

## **Глава 15**

# **РАК ПЕЧЕНИ**

15.1 Клиническая анатомия и функция печени

15.2 Заболеваемость раком печени

15.3 Этиология рака печени

15.4 Предраковые заболевания печени,  
тактика их ведения и лечение

15.5 Профилактика рака печени

15.6 Патологическая анатомия рака печени

15.7 Стадии распространения рака печени

15.8 Клиническая симптоматика рака печени

15.9 Клинические формы рака печени

15.10 Диагностика рака печени

15.11 Дифференциальная диагностика рака печени

15.12 Лечение рака печени

15.13 Прогноз и диспансерное наблюдение

15.14 Используемая литература – 37 источников

15.15 Иллюстрационный материал – 7 рисунков

## 15.1 Клиническая анатомия и функция печени

Печень – непарный паренхиматозный орган, имеет мягкую консистенцию, красно-бурого цвета, масса ее у взрослого человека 1300-1800 г. Она покрыта брюшиной со всех сторон, за исключением ворот и части задней поверхности. Паренхима органа покрыта тонкой прочной фиброзной оболочкой (глиссонова капсула), которая входит в паренхиму органа и разветвляется в ней.

Печень расположена большей частью непосредственно под диафрагмой в правом верхнем отделе брюшной полости, а небольшая часть ее заходит влево от срединной линии. В горизонтальном положении у здорового человека среднего роста нижний передний край ее по среднеключичной линии находится на уровне реберной дуги. Верхняя граница справа по этой же линии проецируется на уровне IV-го межреберного промежутка, слева достигает V-го межреберного промежутка по парастеральной линии при максимальном выдохе. Расстояние между верхними и нижними точками характеризует размер правой доли. Его определяют перкуторно, он равен в среднем 10 см. По средней линии нижний край левой доли печени проецируется на середине расстояния между пупком и основанием мечевидного отростка. Отрезок между горизонтальной линией, проведенной на уровне верхней границы печени и нижним краем последней по средней линии характеризует величину левой доли. В норме она составляет 9 см. Отрезок между той же верхней точкой и местом пересечения нижнего края печени с левой реберной дугой служит дополнительным критерием для суждения о размере левой доли. Он равен 8 см.

Определение трех описанных величин называют определением размеров печени **по Курлову**. Они в норме – 10 x 9 x 8 см. Неравномерное увеличение любого из этих размеров свойственно либо гипертрофическим циррозам, гепатитам, либо очаговым поражениям печени опухолью. Поверхность печени в норме гладкая, блестящая.

Печень по внешним признакам разделена на неодинаковые по величине правую и левую доли. На передней поверхности границей между долями служит место прикрепления серповидной связки, на нижней поверхности границей являются левая и правая продольные борозды. Кроме того, выделяют квадратную и хвостовую доли. В углублении передненижней поверхности печени расположен желчный пузырь. В глубокой печеночной борозде на нижней поверхности правой доли находятся ворота печени. Через ворота в печень входят печеночная артерия и портальная вена с сопровождающими их нервами, выходят – общий печеночный желчный проток, лимфатические сосуды. В печени разветвляются воротная вена, печеночная артерия, желчные протоки и печеночные вены – на доли, сегменты.

Вопросы хирургии опухолей печени неразрывно связаны с современными представлениями о делении этого органа на доли и сегменты, что значительно облегчает определение локализации патологических очагов, создает представление о топографо-анатомическом взаимоотношении триады Глиссона (доли, сегменты и сосуды) с новообразованием, предусматривая тем самым радикальность оперативного вмешательства (А.М.Гранов с соавт., 1977).

Печень человека по внутриорганным архитектонике портальных элементов разделяется между сосудистыми щелями на две доли, 8 сегментов (первый сегмент соответствует хвостовой части, II, III, IV сегменты – левой доле, а V, VI, VII, VIII – правой доле печени). Каждая из этих частей – автономный и независимый друг от



друга, имеют обособленное крово- и лимфообращение, а также самостоятельные желчные протоки, что позволяет при лечении опухолевых заболеваний производить, так называемые, анатомические резекции печени.

