображениях in/out-of-phase. Иногда воспалительные ГЦА выглядят как гиперваскулярное образование с продолжающимся контрастированием во все фазы и неоднородным контрастированием в гепатобилиарную фазу по периферии аденомы. Относительно высокими значениями чувствительности (85%) и специфичности (87%) в распознавании воспалительных ГЦА обладает сочетание выраженной гиперинтенсивности на T2-ВИ с отсроченным усилением сигнала. Гиперинтенсивный сигнал по периферии образования – так называемый симптом “атолла” (“обратного венца”) обусловлен аномальными мелкими желчевыводящими протоками с нарушенной функцией. Редко воспалительная ГЦА выглядит изоинтенсивной и на T1-, и на T2-ВИ [59].

МР-картина ГЦА, ассоциированных с мутацией HNF-1альфа, характеризуется неоднородным сигналом на изображениях in/out-of-phase за счет множественных включений микроскопического жира (рис. 21).

На T2-ВИ такие ГЦА имеют изо- или гипоинтенсивный сигнал. Признаков истинной рестрикции при ДВИ в неосложненных ГЦА нет, однако в осложненных встречаются участки истинного ограничения диффузии. Анализ ИКД в связи с этим достаточно неспецифичен [18].

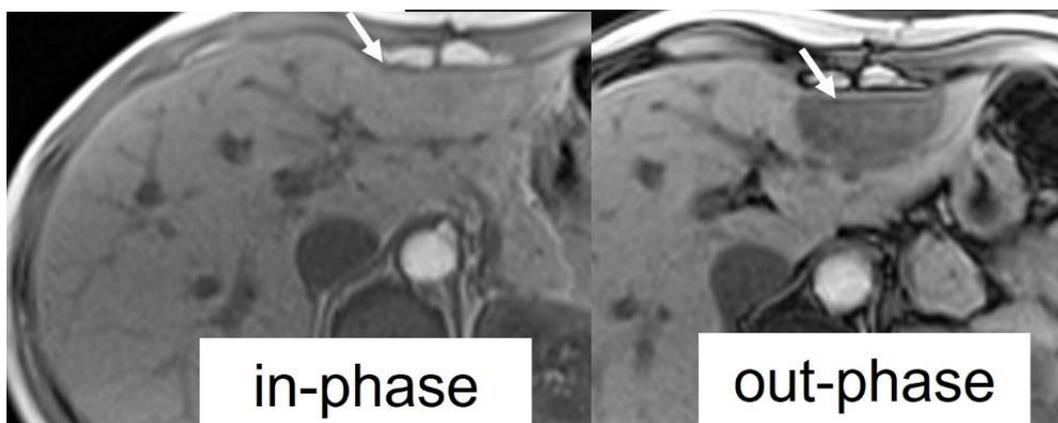


Рисунок 21. МРТ в аксиальной плоскости – изображения in/out-of-phase. ГЦА, ассоциированная с мутацией HNF-1альфа

Структура ГЦА, ассоциированных с мутацией бета-катенина может быть, как однородной, так и неоднородной. В отсроченную фазу может наблюдаться продолжающееся накопление контрастного препарата, однако это не патогномоничный признак. Интенсивность сигнала на T2-ВИ и нативных T1-ВИ может быть различной, но, как правило, неоднородной, при этом на T1-ВИ отмечается тенденция к гипоинтенсивности, а на T2-ВИ к гиперинтенсивности (рис. 22). МР-картина малигнизированной ГЦА с мутацией бета-катенина сложно отличима от семиотики гепатоцеллюлярной карциномы [42].



Рисунок 22. МРТ в аксиальной плоскости, T1-ВИ с внутривенным контрастированием. ГЦА с мутацией в гене, кодирующем бета-катенин (CTNNB1-gene (catenin- β 1))

Морфологическое исследование

Диагностика аденом печени по данным пункционной биопсии весьма трудна и не всегда возможна. Опухолевые клетки, которые трудно отличить от нормальных гепатоцитов, складываются в трабекулы, состоящие из 2-3 рядов клеток, отделённых друг от друга щелевидными синусоидальными пространствами с эндотелиальной выстилкой (рис. 23).

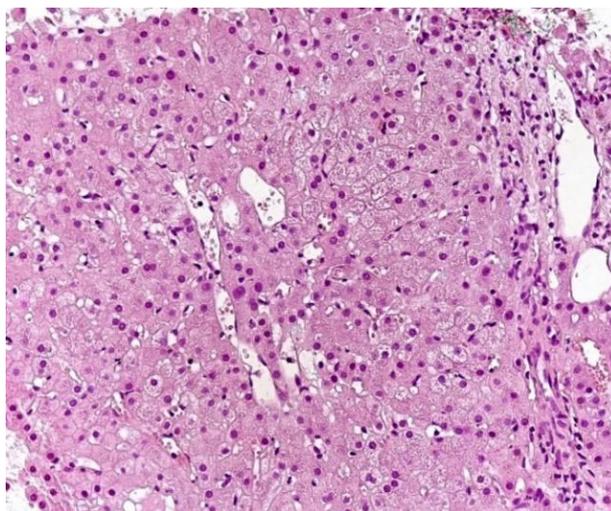


Рисунок 23. Гепатоцитарная аденома. Трабекулы, состоящие из 2-3 рядов клеток, разделены щелевидными синусоидальными пространствами с эндотелиальной выстилкой. Жёлчные протоки отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Иногда клетки формируют псевдожелезистые структуры. Митозы обычно отсутствуют. Как правило, в ткани опухоли нет структур, характерных для обычной печёночной дольки (портальных трактов, центральных вен), отсутствуют жёлчные протоки. Даже в соединительно-тканых септах, разделяющих группы гепатоцитов и содержащих сосуды и клетки воспалительного инфильтрата, нет жёлчных протоков (т.н. псевдопортальные тракты). В обновлённой классификации ВОЗ гепатоцитарные аденомы подразделены с использованием молекулярно-генетических критериев на: HNF-инактивированные и β -катенин-активированные (HNF1A - hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A).

HNF1A-инактивированные гепатоцитарные аденомы (с низким риском малигнизации) составляют около трети печёночных аденом и имеют весьма характерный вид. Это светлоклеточные образования, чётко отграниченные от нормальной ткани печени. Инактивация фермента, регулирующего липидный обмен, приводит к выраженному стеатозу клеток опухоли (рис. 24)

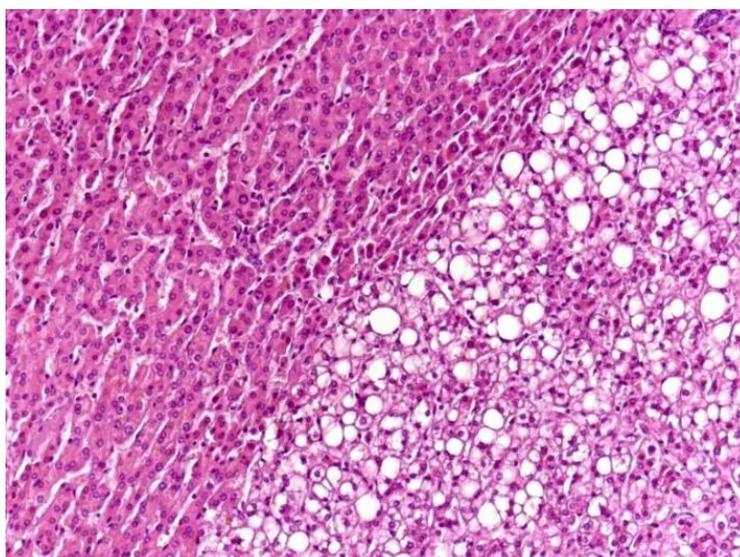


Рисунок 24. HNF1A-инактивированная гепатоцитарная аденома. Выраженный стеатоз клеток опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. х300

β -катенин активированные аденомы составляют около четверти печёночных аденом. Для верификации этих опухолей используют иммуногистохимическое исследование на β -катенин.

Доброкачественные опухоли могут возникать и из клеток билиарного эпителия. Внутрипротоковая папиллярная неоплазма с внутриэпителиальной неоплазией низкой степени характеризуется разрастанием папиллярных образований, выстланных клетками билиарного эпителия кубической формы с мономорфными округлыми ядрами, иногда располагающимися в несколько рядов. В стенках протоков при этом наблюдается усиленное развитие грубой волокнистой соединительной ткани.

Прогноз. Полное разрешение ГЦА нетипично. Прогноз зависит от модификации факторов риска и мониторинга поражений для снижения риска осложнений, которые в основном включают кровоизлияние и злокачественную трансформацию.

3.4. Гепатоцеллюлярный рак печени

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является первичным агрессивным злокачественным новообразованием, развивающимся из клеток печени, и характеризующимся неблагоприятным исходом.

Заболеваемость раком печени и внутрипеченочных желчных протоков в настоящее время в мире находится на шестом месте среди всех видов рака, но при этом является третьей среди причин смерти от рака. По оценке Всемирной организации здравоохранения, в 2020г. по всему миру зарегистрировано 905 677 новых случаев, а 830 180 человек погибло от этого вида рака [33].

Классификация

Существует два основных типа первичного рака печени: *гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)* и *внутрипеченочная холангиокарцинома (ВХК)*, на которые приходится примерно 70% и 15% случаев соответственно. К менее частым относятся ангиосаркома, гемангиосаркома и гепатобластома. ГЦК развивается из гепатоцитов (основных паренхиматозных клеток печени), ВХК происходит из клеток желчных протоков [33, 43, 45].

Стадирование рака печени помогает определить тяжесть заболевания, потенциальный прогноз и оптимальный план лечения после постановки диагноза. Существует почти 2 десятка систем оценки, каждая из которых имеет свое предназначение, свои преимущества.

Факторы риска

Любые заболевания печени, характеризующиеся воспалением и прогрессирующим фиброзом

- Хронические вирусные гепатиты В, С
- Алкогольная болезнь печени

- Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП, по согласованию международных экспертов переименована в жировую болезнь печени, связанную с метаболизмом)

Внепеченочные заболевания

- Сахарный диабет 2 типа
- Метаболический синдром
- Гипотирозидизм

Длительное воздействие канцерогенов

- Афлатоксины
- Аристолоховая кислота

Наличие цирроза печени, выявляемого более чем у 80% больных с ГЦР, является основным фактором, предрасполагающим к развитию ГЦК. Мужчины подвержены более высокому риску развития ГЦК по сравнению с женщинами. Глобальное соотношение заболеваемости ГЦР среди мужчин и женщин составляет 2,7:1. Поэтому пациентам (особенно – мужского пола) с указанными заболеваниями, имеющими признаки тяжелого фиброза печени, необходимо проводить наиболее тщательный скрининг на наличие первичного рака печени [33].

Клинические проявления

Клиническая картина у пациентов с гепатоцеллюлярным раком обычно обусловлена тяжестью поражения печени и локализацией опухоли. У больных с первичным раком печени, развившимся на фоне хронического гепатита, клинические проявления чаще всего скудные и неспецифичные. При наличии цирроза печени в клинической картине обычно доминируют проявления холестаза, печеночной недостаточности и портальной гипертензии (желтуха, асцит, кровоточивость различной локализации, ухудшение ментальных функций и т.д.).

Ультразвуковое исследование

УЗ-картина зависит от размеров новообразования и эхогенности окружающей паренхимы печени [55]. Как правило, ГЦК при УЗИ представлена (рис. 25):

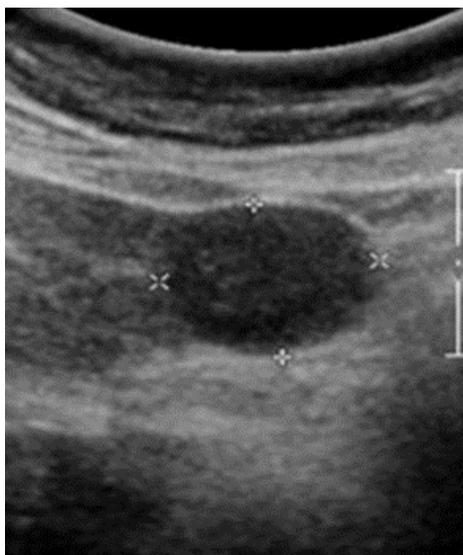


Рисунок 25. Фрагмент сонограммы в В-режиме. Типичная УЗ-картина ГЦР

- гипоэхогенными образованиями в случае мелких опухолей;
- крупные образования имеют неоднородную структуру из-за фиброза, жировой дегенерацией, некрозом и кальцинозом;
- дифференцировка диффузной формы ГЦР на фоне цирроза печени затруднена.

Мультиспиральная компьютерная томография

Диагностическая МСКТ-картина типичной ГЦР достаточно характерная. Это позволяет уверенно опираться на результаты КТ в диагностике ГЦР [5, 48]. Ключевым моментом в распознавании ГЦР является анализ динамики контрастирования новообразования (рис. 26):

- в нативную фазу новообразование имеет гиподенсную структуру;
- через 30-35 секунд от начала введения контрастного препарата – в артериальную фазу наблюдается выраженное накопление контрастного препарата в новообразовании – новообразования становится гиперденсным;
- активное накопление контрастного препарата в артериальную фазу обусловлено преобладающим артериальным характером кровоснабжения ГЦР, в отличие от остальной паренхимы печени, преимущественно кровоснабжающейся из системы воротной вены;
- последующее столь же быстрое «вымывание» контрастного препарата в позднюю венозную и отсроченную фазы, в результате чего новообразование становится гиподенсным относительно окружающей его паренхимы печени;
- вымывание может происходить не во всем объеме образования;



Рисунок 26. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования ГЦК в левой доле печени (объяснение в тексте)

- в печени могут встречаться клиновидные зоны преходящего контрастирования, обусловленные артериопортальными шунтами [20];
- узлы ГЦР могут быть окружены гиподенсным ободком, особенно у пациентов со стеатозом печени;
- важным дифференциально-диагностическим признаком узловой формы ГЦР является капсула новообразования (рис. 26);
- в портальную фазу может визуализироваться опухолевый тромб с признаками накопления контрастного препарата, что позволяет достоверно дифференцировать его от типичного тромба (рис. 27);

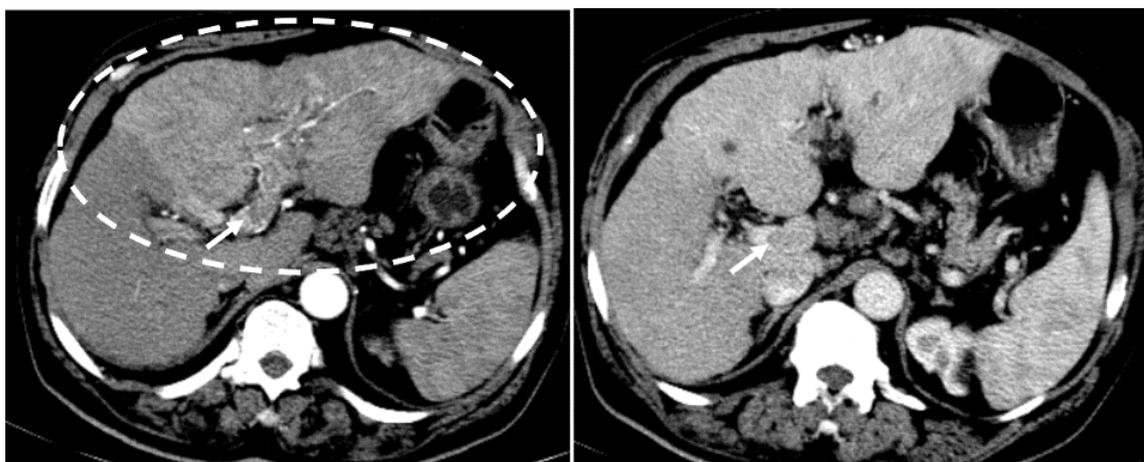


Рисунок 27. МСКТ с внутривенным контрастированием, томограмма в аксиальной плоскости, артериальная (слева) и портальная (справа) фазы контрастирования. Диффузная форма ГЦР – обведена пунктирной линией, опухолевый тромб в воротной вене и ее долевых ветвях (указан стрелкой)

- некоторые крупные ГЦР могут активно накапливать контрастный препарат и в портальную фазу контрастирования за счет появления питающих сосудов из бассейна воротной вены;
- дифференциальная диагностика небольших по размеру ГЦР от регенеративных и диспластических узелков с помощью МСКТ затруднена. В решении данного вопроса может помочь МРТ;
- регенераторные узлы в печени представляют собой участки активной регенерации печеночной ткани при циррозе печени, поэтому представлены множественными мономорфными узлами размером до 10 мм. Плотность зависит от выраженности отложений железа;
- регенераторные узлы сохраняют портальное кровоснабжение, в отличие от узлов ГЦР, раннее контрастирование неоднородное, но к отсроченной фазе структура контрастированного узла становится гомогенной, эффекта «вымывания» нет (рис. 28);
- сосудистая архитектура печени в области расположения регенераторных узлов не нарушена;

- дифференциальная диагностика диспластических узлов при МСКТ затруднена, только диспластические узлы низкой степени дифференцировки могут показывать начальные проявления выраженного контрастирования в артериальную фазу.

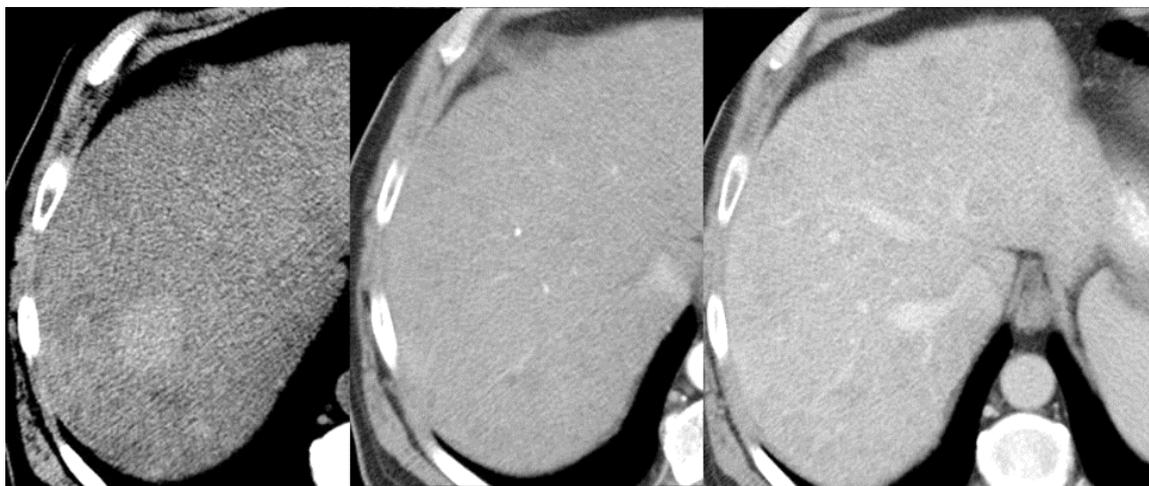


Рисунок 28. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования регенераторного узла в печени на фоне цирротических изменений

Магнитно-резонансная томография

Для уточняющей диагностики ГЦР целесообразно выполнение МРТ с внутривенным контрастированием [47, 74].

МР-картина характеризуется:

- изо- или гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ;
- в случае большого содержания жира в образовании или сниженной интенсивности сигнала от паренхимы печени МР-сигнал на T1-ВИ может быть гиперинтенсивным;
- на T2-ВИ структура образования умеренно гиперинтенсивная;
- при ДВИ в узлах ГЦР отмечается истинное ограничение диффузии.

Динамика изменений МР-сигнала при МРТ с внутривенным контрастированием принципиально та же, что и при КТ (рис. 29):

- на T1-ВИ после введения парамагнитного гадолиний-содержащего контрастного препарата отмечается активное накопление контрастного препарата в артериальную фазу;
- феномен быстрого вымывания с сохраняющимся гипоинтенсивным сигналом является высокоспецифичным (96%) симптомом ГЦР, однако следует помнить, что вымывание может происходить не во всем объеме образования (рис. 30);

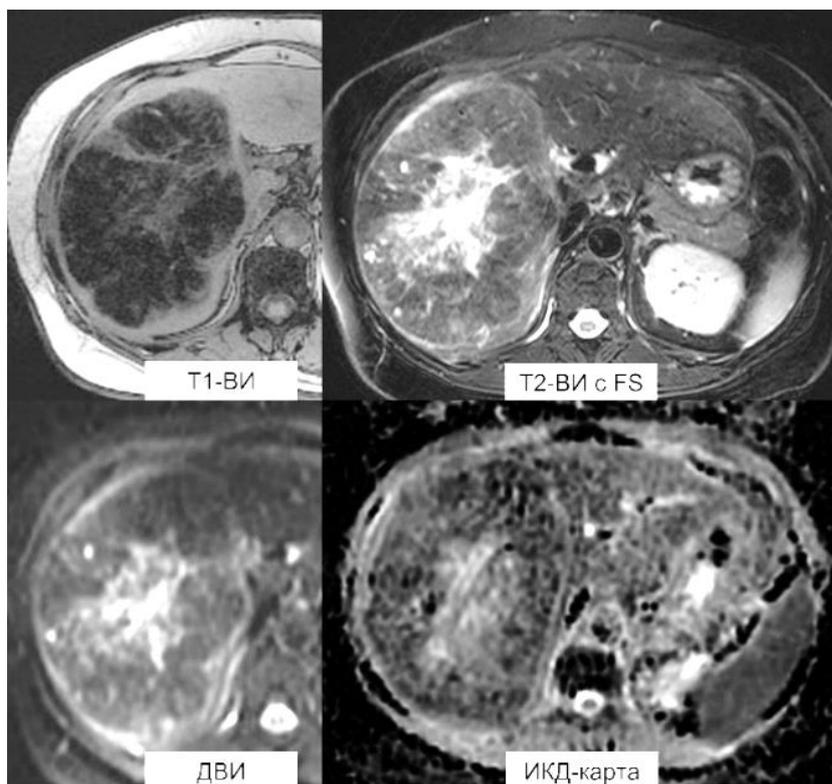


Рисунок 29. МРТ в аксиальной плоскости. МР-картина ГЦР в нативном изображении: верхний ряд T1-ВИ и T2-ВИ с жироподавлением, нижний ряд ДВИ с $b=800$ и ИКД-карта (слева направо)