Печень состоит из множества долек, образованных печеночными балками и гемокапиллярами. Печеночные балки состоят из гепатоцитов, в которых синтезируется желчь, гликоген, белки крови и ряд других веществ. Желчь состоит из 3 ингредиентов: **желчные кислоты, желчные пигменты, холестерин.**

**Желчные кислоты.** В печени из холестерина образуются первичные желчные кислоты: хенодезоксихолевая и холевая кислоты. После выделения желчи в кишечник из этих кислот под влиянием микрофлоры образуются более 20 различных вторичных желчных кислот. В основном эти вторичные желчные кислоты уходят с калом. Но две вторичные кислоты – дезоксихолевая и литохолевая всасываются в кишечнике, через воротную вену попадают в печень и вновь становятся полноценными компонентами желчи. Таким образом, в желчи преобладают вторичные желчные кислоты – дезоксихолевая и литохолевая, они не токсичные. Значительно меньше в желчи хенодезоксихолевой и холевой кислоты (токсичные). В желчи 80% – желчные кислоты и их соли находятся в связи с гликолем, поэтому их называют гликохолевыми соединениями, а 20% – с таурином (тауриновые соединения). При приеме пищи богатой углеводами увеличивается содержание гликохолевых кислот, при высокобелковой диете – таурохолевых. Желчные кислоты и их соли определяют основные свойства желчи как пищеварительного секрета.

**Желчные пигменты.** Когда эритроциты разрушаются в печени, селезенке и костном мозге с участием макрофагов, то гемоглобин метаболизируется и его гем освобождается. Повторно он не используется, а распадается на железо и желчные пигменты. Железо идет вновь на синтез гема, а желчные пигменты выводятся из организма через желчь. В начале при распаде гема образуется биливердин, и под влиянием фермента биливердинредуктазы он превращается в билирубин – пигмент краснокоричневого цвета. Билирубин нерастворим в воде, поэтому он транспортируется в соединении с альбумином. Когда определяют концентрацию билирубина в крови, то альбумин осаждают спиртом и тем самым высвобождают билирубин – непрямой билирубин. В печени происходит конъюгация билирубина с глюкороновой кислотой, и этот связанный билирубин называется **прямым билирубином**. В кишечнике от прямого билирубина под действием ферментов микроорганизмов отщепляется глюкороновая кислота. Оставшийся билирубин превращается в две группы пигментов: 1) уробилиногены, и 2) стеркобилиногены. Примерно 95% эти пигменты выводятся с калом, 5% всасываются в кишечнике, попадают в кровь, из нее – частично в желчь, частично – в мочу. В кале, моче эти пигменты превращаются в уробилины и стеркобилины, имеющие желтую окраску. В норме здоровый человек за сутки выделяет с калом около 200-300 мг желчных пигментов и около 1-2 мг с мочой.

У здорового человека концентрация билирубина в крови равна 1,7-17 мкмоль/л. При этом 3/4 приходится на долю прямого (т.е. связанного с глюкороновой кислотой) билирубина.

При интенсивном гемолизе эритроцитов (б-нь Боткина) печень не успевает связывать билирубин и возрастает концентрация прямого билирубина. При обтурационных желтухах, когда печень успевает связывать билирубин, но желчь не может выйти из желчных протоков, в крови накапливается прямой (связанный) билирубин.

**Холестерин.** До 80% холестерина, содержащегося в организме, синтезируется в гепатоцитах, 10% его образуется в клетках тонкого кишечника и около 5% – в клетках кожи. Холестерин в желчи находится в растворённом состоянии, главным образом, за счет солей желчных кислот. Холестерин необходим для образования мицелл и хиломикронов. В среднем за сутки синтезируется около 1 г. холестерина. Если с пищей поступает много холестерина, то синтез собственного почти полностью прекращается. В тонком кишечнике около 30% холестерина всасывается в кровь, а остальная часть холестерина выводится. Если нарушается баланс между поступлением и выведением, может наблюдаться гиперхолестеринемия, приводящая к атеросклерозу и желчно-каменной болезни.