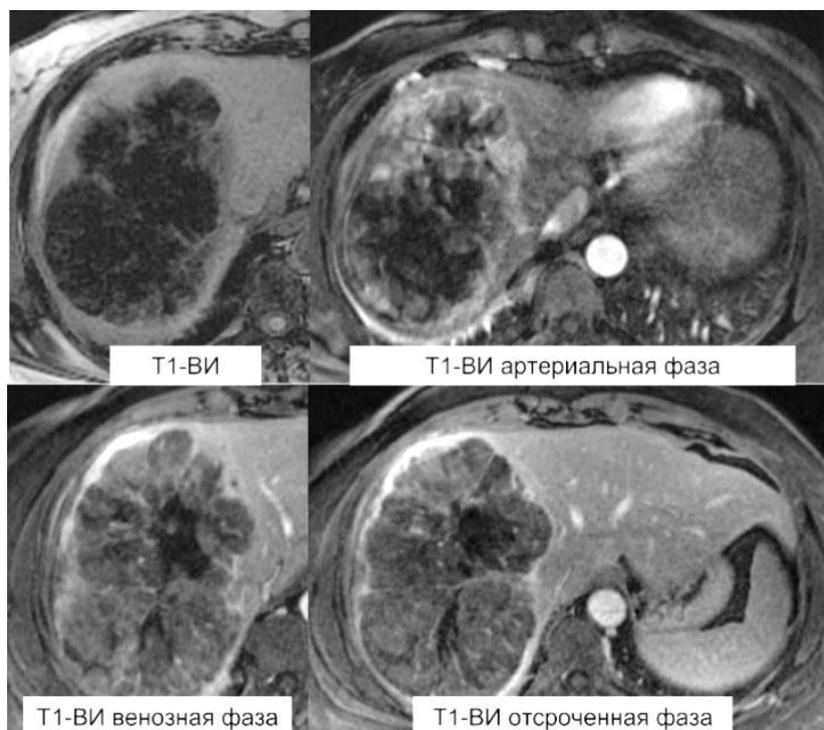


Рисунок 30. МРТ в аксиальной плоскости. МР-картина динамики контрастирования ГЦК при использовании стандартного парамагнитного контрастного препарата: верхний ряд бесконтрастное T1-ВИ и T1-ВИ с контрастированием в артериальную фазу, нижний ряд T1-ВИ с контрастированием в венозную и отсроченную фазы (слева направо)

- ободок контрастирования может сохраняться в разные фазы исследования, формируя картину капсулы;
- на T1-ВИ при использовании гепатоспецифического контрастного препарата внеклеточная фаза исследования идентична по динамике контрастирования МР-исследованию с применением стандартных контрастных препаратов;
- в гепатобилиарную фазу исследования подавляющее большинство ГЦР представлены гипоинтенсивными образованиями, однако это не является патогномичным симптомом ГЦР, а является признаком злокачественных образований вообще;
- гипоинтенсивность ГЦР в гепатобилиарной фазе не следует путать с феноменом вымывания в отсроченную фазу;
- использование гепатоспецифического контрастного препарата при МРТ позволяет улучшить качество ранней диагностики ГЦР за счет того, что симптом снижения интенсивности сигнала от новообразования в гепатобилиарную фазу наблюдается даже у мелких ГЦР, не проявляющихся гиперваскуляризацией в артериальную фазу и без признаков вымывания в портальную и отсроченную фазы (рис. 31);
- некоторые ГЦР в гепатобилиарной фазе представлены гиперинтенсивными образованиями;
- гипоинтенсивность образований в гепатобилиарную фазу обусловлена низким уровнем экспрессии полипептидов OATP и повышенной экспрессией полипептидов MRP2 в клетках ГЦК. Некоторые виды ГЦК могут, напротив, иметь пониженный уровень экспрессии MRP2 или сочетание высоких уровней экспрессии и полипептидов OATP, и MRP2. Такие ГЦК становятся изо- или гиперинтенсивными в гепатобилиарной фазе;
- регенераторные узлы при циррозе печени могут так же затруднять диагностику ГЦР с помощью МРТ, как и при проведении КТ;
- регенераторные узлы, как правило, множественные и мономорфные, имеют пониженный сигнал на T2-ВИ и переменную интенсивность на T1-ВИ, размеры их до 10 мм;
- динамика контрастирования регенераторных узлов кровоснабжения при МРТ идентична таковой при КТ;
- нарушения сосудистой архитектоники не наблюдается;
- диспластические узлы на T1-ВИ гиперинтенсивны, а на T2-ВИ изо- или гипоинтенсивны, характер контрастирования зависит от степени дифференцировки диспластического узла, приближаясь к признакам ГЦК в низкодифференцированных узлах.

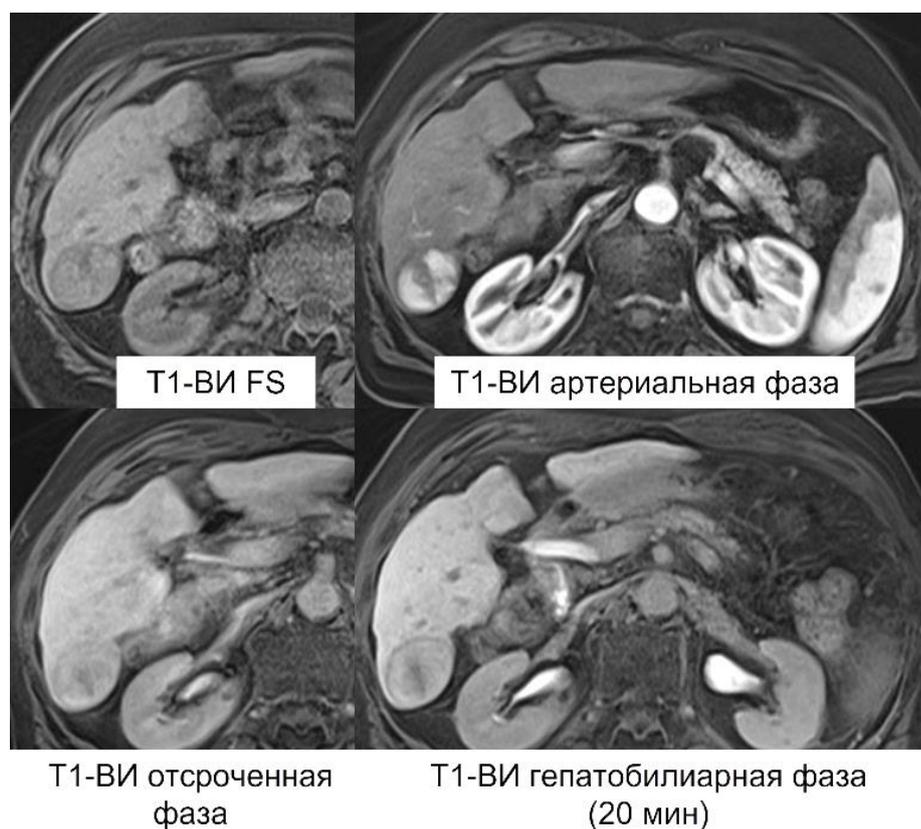


Рисунок 31. МРТ в аксиальной плоскости. МР-картина динамики контрастирования ГЦР при использовании гепатоспецифического контрастного препарата: верхний ряд бесконтрастное T1-ВИ и T1-ВИ с контрастированием в артериальную фазу, нижний ряд T1-ВИ с контрастированием в отсроченную и гепатобилилярную фазы (слева направо).

Гистологическое исследование

Обращает на себя внимание чрезвычайно разнообразие *гистологических типов опухоли*. Выделяют: стеатогепатический, светлоклеточный, макротрабекулярный, цирротический, хромофобный, фиброламеллярный, богатый нейтрофилами, богатый лимфоцитами типы.

Использование гистологического исследования позволяет подразделить гепатоцитарные карциномы по степени дифференцировки клеток.

В современной классификации ВОЗ 2019 года выделяется три градации: хорошо дифференцированная, умеренно дифференцированная и плохо дифференцированная гепатоцитарная карцинома.

Уровень дифференцировки G1 – опухоль состоит из высокодифференцированных гепатоцитов, которые трудно отличить от нормальных, но при этом опухолевые клетки не формируют характерных для печёночной дольки структур (портальных трактов и центральных вен). На этом уровне рак очень трудно дифференцировать от аденомы (рис. 32).

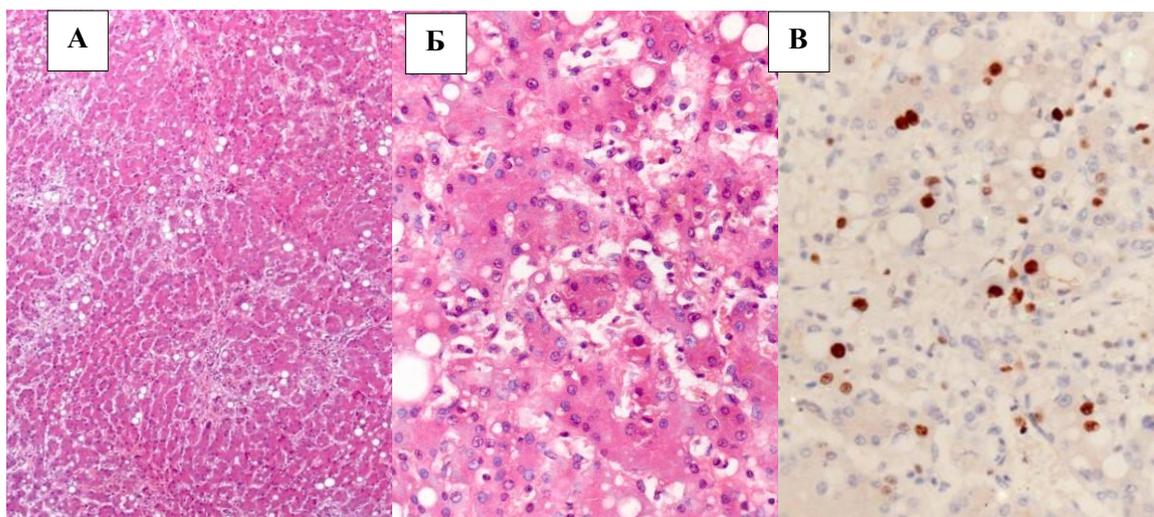


Рисунок 32. Хорошо дифференцированная гепатоцитарная карцинома G1 (А). Хаотично расположенные трабекулы без формирования долек (Б). Окраска гематоксилином и эозином (В). Иммуногистохимия с Ki67. Высокая пролиферативная активность клеток опухоли. Увеличение (А) x90, (Б, В) x500

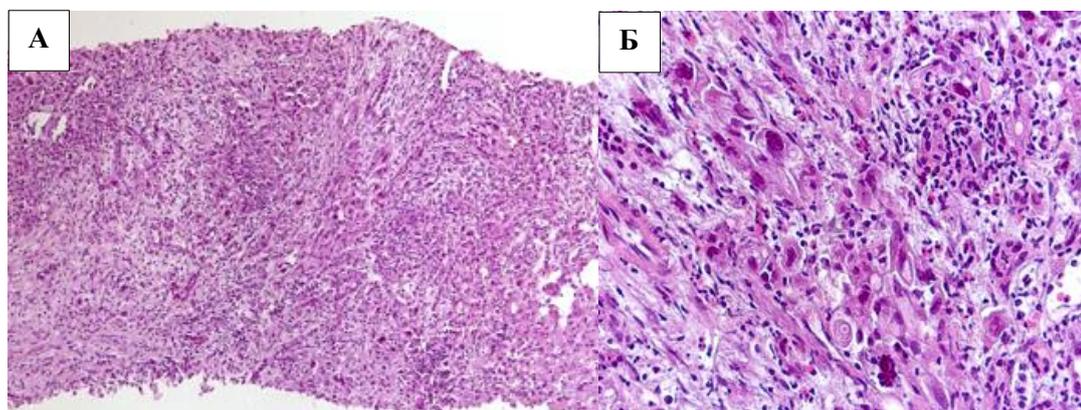


Рисунок 33. Плохо дифференцированная гепатоцитарная карцинома G3 (А). Опухолевые клетки крупные со светлой мелкозернистой цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение (А) x90, (Б) x500

Уровень дифференцировки G2 – опухолевые клетки с минимальными цитологическими изменениями в виде мелких гиперхромных ядер и плотной эозинофильной цитоплазмы, формируют хаотично расположенные переплетающиеся трабекулы.