Таким образом, желчные пигменты являются экскретируемыми печенью конечными продуктами распада гемоглобина и других производных порфиринов.

В целом 80% клеток печени – это гепатоциты. Они организованы в виде пластинок (два слоя гепатоцитов). Внутренние поверхности каждого слоя образуют желчный капилляр, а наружные их поверхности обращены к синусоидам. Синусоиды печени – это видоизмененные капилляры. По ним циркулирует смешанная кровь – артериально-венозная. Венозная кровь поступает в печень из воротной вены, а артериальная – из печеночной артерии. Из синусоидов кровь собирается в ветви печеночной вены, которая впадает в нижнюю полую вену. В минуту через печень протекает 1,2 л крови, при этом 70% поступает через воротную вену, собирающую кровь от пищеварительного тракта. Именно в гепатоцитах происходит обезвреживание как собственных метаболитов, так и чужеродных веществ, которые не идут на пластические или энергетические процессы организма.

Начальным звеном желчевыводящей системы печени являются межклеточные желчные каналы (капилляры), образованные билиарными поллюсами двух и более смежных гепатоцитов. Желчные каналы не имеют собственной стенки, ею служат цитоплазматические мембраны гепатоцитов. Межклеточные желчные каналы, сливаясь друг с другом на периферии печеночной дольки, образуют более крупные холангиолы. Они впадают в междольковые желчные протоки. На нижней поверхности печени в области поперечной борозды левый и правый желчные протоки соединяются, образуя **общий печеночный проток**. Последний, сливаясь с пузырным протоком, впадает в **общий желчный проток**, длиной 8-12 см. Общий желчный проток открывается в просвет двенадцатиперстной кишки в области **большого дуоденального сосочка**. Движение желчи в желчевыводительном аппарате обусловлено разностью давления в его частях и двенадцатиперстной кишке, а также состоянием сфинктеров и внепеченочных желчных путей. Выделяют три сфинктера: 1) сфинктер Мирици – в месте слияния пузырного и общего желчного протоков; 2) сфинктер Люткенса – в шейке желчного пузыря; 3) сфинктер Одди – в концевом отделе общего желчного протока. Тонус этих сфинктеров важен для направления движения желчи. Давление в желчном протоке колеблется от 4 до 300 мм водяного столба. Вне пищеварения в желчном пузыре давление составляет 60-185 мм вод. ст., во время пищеварения, за счет сокращения желчного пузыря, оно поднимается до 150-260 мм вод. ст., обеспечивая выход желчи в двенадцатиперстную кишку через открывающийся сфинктер Одди. Сильными возбудителями желчевыделения являются яичные желтки, молоко, мясо, жиры.

**Кровоснабжение** печени осуществляется из двух источников – преимущественно воротной вены (2/3 объема) и лишь 1/3 из системы печеночной артерии, отходящей из чревного ствола брюшной части аорты.



**Артериальное кровоснабжение** печени обеспечивается из собственной печеночной артерии. Артериальные анастомозы печени разделяются на две системы: внеорганную и внутриорганную. Внеорганную образуют в основном ветви, отходящие от а. hepatica communis, а. gastroduodenalis и hepatica dextra. Внутриорганная система коллатералей образуется за счет анастомозов между ветвями hepatica propria.

**Венозная система печени** представлена приводящими и отводящими кровью венами. Основной приводящей веной является воротная. Отток крови из печени происходит по печеночным венам, впадающим в нижнюю полую вену.

Воротная вена формируется из двух крупных стволов: селезеночной и верхней брыжеечной вены. На уровне ворот печени портальная вена разделяется на правую ветвь, которая снабжает кровью правую долю печени и левую ветвь, снабжающую левую, хвостовую и квадратную доли. Печеночные вены являются отводящей сосудистой системой печени.