Уровень катаплазии G3 – ярко выражены ядерный полиморфизм и нарушение ядерно-цитоплазматических отношений (рис. 33). Иногда одна и та же опухоль в различных участках может иметь различное строение.

Опухолевые клетки крупные со светлой мелкозернистой цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами. Ядра атипичных гепатоцитов содержат 1-2 крупных ядрышка. Часто встречаются митозы.

3.5. Диагностика ГЦК на фоне цирроза печени по системе LI-RADS

Диагностика ГЦК на фоне цирроза печени особенно трудна. В связи с этим, при поддержке Американского Колледжа Радиологии была разработана классификационная шкала и стандартизированная терминология для оценки относительного риска ГЦК –

комплексная система для стандартизации терминологии, методики проведения и описания результатов медицинской визуализации печени [5, 70].

Как и другие аналогичные системы стандартизации терминологии и описания результатов, LI-RADS имеет определенные критерии и ограничения применимости. Данную систему можно использовать для пациентов с высоким риском развития ГЦК, имеющих:

- цирроз печени;
- хронический вирусный гепатит В;
- ГЦК в настоящее время или в анамнезе, включая кандидатов на трансплантацию печени и реципиентов.

Систему LI-RADS нельзя применять у пациентов:

- без указанных выше признаков;
- младше 18 лет;
- с циррозом вследствие врожденного фиброхолангиокистоза печени;
- с циррозом вследствие наследственной геморрагической телеангиоэктазии, синдрома Бадда-Киари, хронического тромбоза портальной вены, сердечной недостаточности, очаговой узловой гиперплазии печени;
- подтвержденным злокачественным или доброкачественным образованием печени, не происходящим из гепатоцитов.

В системе LI-RADS предусмотрены следующие категории результата диагностики:

- LR-NC: не интерпретируется (из-за плохого качества изображений или недостаточного объема исследования);
- LR-TIV: опухолевый тромб в вене;
- LR-1: определено доброкачественное образование;
- LR-2: вероятно, доброкачественное образование;
- LR-M: возможно, или определено злокачественное образование, но не обязательно ГЦР;
- LR-3: промежуточная вероятность злокачественного образования;
- LR-4: возможно, ГЦР;
- LR-5: определено ГЦР.

В неоднозначных случаях рекомендуется присваивать наименьшую категорию LI-RADS из возможных. Так, при выборе между LR-2 и LR-3 следует использовать категорию LR-2. Категорию LR-TIV можно установить только при достоверной картине опухолевого тромба.

Категории легко определить, используя предлагаемую авторами системы таблицу (таблица 1).

Таблица 1. Категории результата диагностики по системе LI-RADS

Контрастирование в артериальную фазу		Контрастирование в артериальную фазу отсутствует		Значительное контрастирование в артериальную фазу, но не периферическое		
		< 20	≥ 20	< 10	10-19	≥ 20
Размер образования (мм)						
Дополнительные признаки: 1 – «псевдокапсула» 2 – вымывание в венозную/отсроченную фазу сканирования (НЕ периферическое) 3 – увеличение размеров выше пороговых значений	Нет	LR-3	LR-3	LR-3	LR-3	LR-4
	1	LR-3	LR-4	LR-4	LR-4/5*	LR-5
	>2	LR-4	LR-4	LR-4	LR-5	LR-5
* Категория зависит от наличия одного из следующих критериев: - LR-4 – «псевдокапсула»; - LR-5 – вымывание в венозную/отсроченную фазу сканирования (не периферическое) / увеличение размеров выше пороговых значений.						

Дополнительные характеристики, представленные в таблице, используются для повышения точности интерпретации патологических изменений и, следовательно, более точного определения категории, при этом отсутствие дополнительных признаков не является поводом для снижения категории:

- ✓ ≥ 1 дополнительного признака в пользу злокачественности: повышение категории на уровень выше до LR-4;
- ✓ ≥ 1 дополнительного признака в пользу доброкачественности: понижение категории на уровень ниже;
- ✓ ≥ 1 дополнительного признака в пользу злокачественности и ≥ 1 дополнительного признака в пользу доброкачественности: категорию установить нельзя.

Дополнительные характеристики и находки не применяются в случае повышения категории до LR-5.

В результате анализа по системе LI-RADS устанавливаются соответствующие категории, на основании которых может быть принята следующая тактика:

- LR-1: рутинное наблюдение;
- LR-2: рутинное наблюдение;

- LR-3: сроки динамического наблюдения варьируются в зависимости от размеров, стабильности и клинической картины;
- LR-4: динамическое наблюдение через короткий промежуток, дополнительная визуализация, биопсия или лечение;
- LR-5: лечение без биопсии, T-стадирование на основании результатов лучевой диагностики.

Обоснование диагноза

Диагноз ГЦР может считаться обоснованным без морфологической верификации. Используется мультифазная МСКТ или МРТ.

Выявляются типичные для ГЦР признаки.

- Диффузное (не кольцевидное) контрастирование для узлов > 1 см в позднюю АФ
- «Вымывание» КС в позднюю венозную фазу
- Выявление «псевдокапсулы» в отсроченную и равновесную фазы в узлах > 2 см

Отмечается рост опухоли менее, чем за 6 месяцев на 50% или увеличение ее размеров не менее чем на 5 мм за указанный период времени.

3.6. Внутривенная холангиокарцинома печени

Внутривенная холангиокарцинома (ВХК) - представляет собой редкий, очень агрессивный и часто фатальный первичный эпителиальный билиарный рак печени.

ВХК является вторым наиболее распространенным первичным раком печени после ГЦК, заболеваемость которым продолжает расти во всем мире.

Факторы риска

В отличие от ГЦК, большинство ВХК развиваются в *нецирротической* печени. Только 8–10% всех ВХК выявляются у пациентов с циррозом [21]. Кроме общих с ГЦК факторов риска (вирусы гепатита В и С, злоупотребление алкоголем, метаболические нарушения и т.д.), выделяют факторы риска, специфичные для ВХК (кисты холедоха, первичный склерозирующий холангит, гепатолитиаз, глистная инвазия печеночными сосальщиками) [57].

Клинические проявления

На ранних этапах заболевания клиническое течение ВХК обычно имеет бессимптомный характер.

На более поздних стадиях у пациентов может наблюдаться потеря веса, недомогание, лихорадка, ночная потливость, дискомфорт в животе, желтуха, гепатомегалия. При развитии обструкции желчевыводящих путей проявления холестаза (желтуха, кожный зуд) значительно усиливаются.

Диагностика

Диагностика ВХК на ранней стадии остается сложной задачей из-за длительного бессимптомного течения, труднодоступной анатомической локализации и высокодесмопластической малоклеточной природы [17].

Ультразвуковое исследование

ВХК представлено однородным образованием промежуточной эхогенности с периферическим гипозоногенным гало, сформированным компримированной паренхимой печени. Образование достаточно четко отделено от окружающих тканей. Характерной чертой является ретракция капсулы печени при подкапсульной локализации образования (рис. 34) [75].

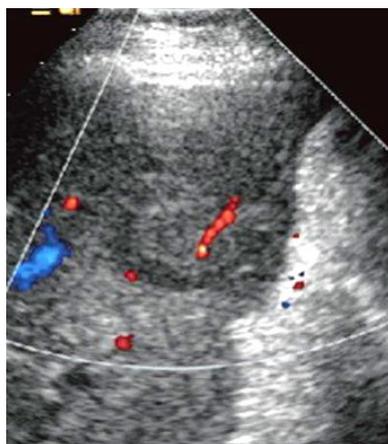


Рисунок 34. Фрагмент сонограммы в режиме доплерографии. УЗ-картина ХЦК (объяснение – см. в тексте)

Мультиспиральная компьютерная томография

При нативном исследовании определяется:

- достаточно однородное новообразование с тенденцией к гиподенсности;
- ретракция капсулы печени за счет новообразования [75].

После внутривенного введения контрастного препарата отмечается (рис. 35):

- слабое неоднородное накопление контрастного препарата с тенденцией к медленному центрипетальному заполнению новообразования контрастированной кровью;
- в отсроченную фазу и нередко в позднюю венозную фазу контрастирования начинает заполняться центральная часть новообразования;
- факт контрастирования и его выраженность обусловлены степенью развития фиброза в образовании;
- дистальнее новообразования определяются расширенные желчевыводящие протоки;

- при контакте новообразования с печеночными венами и ветвями воротной вены наблюдается их деформация и сужение, однако формирования опухолевого тромба, как при ГЦК, как правило, не происходит;
- вовлечение кровеносных сосудов сопровождается гипо- или атрофией соответствующих отделов печени – сегментов, секторов или долей.

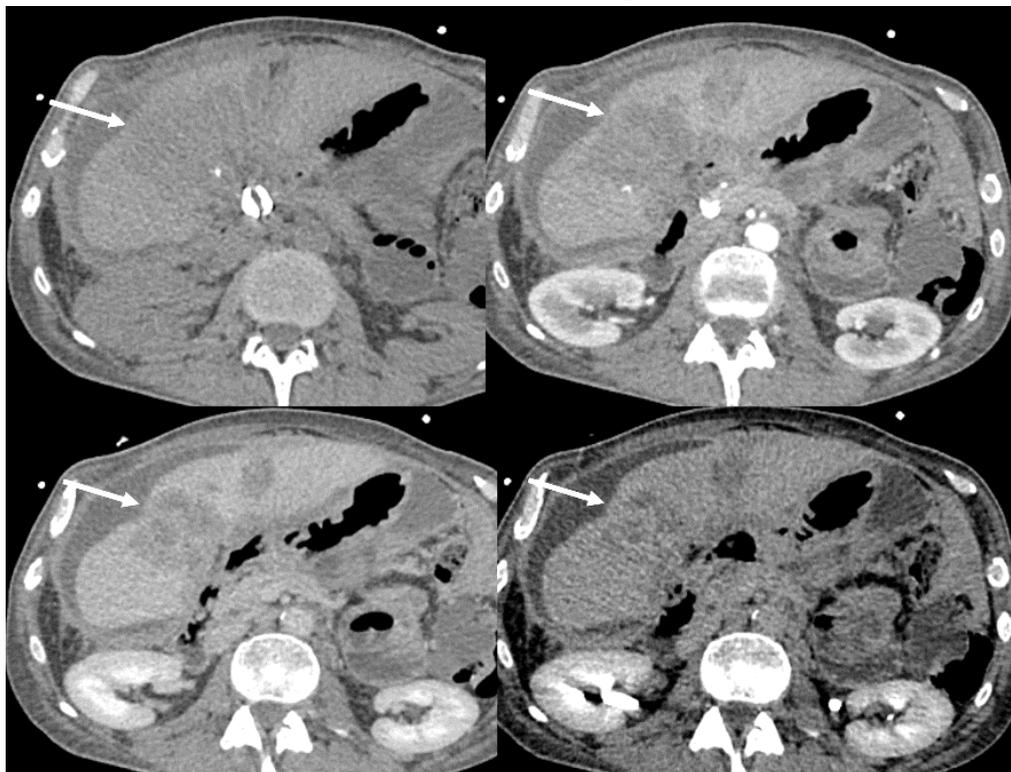


Рисунок 35. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Динамика контрастирования ХЦК (объяснение в тексте)

Магнитно-резонансная томография

Является методом выбора диагностики любых вариантов ХЦК, особенно с применением МРХПГ. МР-картина и динамика контрастирования идентична картине при КТ. Однако МРТ более чувствительна к изменениям характера контрастирования и расширению желчевыводящих протоков, по сравнению с МСКТ. При ДВИ определяется типичная картина «мишени», позволяющая проводить дифференциальную диагностику с ГЦК (рис. 36).

Использование гепатоспецифического контрастного препарата для диагностики ВХК также оправдано, поскольку позволяет не только более четко выявить ободок повышенного контрастирования в артериальную фазу, но и оценить состояние протоковой системы в билиарную фазу. Кроме того, яркость ободка повышенного контрастирования в артериальную фазу встречается в высокодифференцированных ВХК, в отличие от низкодифференцированных, для которых характерно слабое контрастирование [51].

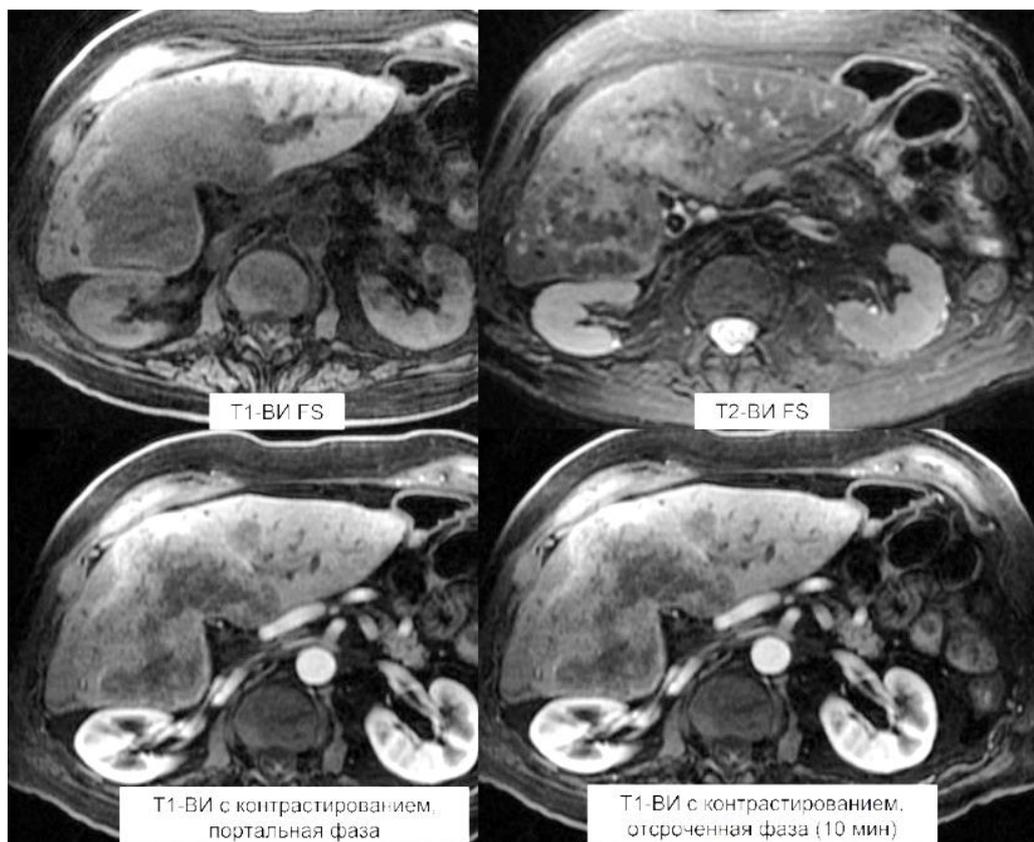


Рисунок 36. МРТ в аксиальной плоскости. МР-картина динамики контрастирования ХЦК при использовании стандартного парамагнитного контрастного препарата: верхний ряд бесконтрастное T1-ВИ и T2-ВИ в режиме жироподавления, нижний ряд – T1-ВИ с контрастированием в портальную и отсроченную фазы (слева направо)

Морфологическая оценка

Холангиокарцинома или **холангиоцеллюлярный рак (ХЦР)** (составляет 10-15% от числа первичных опухолей печени). Микроскопически выявляются: железистые, сосочковые, тубулярные структуры, выстланные атипичными клетками цилиндрической формы, часто наблюдается слизееобразование в клетках опухоли. Метастазирует лимфогенно и гематогенно.

В классификации ВОЗ 2019 года были существенно пересмотрены классификационные принципы и диагностические подходы в отношении холангиокарцином. В настоящее время выделяют *два типа холангиокарцином*: мелкопротоковый и крупнопротоковый (таблица 2). Они различаются по локализации, риск-факторам, продукции слизи.

Для одних не характерна периневральная инвазия, другие распространяются вдоль нервных стволов. У них есть общие иммуногистохимические маркёры, но есть и маркёры, и мутации, характерные только для определённого типа опухоли.

Таблица 2. Внутрипеченочная холангиокарцинома

	Мелкопротоковый тип	Крупнопротоковый тип
Локализация	Периферическая паренхима печени (узловой рост)	Область ворот печени (перидуктулярный рост)
Риск-факторы	Периферическая паренхима печени (узловой рост)	ПСХ, ЖКБ, паразитарные инфекции
Предшественники	Цирроз, вирусный гепатит	Билиарный папилломатоз
Гистология	Нет	Трубчатые протоки с клетками цилиндрического или кубического эпителия и десмопластинчатой реакцией
Продукция слизи	Мелкие трубчатые протоки с клетками кубического эпителия и десмопластической реакцией	Есть
Периневральная инвазия	-/+	++
Источник клеток	Клетки мелких желчных протоков	Клетки крупных желчных протоков и перибилиарные железы
Общие ИГХ-маркеры	ЕМА(MUC1), СК7, СК19	ЕМА(MUC1), СК7, СК19
Характерные ИГХ-маркеры	CD56(NCAM), СРБ, N-cadherin, мутации IDH1/2	MUC5AC, MUC6, S100, TFF1, AGR2, MMP7, мутации KRAS
Аналоги	Аденокарциноматозный компонент комбинированной гепаточитарнохолангиокарциномы	Воротная холангиокарцинома

Холангиокарцинома мелких внутрипечёночных протоков состоит из большого количества мелких протоков различной формы, расположенных в фиброзной хорошо васкуляризированной строме. Часто пролифераты клеток билиарного эпителия имеют вид клеточных тяжей без формирования просвета (рис.37). Ядра клеток мелкие, полиморфные, гиперхромные. Цитоплазма скудная эозинофильная не содержит слизи. Часто встречаются митозы.

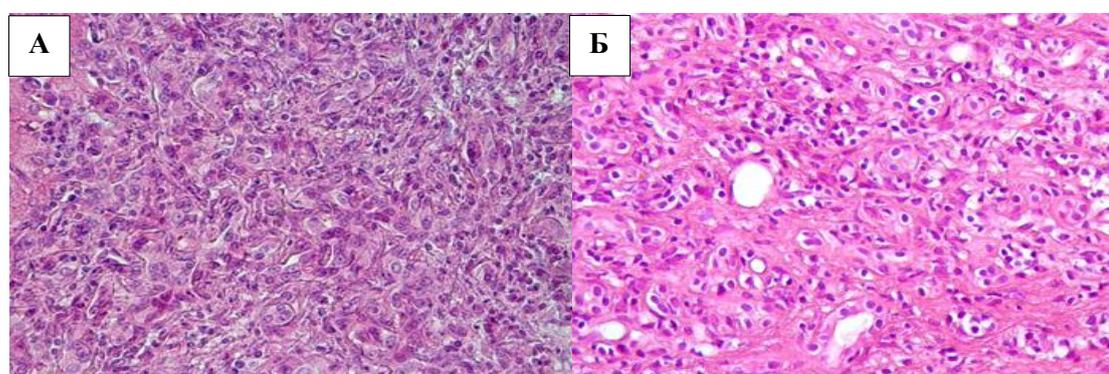


Рисунок 37. Холангиоцитарная карцинома из клеток мелких протоков (А). Ядра клеток мелкие, полиморфные, гиперхромные. Цитоплазма скудная эозинофильная не содержит слизи (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. (А) х500, (Б) х500

Холангиокарциномы крупных внутрипечёночных протоков относятся к тубулярным инвазивным аденокарциномам с десмопластической реакцией стромы, врастающей в перидуктулярную соединительную ткань и паренхиму печени. Крупные протоки, из которых развивается этот тип холангиокарциномы обычно характеризуются выраженным перидуктулярным воспалением и фиброзом. Предвестником и предшественником развития холангиокарциномы является плоская папиллярная дисплазия (билиарный папилломатоз) с очагами внутриэпителиальной неоплазии с последующим развитием внутрипротоковой папиллярной неоплазии. Ядра опухолевых клеток, выстилающих протоки, полиморфные, часто расположены в несколько рядов. Цитоплазма скудная, но часто содержит включения слизи. В некоторых случаях низкокодифференцированных холангиокарцином ядра опухолевых клеток могут характеризоваться выраженным плеоморфизмом, а цитоплазма содержит большое количество слизи (рис. 38).

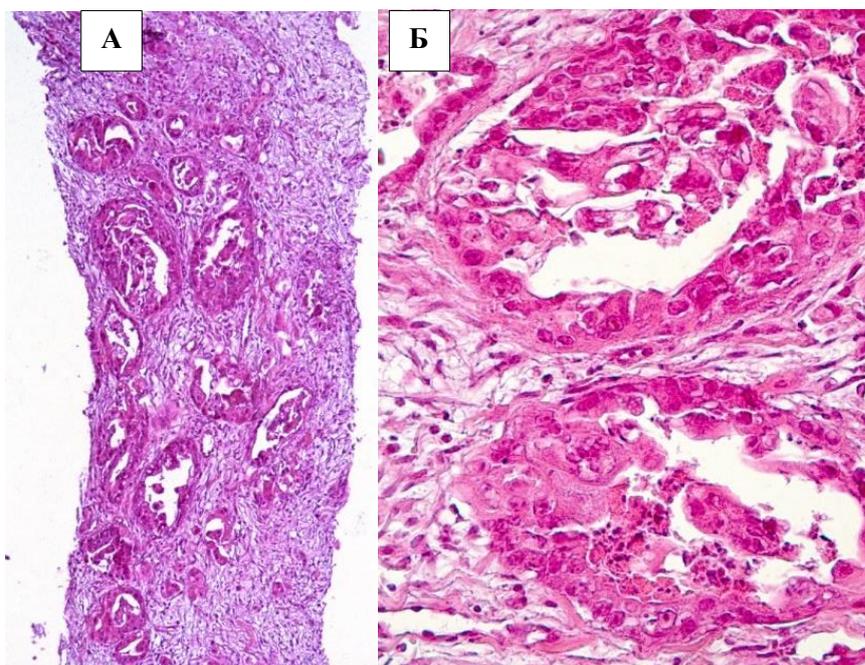


Рисунок 38. Холангиоцитарная карцинома из клеток крупных протоков (А). Ядра опухолевых клеток характеризуются выраженным плеоморфизмом, а цитоплазма содержит большое количество слизи (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. (А) x90, (Б) x500

Характерной особенностью холангиокарциномы из клеток крупных протоков является периневральная инвазия – распространение опухоли по ходу нервных стволов.