**Лимфоотток** от печени осуществляется через печеночные лимфоузлы, расположенные в непосредственной близости к воротной вене, печеночной артерии и общему желчному протоку. Кроме того, лимфа поступает в лимфоузлы, которые находятся над диафрагмой и в средостении.

### **Функция печени**

Печень представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создаётся единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. К основным функциям печени относятся:

1. **Секреторная функция** – продуцируемая гепатоцитами желчь является физиологически активным веществом и выполняет следующие функции:

- Эмульгирует жиры в двенадцатиперстной кишке, растворяет продукты гидролиза жиров;
- Способствует всасыванию и ресинтезу триглицеридов, участвуя в образовании мицелл и хиломикрон, регулирующих активность гепатоцитов;
- Повышает активность ферментов панкреатического сока, особенно липазы;
- Усиливает гидролиз и всасывание белков и углеводов;
- Стимулирует рост микрофлоры в толстом кишечнике, моторную функцию желудочно-кишечного тракта;
- Инактивирует пепсин в двенадцатиперстной кишке;
- Оказывает бактерицидное действие;
- В больших концентрациях желчь вызывает угнетение многих жизненно важных функций организма.

2. **Синтезирующая функция.** В печени синтезируются белки (альбумин – 96%, глобулин – 85%), факторы свертывающей системы (фибриноген, протромбин), глюкоза, гликоген, жиры, кетоновые тела.

3. В печени происходит связывание аммиака – токсического продукта – за счет образования мочевины и креатинина.

4. В печени инактивируются многие гормоны: стероиды, инсулин, глюкогон, биогенные амины – катехоламины, серотонин, гистамин, половые гормоны (эстрогены, андрогены).

5. В печени происходит обезвреживание токсических и лекарственных препаратов за счет окисления, восстановления, гидролиза и конъюгации с глюкороновой и другими кислотами. Так, в процессе гидролиза белков в кишечнике за счет деятельности микрофлоры из тирозина синтезируется крезол и фенол, из триптофана – скатол и

индол. В кишечнике эти токсические соединения всасываются и через воротную вену попадают в печень, где происходит гидроксилирование и конъюгация с глюкуроновой и серной кислотами, и они становятся нетоксичными конъюгатами. Благодаря этому печень выполняет важнейшую функцию – барьерную.

6. Печень выполняет роль депо- крови, углеводов, белков, жиров, витаминов (типа А, Д, К, С, РР), микроэлементов.

7. Печень принимает активное участие в эритрокинетике, в частности, в разрушении эритроцитов и дегидратации гема.

8. Печень участвует в иммунопоэзе и иммунологических реакциях.

## 15.2 Заболеваемость раком печени.

По данным международного центра ВОЗ в Лионе в 57 странах мира, включая 15 республик бывшего СССР, в 2000 году зарегистрировано 564336 больных первичным раком печени, а от него умерли 548554 больных, стандартизованные показатели (мировой стандарт), соответственно составили  $20,5\text{‰}$  и  $17,8\text{‰}$ . Среди всех злокачественных опухолей удельный вес первичного рака печени у мужчин составляет 7,5%, у женщин – 3,5%.

Рак печени распространён неравномерно. Между отдельными странами различие в заболеваемости достигает 20-кратных размеров. Наиболее высокий уровень заболеваемости (мировой стандарт) в 2000 году зарегистрирован в Мали ( $50,4\text{‰}$ ), Конго ( $49,0\text{‰}$ ), Китае ( $48,0\text{‰}$ ), Гонконге ( $46,3\text{‰}$ ), Японии ( $37,3\text{‰}$ ), умеренней – во Вьетнаме ( $28,9\text{‰}$ ), Филиппинах ( $27,2\text{‰}$ ), Сингапуре ( $24,1\text{‰}$ ), Эфиопии ( $20,6\text{‰}$ ), очень низкий – в Нидерландах ( $2,4\text{‰}$ ), Норвегии ( $2,5\text{‰}$ ), Уругвае ( $2,9\text{‰}$ ), Великобритании ( $3,3\text{‰}$ ), Индии ( $3,4\text{‰}$ ) (IARC Cancer – Base № 5, Lyon, IARC Press, 2001).