3.7. Метастатическое поражение печени

Метастатическое поражение встречается в 18-40 раз чаще первичных опухолей печени. Основными источниками метастазирования в печень являются злокачественные опухоли органов пищеварительного тракта. Однако, в печень могут метастазировать опухоли других локализаций, в том числе рак молочной железы, рак легкого, меланома и другие [62].

Важность точной дифференциальной диагностики метастазов печени обусловлена влиянием факта метастазирования на стадию новообразования. Чаще всего причиной ошибок в диагностике метастазов служат доброкачественные образования в печени

(в первую очередь, гемангиомы) и псевдообразования, например, участки локального стеатоза.

Ультразвуковое исследование

Благодаря своей доступности и распространенности, УЗИ чаще всего применяется для диагностики метастазов в печени. Метастазы не имеют специфической патогномичной УЗ-картины (рис. 39-40) [27]:

- метастазы имеют округлую форму и четкие контуры;
- масс-эффект в виде оттеснения окружающих сосудов;
- метастазы в 65% гипэхогенные;
- окружены гипэхогенным халом, за счет компрессии печеночной паренхимы.

УЗ-картина метастазов разнообразна – встречаются кистозные, кальцинированные и инфильтрирующие образования. Эхогенность метастазов также весьма различная.

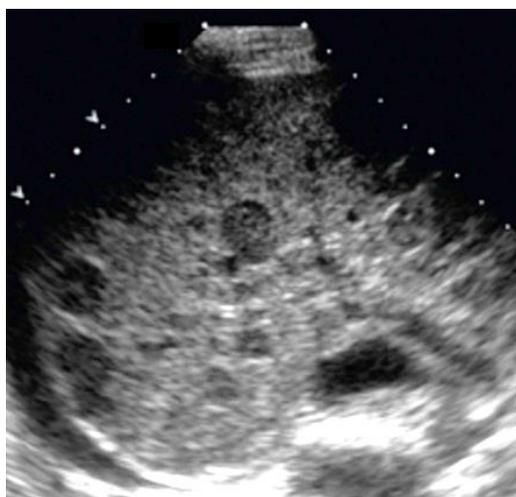


Рисунок 39. Фрагмент сонограммы в В-режиме. УЗ-картина типичного метастаза в печени (объяснение – см. в тексте)



Рисунок 40. Фрагмент сонограммы. УЗ-картина кистозного метастаза в печени

Мультиспиральная компьютерная томография

МСКТ для диагностики метастазов в печени проводится только с внутривенным контрастированием. Метастазы в печени имеют следующую картину (рис. 41):

- при нативном исследовании метастазы представлены гиподенсными образованиями;
- после внутривенного контрастирования большинство метастазов накапливают контрастный препарат слабее окружающей паренхимы печени, сохраняя гиподенсную структуру;
- накопление контрастного препарата в метастазах носит периферический характер и чаще всего возникает картина «ободка контрастирования», в отсроченную фазу контрастный препарат вымывается из новообразования, что также является удобным признаком для дифференциальной диагностики с гемангиомами;
- гиповаскулярные метастазы могут выглядеть гиперденсными как до-, так и после внутривенного контрастирования у пациентов со стеатозом печени [5, 27].

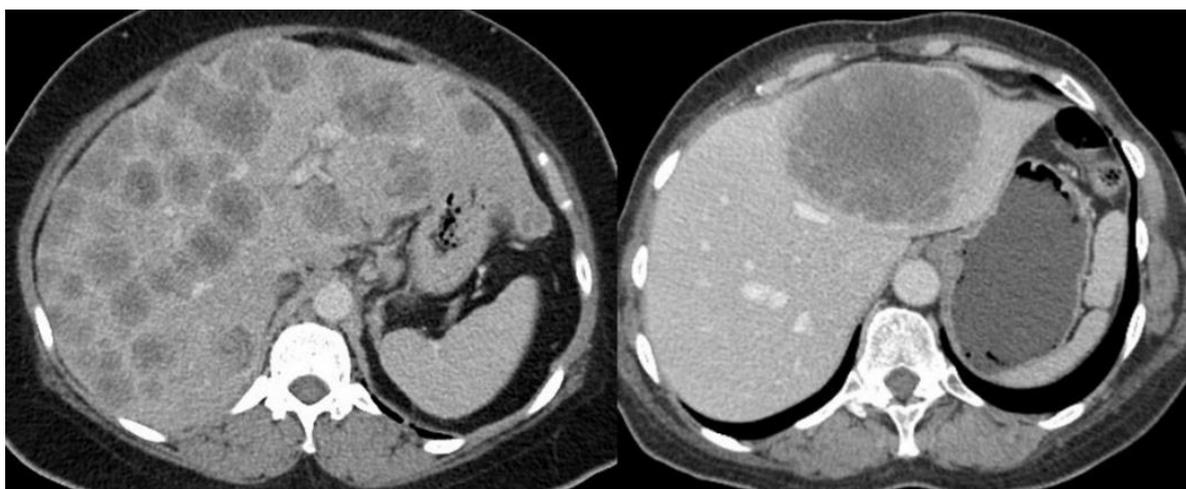


Рисунок 41. МСКТ с внутривенным контрастированием, серия томограмм в аксиальной плоскости. Варианты множественных мелких или единичного крупного метастаза.

МСКТ-картина метастазов в целом повторяет диагностическую картину основной опухоли, поэтому встречаются:

- гипervasкулярные метастазы, источником которых являются новообразования, отличающиеся повышенным накоплением контрастного препарата, в первую очередь, почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли, рак щитовидной железы (рис. 42);

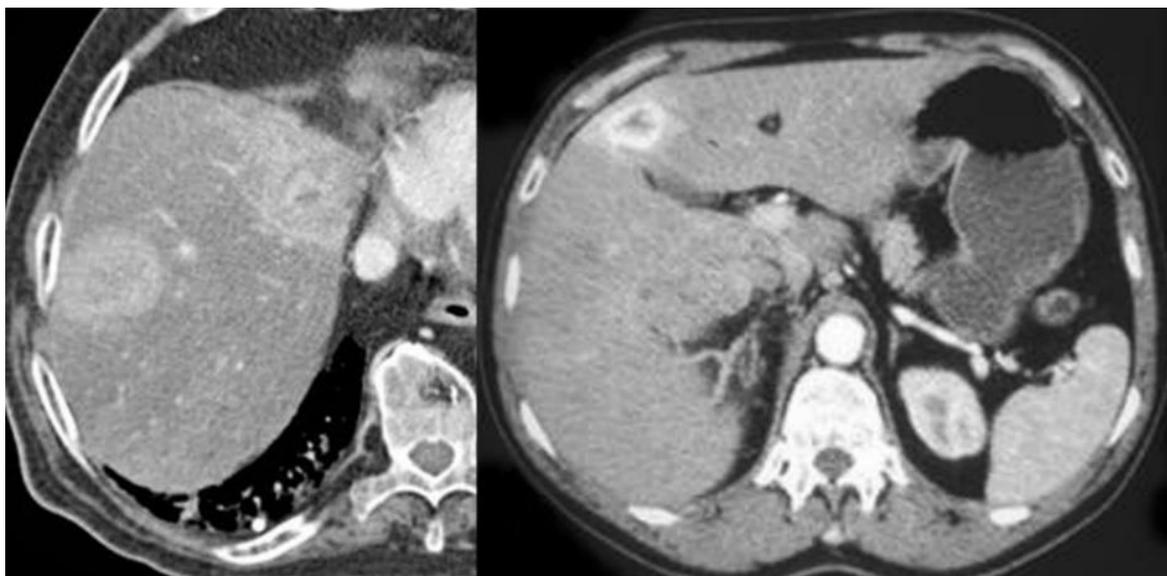


Рисунок 42. МСКТ с внутривенным контрастированием, компьютерная томограмма в аксиальной плоскости. МСКТ-картин гиперваскулярных метастазов

- кистозные метастазы, как правило, исходящие из злокачественных опухолей матки, яичников, а также из нейроэндокринных опухолей со склонностью к кистозной дегенерации (рис. 43).



Рисунок 43. МСКТ с внутривенным контрастированием, компьютерная томограмма в аксиальной плоскости. МСКТ-картина кистозного метастаза

Магнитно-резонансная томография

МР-картина метастазов в печени столь же вариабельна, как МСКТ-картина, и зависит от характера первичной опухоли, принципиально повторяя ее семиотику. Для точной диагностики метастазов необходимо проведение внутривенного контрастирования

[26, 54]. С этой целью могут использоваться как стандартные экстрацеллюлярные парамагнитные препараты, так и гепатоспецифический контрастный препарат гадоксетовой кислоты (рис. 44).

Чаще всего метастазы в печени при МРТ представлены:

- на T1-ВИ умеренно гипоинтенсивными образованиями;
- на T2-ВИ отмечается тенденция к умеренной гиперинтенсивности;
- после введения контрастного препарата появляется накопление контрастного препарата в образовании или вокруг него в виде ободка; метастазы меньше 1,5 см, как правило, накапливают контрастный препарат всем объемом, а более крупные метастазы контрастируются по периферии и могут иметь тенденцию к заполнению контрастным препаратом;
- гепатоспецифический парамагнитный контрастный препарат эффективен для дифференциальной диагностики метастазов в печени: в отсроченные фазы метастазы не накапливают гепатоспецифический парамагнитный контрастный препарат и выглядят как дефекты контрастирования на фоне накопившейся контрастный препарат печени.

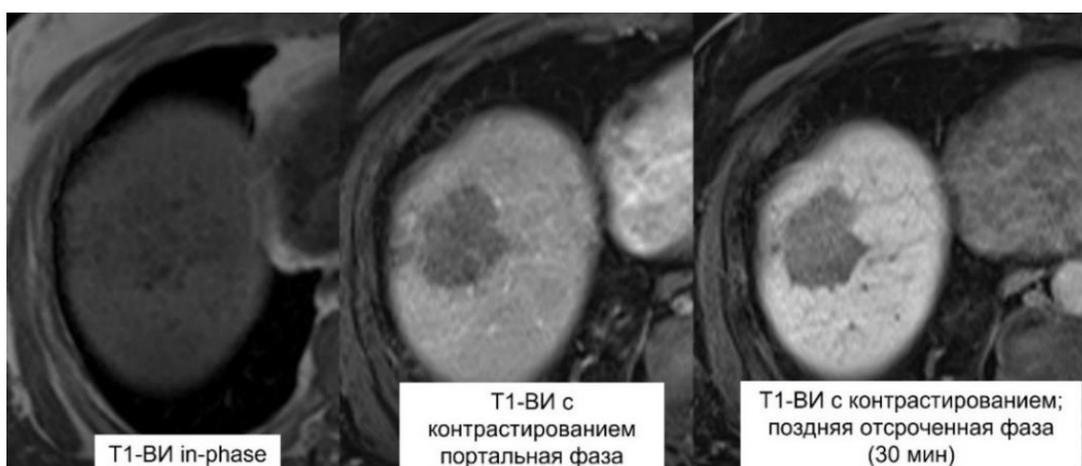


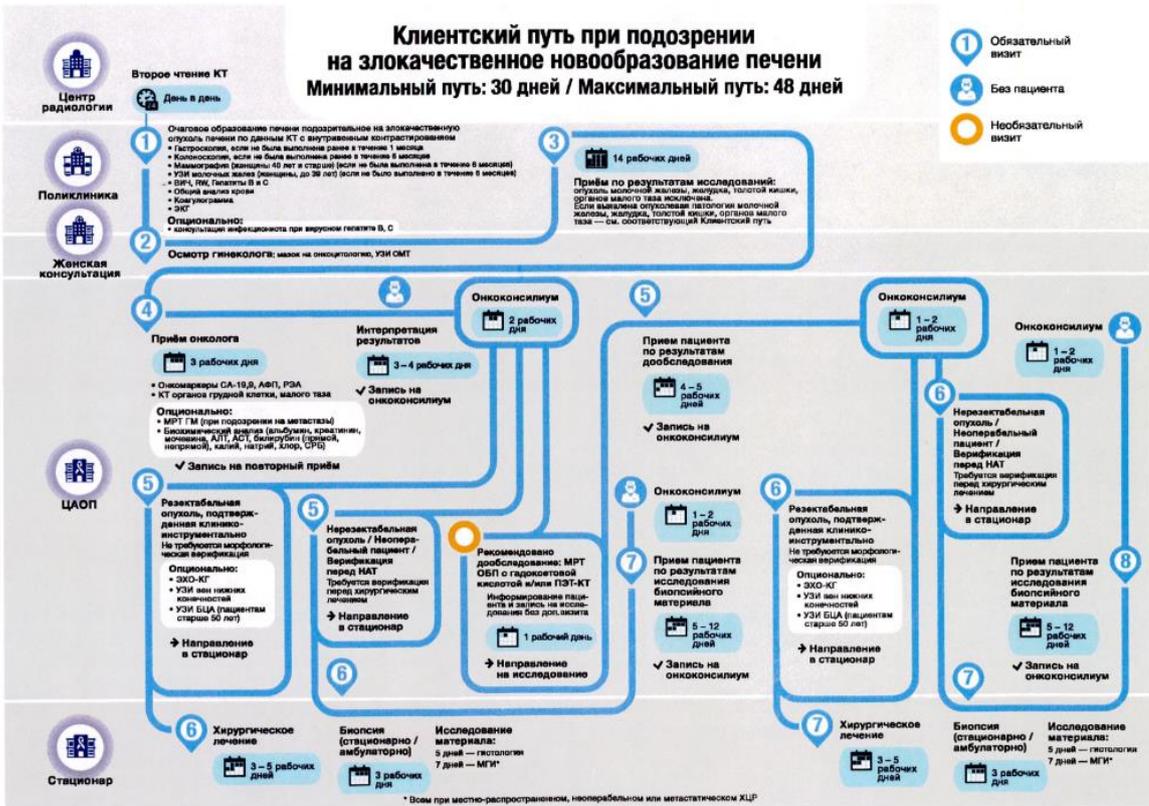
Рисунок 44. МРТ в аксиальной плоскости. МР-картина метастаза в печени в T1-ВИ с применением гепатоспецифического контрастного препарата: бесконтрастное, с контрастированием в портальную фазу, с контрастированием в отсроченную фазу (слева направо)

3.8. Маршрутизация пациентов с подозрением на злокачественное новообразование печени

Согласно приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 14.01.2022 № 16 «Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы» при подозрении на злокачественное новообразование печени необходимо в соответствии с Клиентскими путями (схемами) ведения пациентов с подозрением на ЗНО печени, направить пациента в медицинскую организацию, оказывающую первичную специализированную медико-санитарную помощь по профилю «онкология», для дальнейшего обследования и принятия решения о тактике лечения.

Клиентский путь при подозрении на злокачественное новообразование печени

Минимальный путь: 30 дней / Максимальный путь: 48 дней



IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак печени не редко возникает у пациентов в исходе хронических заболеваний печени на стадии цирроза. Диагностика этого онкологического заболевания на ранней стадии позволяет назначить эффективное лечение, провести резекционную операцию или трансплантацию печени, что сохранит жизнь пациенту. Представленные в методических рекомендациях данные направлены на повышение эффективности ранней диагностики и дифференцированной диагностики объемных образований печени в условиях поликлиники и стационара. Проведен анализ инструментов скрининга и ранней диагностики, среди которых биологические маркеры, мультиспиральная компьютерная томография печени и брюшной полости с контрастированием и магнитно-резонансная томография печени и брюшной полости с контрастированием.

Также в данных методических рекомендациях определены маршрутизация (клиентский путь) пациента с подозрением на злокачественное новообразование (ЗНО) печени согласно приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 14.01.2022 № 16 «Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Гранов А.М. Гемангиомы печени / А.М. Гранов, В.Н. Польшалов // СПб: Гиппократ. 1999. – 172 с.
2. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Современные возможности лучевой диагностики гепатоцеллюлярных аденом // Медицинская визуализация. – 2013. – № 1. – С. 33–43.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак печени (печеночно-клеточный). 2020. <http://cr.gosminzdrav.ru/#!/recomend/709>.
4. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика 3-е изд перераб. и доп / В.В. Митьков // М.: Издательский дом Видар-М, 2019. — 756 с.
5. Применение системы LI-RADS в диагностике очаговых изменений печени : методические рекомендации / сост. А. Е. Николаев, А. Н. Шапиев, А. П. Гончар [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 32. – М. : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2019. – 32 с.
6. Прокоп М. Спиральная и многослойная компьютерная томография. Учебное пособие в 2-х томах. Пер. с англ. под ред. А.В. Зубарева, Ш.Ш. Шотемора. / М. Прокоп, М. Галански // «МЕДпресс-информ». Москва.: – 2007. –Т.2. – С. 197-269, 416.
7. Сеницын В.Е. Методические рекомендации по безопасному и эффективному использованию контрастных веществ в лучевой диагностике: Российское общество рентгенологов и радиологов – проект, 3-я версия / В.Е. Сеницын, И.Е. Тюрин, Т.В. Латышоват // М, 2016.
8. Труфанов Г. Е. Практическая ультразвуковая диагностика: руководство для врачей: в 5 т. Т. 1. Ультразвуковая диагностика заболеваний органов брюшной полости / Г.Е. Труфанов, В.В. Рязанова // Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2016. – 240 с.
9. Хомерики С.Г. Билиарный папилломатоз: трудности дифференциальной диагностики / С.Г. Хомерики // Доказательная медицина 2014. – Т.3. – №1. – С. 20-26.
10. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. / J.A. Marrero, J. Ahn, R.K. Reddy et al. // Am J Gastroenterol, 2014. – Vol. 109, №9. – P. 1328-1348.
11. ACR Manual on Contrast Media Davenport / S.J. Cavallo, R. Cohan et al. // ACR Committee on Drugs and Contrast Media. Version 10.3. – 2018.
12. Benign focal liver lesions detected by computed tomography. Review of 1,184 examinations. / G. Horta, M. López, A. Dotte et al. // Revista médica de Chile, 2015. – Vol. 143, №2. – P. 197–202.
13. Bosman F.T. WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4 th edition. / F.T. Bosman, F. Carneiro, R.H. Hruban et al. // Lion: IARC Press, 2010. – P. 417.
14. Campos J. Focal Hepatic Lesions in Gd-EOB-DTPA Enhanced MRI: The Atlas. / J. Campos, C. Sirlin, J. // Choi Insights Imaging. 2012. – Vol.3, №5. – P. 451-74.
15. Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection / O. Farges, S. Daradkeh, H. Bismuth et al. // World journal of surgery, 1995. – Vol. 19, №1. – P. 19–24.
16. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. / O. Farges, N. Ferreira, S. Dokmak et al. Gut, 2011 – Vol. 60. – P. 85–89.
17. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. / S. Rizvi, S.A. Khan, C.L. Hallemeier et al. // Nat Rev Clin Oncol, 2018. – Vol. 15, №2. – P. 95-111.
18. Detection and characterization of focal hepatic lesions with diffusion-weighted MR imaging a pictorial review. / M. Kanematsu, S. Goshima, H. Watanabe et al. // Abdom Imaging, 2013. – Vol. 38, №2. – P. 297-308.
19. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. / J.A. Marrero, L.M. Kulik, C.B. Sirlin et al. // Hepatology, 2018. – Vol. 68, №2. – P. 723–50.

20. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP. / J.Y. Choi, S.W. Jung, H.Y. Kim et al. // *World J Gastroenterol*, 2013 – Vol. 19, №3. – P. 339-46.
21. Effects of liver cirrhosis and patient condition on clinical outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective analysis of 156 cases in a single center. / D. Jesper, S.G. Heyn, B. Schellhaas et al. // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018. – Vol. 30. – P. 552–556.
22. ESMO Guidelines Committee. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. / A. Vogel, A. Cervantes, I. Chau et al. // *Ann Oncol*, 2018. – Vol. 1, №29, S4. Erratum in: *Ann Oncol*, 2022. – Vol. 33, №6. – P. 666.
23. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. / M. Colombo, A. Forner, J. Ijzerman et al. // *Journal of hepatology*, 2016 – Vol. 65, №2. – P. 386–398.
24. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. / P.R. Galle, A. Forner, J.M. Llovet et al. // *J Hepatol*, 2018. – Vol. 69, №1. – P.182-236.
25. Evaluation of the Combined Application of AFP, AFP-L3, and DCP for Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: A Meta-analysis. / X. Wang, Y. Zhang, N. Yang et al. // *Biomed Res Int*, 2020. – Vol. 17. - 5087643.
26. Fluid–fluid Level in Hepatic Metastases: A Characteristic Sign of Metastases of Neuroendocrine Origin. / W. Sommer, C. Zech, F. Bamberg et al. // *Eur J Radiol*, 2012. – Vol. 81, №9. – P. 2127-32.
27. Focal Liver Lesions: Detection, Characterization, Ablation. / A.L. Baert, R. Lencioni, D. Cioni et al. // *Diagnostic Imaging. Medical Radiology*. Springer, 2005. – P. 403.
28. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging—A Systematic Review. / M. McInnes, R. Hibbert, J. Inácio et al. // *Radiology*, 2015. – Vol. 277, №3. – P. 927.
29. Focal nodular hyperplasia of the liver in 86 patients. / Y.H. Shen, J. Fan, Z.Q. Wu et al. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int*, 2007. – Vol. 6. – P. 52 – 57.
30. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. / B.N. Nguyen, J.F. Flejou, B. Terris et al. // *Am. J. Surg. Pathol*, 1999. – Vol. 23. – P. 1441–1454.
31. Focal Nodular Hyperplasia: Findings at State-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis / S.M. Hussain, T. Terkivatan, P. Zondervan, et al. // *RadioGraphics*, 2004. – Vol. 24, №1. – P. 3–17.
32. Gadolinium contrast agent selection and optimal use for body MR imaging. / F.F. Guglielmo, D.G. Mitchell, S. Gupta et al. // *Radiol. Clin. North Am*, 2014 – Vol. 52, №4. – P. 637-56.
33. gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf
34. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. / M. Claudon, C.F. Dietrich, B.I. Choi et al. // *Ultraschall Med*, 2013 – Vol.34, №1. – P.11-29.
35. Guindi M. So-Called Telangiectatic Focal Nodular Hyperplasia A Newly Recognized Variant of Hepatic Adenoma. / M. Guindi // *Pathology Case Reviews*, 2007. – Vol. 12. – P. 154 – 159.
36. Hall G.W. Kasabach–Merritt syndrome: pathogenesis and management. / G.W. Hall // *British journal of haematology*, 2001. – Vol. 112, №4. – P. 851–862.
37. Hepatic Adenoma. / S. Faria, R. Iyer, A. Rashid et al. // *AJR Am J Roentgenol*, 2004. – Vol. 182, №6. – P. 1520.
38. Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings. / L. Grazioli, M. Federle, G. Brancatelli // *Radiographics*, 2001. – Vol. 21, №4. – P. 877-92.