Среди 15 республик бывшего СССР в 2000 году стандартизованные показатели (мировой стандарт) заболеваемости колебались в широких пределах – от 4,6 до  $21,3\text{‰}$ . Относительно высокий уровень зарегистрирован в Литве ( $21,3\text{‰}$ ), Туркмении ( $20,0\text{‰}$ ), Грузии ( $15,4\text{‰}$ ); в пределах от 5 до 10 на 100000 населения в Кыргызстане, России, Белоруссии, Казахстане, на Украине, Армении и ниже 4,0 только в Азербайджане (М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2002 г.).

В 2005 году в Республике Казахстан первичный рак печени диагностирован у 966 больных ( $6,4\text{‰}$ ). Частота рака печени за последние 3 года увеличилась на  $0,4\text{‰}$ , при темпе прироста 5,2%. Рост заболеваемости отмечен в 9 областях и городах Алматы, Астане. Максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы в Западно-Казахстанской ( $9,2\text{‰}$ ), Карагандинской ( $8,3\text{‰}$ ), Восточно-Казахстанской ( $8,4\text{‰}$ ) областях; низкие – в Алматинской и Южно-Казахстанской (по  $3,3\text{‰}$ ), Жамбылской ( $4,9\text{‰}$ ), Костанайской ( $5,6\text{‰}$ ) областях и г. Астане ( $4,6\text{‰}$ ) (Ж.А. Арзыкулов с соавторами, 2006 г.).

**Возрастно-половые особенности.** Первичный рак печени встречается во всех возрастных группах – от новорожденных до стариков. Опухоли печени у детей не являются большой редкостью. На их долю приходится 1,5% от общего числа злокачественных новообразований у детей до 15 лет. Так, по данным ВОЗ в Лионе в 2000 году стандартизованные показатели (мировой стандарт на 1 млн.) заболеваемости детей раком печени в различных странах Европы отмечались в пределах от 0,6 (в Югославии) до 2,7 (в Норвегии). Наиболее высокая частота заболевания встречается в возрасте от



50 до 70 лет. Однако в азиатских и африканских странах, особенно среди рабочих золотых приисков, первичный рак печени поражал в возрасте от 16 до 34 лет.

Первичный рак печени в 2-3 раза чаще возникает у мужчин, чем у женщин. Так, стандартизованные показатели (мировой стандарт) заболеваемости раком печени в 2000 году в Китае у мужчин составили  $35,2\%_{0000}$  у женщин –  $13,3\%_{0000}$ , соответственно в Мали –  $34,6\%_{0000}$  и  $15,8\%_{0000}$ , Кыргызстане –  $15,3\%_{0000}$  и  $6,0\%_{0000}$ , Туркменистане –  $14,6\%_{0000}$  и  $5,4\%_{0000}$ , России –  $5,6\%_{0000}$  и  $2,3\%_{0000}$ , Казахстане –  $5,3\%_{0000}$  и  $3,2\%_{0000}$ , Великобритании –  $2,2\%_{0000}$  и  $1,1\%_{0000}$ , Индии –  $2,3\%_{0000}$  и  $1,1\%_{0000}$ .

Такое соотношение (2-3 к 1) заболевших мужчин и женщин характерно для гепатоцеллюлярного, чем холангиоцеллюлярного рака.

### 15.3 Этиология рака печени

К этиологическим факторам, способствующим развитию первичного рака печени, относятся:

- 1) факторы, связанные с питанием;
- 2) глистные инвазии печени;
- 3) инфекционные поражения печени;
- 4) циррозы печени.

**1. Факторы, связанные с питанием.** Одним из важных факторов в этиологии рака печени считается **квашиоркор**. В литературе это заболевание фигурирует под различными названиями. Наиболее частые из них: “детская пеллагра”, “злокачественное недоедание”, “жировая дистрофия печени”. Квашиоркор обычно наблюдается в детском и раннем юношеском возрасте, когда пищевой рацион содержит недостаточное количество белка, и в нем преобладают углеводы. Характерными клиническими признаками являются отеки, депигментация волос и кожи, слабо развитая мускулатура. При микроскопическом исследовании печени выявляется жировая и белковая дистрофия, атрофия печеночной ткани, а в более поздних стадиях – некрозы, что в конечном итоге приводит к развитию цирроза и рака печени (Л.А. Черкес, 1960).

Из других алиментарных факторов, способствующих развитию первичного рака печени, следует отметить ряд лекарственных веществ, применяемых населением Африки и Азии. Так, Lin Tien-Yn (1970) указывает, что среди местного населения Южной Африки очень распространено употребление **глюкозида-циказина и алкалоида**, содержащегося в некоторых разновидностях растений *Senecio jacobaea*. Алкалоид как опьяняющее средство применяется в течение всей жизни, начиная с детского возраста. В результате систематического приема алкалоида *Senecio jacobaea* в печени возникают некрозы, дегенеративные изменения, узловая гиперплазия, гематомы. Эти изменения выявлены в эксперименте при скармливании крыс продуктами, содержащими этот алкалоид (Cook J.W. et. al., 1950).

В течение длительного времени регулярное употребление **алкогольных напитков** играет важную роль в возникновении цирроза-рака. Интересными являются данные Sakurai M.A. (1969), отметившего, что в Японии среди алкоголиков цирроз печени и гепатома встречаются в 20%, а среди лиц, не злоупотребляющих алкоголем, эта цифра достигает лишь 3%.

Другим установленным этиологическим фактором является загрязнение пищи **афлотоксинами**. Афлотоксины – токсические метаболиты жизнедеятельности плес-

невых грибов *Aspergillus flavus*, которые подавляют синтез ДНК и РНК, белка и митотическую активность печеночных клеток (Alpert M.E. et. al, 1971). Афлотоксины образуются в заплесневевшей муке, кукурузе, рисе, соевых бобах, арахисе и др. В эксперименте кормление животных заплесневшим зерном приводит к развитию опухолей печени. Афлотоксины попадают в организм человека с принимаемой пищей, пораженной грибом *Aspergillus flavus*, вырабатывающим этот токсин. Изучение степени зараженности пищи афлотоксином и частоты первичного рака в Уганде, Кении и Мозамбике показало полную связь и взаимозависимость между этими процессами (Alpert M.E. et. al., 1971).

**2. Глистные инвазии печени.** Возникновению рака внутрипеченочных желчных протоках способствуют такие гельминты, как описторхоз, шистоматоз, клонорхоз. Цикл развития всех трех гельминтов связан с водной средой, поэтому они обитают по берегам рек и в местах их разлива. Первым промежуточным хозяином их являются моллюски, вторым рыбы. Заражение людей происходит при употреблении термически не обработанной (сырой) рыбы, которая содержит личинки паразита. Последние через фатеров сосочек проникают в желчевыводящие протоки. Паразит гнездится преимущественно в желчных протоках больного, где и возникают основные изменения. Они выделяют токсические вещества, вследствие чего эпителиальный покров стенки протоков воспаляется с инфильтрацией из лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов. Стенки протоков утолщаются за счет разрастания соединительной ткани, просвет их суживается вплоть до закрытия, и в таких случаях происходит метаплазия эпителия. Эпителий заменяется многоядным, ядра клеток увеличиваются в размерах, хроматина становится больше, встречаются фигуры митозов. Начинают обнаруживаться аденоматозные разрастания эпителия. И.А.Зубов (1962) оценивает эти изменения как переходящие в рак. Большую роль в патогенезе этих изменений играют токсико-аллергические реакции, возникающие в результате выделения паразитами токсических веществ (П.Н.Плотников, 1953).

В настоящее время твердо установлено, что с хронической гельмитозной инвазией связана высокая заболеваемость холангиоцеллюлярным раком печени в эндемических районах. Гельминты распространены в Китае, в странах Корейского полуострова, Японии и на Дальнем Востоке. В России наиболее крупный эндемический очаг гельминтоза, в частности описторхоза, расположен в Обь-Иртышском бассейне на севере Тюменской области, где заболеваемость раком печени в 10 раз больше, чем на остальной территории России (А.А.Шайн, 1971).