39. Hepatic arteriportal shunts: dynamic CT and MR features. / B.I. Choi, K.H. Lee, J.K. Han et al. // *Korean J Radiol*, 2002. – Vol.3, №1. – P. 1-15.
40. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features / G.E. Kim, S.N. Thung, W.M. Tsui et al. // *Liver International*, 2006. – Vol. 26, №3. – P. 334–338.
41. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. / V. Glinkova, O. Shevah, M. Boaz // *Gut*, 2004. – Vol. 53, №9. – P. 1352–1355.
42. Hepatocellular Adenoma and Focal Nodular Hyperplasia: Value of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging in Differential Diagnosis. / L. Grazioli, M. Bondioni, H. Haradome et al. // *Radiology*, 2012. – Vol. 262, №2. – P. 520-9.
43. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. / S. Chidambaranathan-Reghupaty, P.B. Fisher, D. Sarkar // *Adv Cancer Res*, 2021. – Vol.149. – P.1-61.
44. Hepatocellular Carcinoma: a Comprehensive Review of Biomarkers, Clinical Aspects, and Therapy. / N.M. Tunissiolli, M.M.U. Castanhole-Nunes, P.M. Biselli-Chicote et al. // *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017. – Vol. 18, №4. – P. 863-872.
45. Histological classification of liver and intrahepatic bile duct cancers in SEER registries. / S.F. Altekruse, S.S. Devesa, L.A. Dickie et al. // *J Registry Manag*, 2011. – Vol. 38, №4. – P. 201-205.
46. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma-A Systematic Review of Literature. / S.N. Martins-Filho, C. Paiva, R.S. Azevedo et al. // *Front Med (Lausanne)*, 2017. – Vol. 4. – P. 193.
47. Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. / J.M. Willatt, H.K. Hussain, S. Adusumilli et al. // *Radiology*, 2008. – Vol. 247, №2. – P. 311-30.
48. Infiltrative hepatocellular carcinoma: what radiologists need to know. / A.R. Reynolds, A. Furlan, D.T. Fetzer et al. // *Radiographics*, 2015. – Vol. 35, №2. – P. 371-86.
49. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. / I.R. Wanless, F. Callea, J.R. Craig et al. // *Hepatology*, 1995. – Vol. 22. – P. 983 - 993.
50. Intraarterial and intravenous contrast enhanced CT and MR imaging of multi-step hepatocarcinogenesis defining the early stage of hepatocellular carcinoma development. / S. Kobayashi, K. Kozaka, T. Gabata et al. // *Hepatoma Res*, 2020 – Vol. 6. – P. 36.
51. Intrahepatic Mass-forming Cholangiocarcinoma: Arterial Enhancement Patterns at MRI and Prognosis. / J.H. Min, Y.K. Kim, S.-Y. Kim et al. // *Radiology*, 2019. – Vol. 290, №3. – P. 691-699.
52. Intratumoral Steatosis in Focal Nodular Hyperplasia Coinciding with Diffuse Hepatic Steatosis: CT and MRI Findings with Histologic Correlation. / K. Mortelé, J. Stubbe, M. Praet et al. // *Abdom Imaging*, 2000. – Vol. 25, №2. - P. 179-81.
53. Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein improves diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma. / H.A. Lee, Y.R. Lee, Y.S. Lee et al. // *World J Gastroenterol*, 2021. – Vol. 28, №27. - P. 4687-4696.
54. Lincke T. Liver metastases: Detection and staging. / T. Lincke, C.J. Zech // *Eur J Radiol*, 2017. – Vol. 97. – P. 76-82.
55. Malhi H. Contrast-Enhanced Ultrasound of the Liver and Kidney. / H. Malhi, E. Grant, V. Duddalwar // *Radiol Clin North Am*, 2014. – Vol. 52, №6. – P. 1177-1190.
56. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. / J.H. Stoot, R.J. Coelen, M.C. De Jong et al. // *HPB (Oxford)*, 2010. – Vol. 12, №8. – P. 509-22.
57. Massarweh N.N. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. / N.N. Massarweh, H.B. El-Serag // *Cancer Control*, 2017. – Vol. 24, №3. - 1073274817729245.

58. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding, and malignant transformation. / J.C. Nault, G. Couchy, C. Balabaud et al. // *Gastroenterology*, 2017. – Vol. 152, №4. – P. 880-94.
59. MR Imaging of Hepatocellular Adenomas and Differential Diagnosis Dilemma. / L. Grazioli, L. Olivetti, G. Mazza et al. // *Int J Hepatol*, 2013. – 374170. – P. 1–20.
60. MRI features of hepatocellular carcinoma related to biologic behavior. / E.S. Cho, J.Y. Choi // *Korean journal of radiology*, 2015. – Vol.16, №3. – P. 449-64.
61. Multiple hepatic sclerosing hemangioma mimicking metastatic liver tumor successfully treated by laparoscopic surgery: report of a case. / M. Wakasugi, S. Ueshima, M. Tei // *International journal of surgery case reports*, 2015. – Vol. 8. – P. 137–140.
62. Namasivayam S. Imaging of Liver Metastases: MRI. / S. Namasivayam // *Cancer Imaging*, 2007. – Vol. 7, №1. – P. 2-9.
63. Palmucci S. Focal liver lesions detection and characterization: The advantages of gadoxetic acid-enhanced liver MRI. / S. Palmucci // *World J Hepatol*, 2014. – Vol. 6, №7. – P. 477-485.
64. Performance evaluation of the Elecsys PIVKA-II and Elecsys AFP assays for hepatocellular carcinoma diagnosis. / H.L.Y. Chan, A. Vogel, T. Berg et al. // *JGH Open*, 2022. – Vol.6, №5. – P. 292-300.
65. Qayyum A. Diffusion-Weighted Imaging in the Abdomen and Pelvis: Concepts and Applications. / A. Qayyum // *Radiographics*, 2009. – Vol. 29, №6. – P. 1797-810.
66. Semelka R.C. Abdominal-Pelvic MRI. / R.C. Semelka // John Wiley & Sons Inc, 2005. – P. 1477.
67. Sex hormones and risk of liver tumor / L. Giannitrapani, M. Soresi, E.L. Spada, et al. // *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006. – Vol. 1089, №1. – P. 228–236.
68. SIUMB guidelines and recommendations for the correct use of ultrasound in the management of patients with focal liver disease. / G. Vidili, I. De Sio, M. D'Onofrio et al. // *Journal of ultrasound*, 2019. – Vol. 22, №1. – P. 41–51.
69. Surveillance imaging and alpha-fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. / K. Tzartzeva, J. Obi, N.E. Rich et al. // *Gastroenterology*, 2018. – Vol. 154. – P. 1706–1718.
70. System Liver Imaging Reporting And Data System – LI-RADS [American College of Radiology. – URL: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LI-RADS/CT-MRI-LI-RADS-v2018>.
71. Torbenson M.S. Morphologic Subtypes of Hepatocellular Carcinoma. / M.S. Torbenson // *Gastroenterol Clin North Am*, 2017. – Vol. 46. – P. 365-391.
72. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. / D.F. Hayes, R.C. Bast, C.E. Desch et al. // *J Natl Cancer Inst* 1996, – P.1456–1466.
73. Utility of Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin, alone or in combination, as biomarkers for hepatocellular carcinoma. / R.K. Sterling, L. Jeffers, F. Gordon et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009. – Vol. 7. P. 104–113.
74. Van Beers B.E. Primovist, Eovist: what to expect? / B.E. Van Beers, C.M. Pastor, H.K. Hussain // *J Hepatol*, 2012. – Vol. 57, №2. – P. 421-429.
75. Varying appearances of cholangiocarcinoma: radiologic-pathologic correlation. / Y.E. Chung, M.J. Kim, Y.N. Park et al. // *Radiographics*, 2009. - Vol.29, №3. – P. 683-700.
76. Wanless I.R. On the pathogenesis of focal nodular hyperplasia of the liver / I.R. Wanless, C. Mawdsley, R. Adams // *Hepatology*, 1985. – Vol. 5. – P. 1194 - 1200.
77. Приказа Департамента здравоохранения города Москвы от 14.01.2022 № 16 «Об организации оказания медицинской помощи по профилю «онкология» в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы»

Таблица 1. Методы скрининга рака печени у пациентов с циррозом печени

Рекомендации	Методы скрининга	Интервал
AASLD-2017 APASL-2017	Ультразвуковое исследование печени +АФП	Каждые 6 мес
	Ультразвуковое исследование печени +АФП	Каждые 6 мес
EASL-2018	Ультразвуковое исследование печени для пациентов с циррозом СР-А и СР-В Для пациентов СР-С, только ожидающих трансплантацию	Каждые 6 мес
Japan Society of Hepatology - 2015	Группа очень высокого риска (цирроз печени вирусной этиологии) Ультразвуковое исследование печени + АФП + PIVKA-II + AFP-L3	Каждые 3–4 мес
	Мультидетекторная КТ или МРТ как начальный этап скрининга, даже при отрицательном УЗИ печени	Каждые 6-12 мес
	Группа высокого риска (ХГВ, ХГС, цирроз невирусной этиологии) Ультразвуковое исследование печени + АФП + PIVKA-II + AFP-L3	Каждые 6 мес
RUSSCO-2020	Группа риска ГЦР (цирроз печени любой этиологии) Ультразвуковое исследование печени + АФП При позитивном АФП - мультидетекторная КТ или МРТ с контрастированием, даже при отрицательном УЗИ печени	Каждые 6 мес

Таблица 2. Методы скрининга рака печени у пациентов с хроническим гепатитом

Рекомендации	Методы скрининга	Интервал
AASLD-2017	Скринингу не подлежат	
APASL-2017	Мужчины монголоидной расы старше 40 лет, с хронической HBV-инфекцией Женщины монголоидной расы старше 50 лет с хронической HBV-инфекцией Афроамериканцы старше 20 лет с хроническим гепатитом В Ультразвуковое исследование печени + АФП	Каждые 6 мес
EASL-2018	Группа умеренного риска , индекс PAGE-B 10-17 Группа высокого риска , индекс PAGE-B >18 Ультразвуковое исследование печени для пациентов с хронической HBV-инфекцией	Каждые 6 мес
Japan Society of Hepatology - 2015	Группа высокого риска (ХГВ, ХГС, цирроз невирусной этиологии) Ультразвуковой исследование печени + АФП + PIVKA-II + AFP-L3	Каждые 6 мес
RUSSCO-2020	Группа риска ГЦР (гепатит В) Ультразвуковое исследование печени + АФП При позитивном АФП - мультидетекторная КТ или МРТ с контрастированием, даже при отрицательной УЗИ печени	Каждые 6 мес

Диагностический алгоритм для пациентов группы риска при подозрении на ГЦР