**3. Инфекционные поражения печени.** Из инфекционных заболеваний ведущую роль в возникновении первичного рака печени играет вирусный гепатит (болезнь Боткина), реже малярия. Точно установлено, что основным этиологическим фактором гепатоцеллюлярного рака печени является **вирус гепатита В**. Патологоанатомические изменения в печени при вирусном гепатите характеризуются дистрофическими и некробиотическими процессами в гепатоцитах и воспалительной инфильтрацией в строме с пролиферацией и коллгенизацией аргирофильных волокон. Последовательно нарастают процессы регенерации гепатоцитов, причем митотическое деление их сменяется amitotическим. В случаях перехода острой формы в хроническую персистирующую форму увеличиваются инфильтрации лимфоидных, плазмочитарных и гистиоцитарных клеток в печеночных балках, возникают разрастания грубой рубцовой соединительной ткани, в участках ранее разрушенных печеночных клеток, пере-



ходя в цирроз, иногда в рак печени. А.В.Чалкин, В.А. Вильцинг (1970) отмечают взаимосвязь между вспышками вирусного гепатита 1957-1961 гг. и частотой первичного рака печени в последующие годы.

По свидетельству А.А.Шайна (2000) вирусом гепатита В заражено около 200 млн. человек. Хроническими носителями этого вируса, нередко с детского возраста, являются от 10% до 90% населения Юго-Западной Африки и Юго-Восточной Азии. Риск возникновения рака печени при хроническом носительстве вируса гепатита В в 150-200 раз выше, чем у здоровых людей.

При малярии отмечается отчетливое увеличение печени, обусловленное главным образом полнокровием и гиперплазией ретикулоэндотелиальных клеток, содержащих гемомеланин. Одновременно обнаруживается гемосидероз. На фоне гиперплазии ретикулоэндотелиальных клеток в дальнейшем возможно огрубение стромы и диффузное разрастание волокнистой соединительной ткани между дольками и балками гепатоцитов. По мнению ряда исследователей малярия часто способствует развитию рака печени (К.А.Афанасьев, 1958, Jantschew u. Ninh, 1962).

**4. Цирроз печени** рассматривают как предраковое заболевание. Сочетание цирроза с гепатоцеллюлярным раком печени обнаруживают часто. У больных циррозом рак печени встречается в 5-25% случаев. Ещё чаще (50-80%) находят цирротические изменения в печени при гепатоцеллюлярном раке.

На фоне каких циррозов печени чаще развивается первичный рак этого органа. Steiner P.F. (1960) считает, что при всех формах цирроза может развиваться рак, однако при пигментном, портальном циррозах развитие его наблюдается чаще.

По мнению большинства исследователей, наблюдаемые при циррозе печени (некрозы, регенерации, разрастание соединительной ткани) в сочетании с воздействием канцерогенных веществ из внешней среды и вторичных желчных кислот, являются предрасполагающими или способствующими факторами для развития первичного рака печени.

**Патогенез** гепатоцеллюлярного рака изучен недостаточно. В отношении механизма возникновения холангоцеллюлярного рака А.А.Шайн (1983) выдвигает следующую концепцию:

**Роль инициатора злокачественного роста принадлежит вторичным желчным кислотам.** При гельминтозе, в частности, описторхозе, превращение первичных желчных кислот во вторичные происходит во внутрипеченочных желчных протоках. Это подтверждается тем, что –

- заражение описторхозом, как правило, сочетается с микробной инфекцией во внутрипеченочных протоках;
- энтеробактерии протоковой желчи больных хроническим описторхозом участвуют в деконъюгации желчных кислот и синтезе вторичных желчных кислот;
- в протоковой желчи больных описторхозом повышена концентрация вторичных желчных кислот;
- при описторхозе обнаруживают участки метаплазии протокового эпителия по кишечному типу, что невозможно объяснить иначе, чем воздействием вторичных желчных кислот.

*Гельминты создают оптимальные условия для реализации канцерогенного эффекта вторичных желчных кислот.*

Хроническая гельминтная инвазия приводит к:

- механическому повреждению эпителия присосками гельминтов;

- усилению пролиферации эпителия протоков и появлению аденоматозных разрастаний;
- нарушению структуры и функции клеточных мембран;
- нарушению обменных процессов в клетках и накоплению продуктов перекисного окисления липидов;
- высокой частоте повреждений молекулы ДНК и снижению функциональной активности ее репаративной системы;
- снижению активности факторов, регулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток;
- желчестазу и длительному контакту вторичных желчных кислот с клетками-мишенями из-за скопления в протоках гельминтов, слизи и слущенного эпителия.

В результате осуществления вышеуказанных процессов, очевидно, развивается холангиоцеллюлярный рак печени.

#### **15.4 Предраковые заболевания печени, тактика их ведения и лечение**

К предраковым заболеваниям печени относятся: цирроз печени, хронический холангит, доброкачественные опухоли печени.

**1. Цирроз печени.** Цирроз печени представляет собой хроническое, воспалительно-дегенеративное поражение всех структур печени (паренхимы, стромы, сосудов, желчных ходов) с узловой регенерацией печеночных клеток, диффузным разрастанием соединительной ткани, глубокой перестройкой архитектоники органа и глубоким нарушением основных функций печени. Это, как правило, исход хронического гепатита, т.е. II этап этого заболевания.

Клинические проявления, характерных для цирротического поражения печени:

- значительное увеличение печени, более плотная, каменистая консистенция;
- спленомегалия с явлениями гиперспленизма (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);
- кожные знаки (сосудистые паучки, “звездочки”, капельки, гиперпигментация кожи, печеночные красноватые ладони);
- синдром портальной гипертензии (асцит, варикозное расширение вен пищевода, желудка, прямой кишки, наличие артериовенозных анастомозов – “голова медузы”);
- геморрагический синдром (пищеводные, желудочные, носовые и ректальные кровотечения);
- фиброзные изменения печени по данным УЗИ;
- значительное ухудшение общего состояния (усиление боли в области печени, диспептические расстройства, кожный зуд, похудание, общая слабость).

Таким образом, в основном клиника цирроза печени определяется гепатоцеллюлярной недостаточностью, портальной гипертензией и выраженным астеноневротическим синдромом. По морфологическим признакам различают крупно- и мелкоочаговые формы. Конкретные клинические проявления зависят от клинико-морфологического варианта. Согласно Гаванской классификации, принятой на V Панамериканском конгрессе гастроэнтерологов в 1956 году, принято различать: портальный, постнекротический, биллиарный и смешанный циррозы.

*Портальный цирроз (мелкоузловой) или Лаэннека* характеризуется преобладанием в клинической картине явлений портальной гипертензии с асцитом, тогда как другие



функции печени нарушены меньше или сохранены. Причинами портальной гипертензии являются сдавление синусоидов и печеночных вен узлами-регенератами, фиброзной тканью. В норме давление в портальной системе составляет 120-150 мм водного столба по Вальдману. При портальной гипертензии оно повышается и достигает 300-500 мм водного столба. При этом происходит сброс неочищенной, необезвреженной крови из портальной системы в систему печеночной вены, минуя паренхиму печени.

В генезе *пост панкреатического* крупно узлового цирроза печени лежит преимущественное поражение гепатоцитов (исходы вирусных гепатитов), поэтому в клинической картине доминируют признаки гепатоцеллюлярной недостаточности.

При *билиарном циррозе печени или циррозе Гано* патологический процесс локализуется в желчных капиллярах, протоке и желчной ткани, расположенной вокруг них. В клинической картине преобладает холестатический синдром, проявляющийся желтухой, кожным зудом, просветлением кала, темной мочой. Лабораторно для этой формы цирроза характерна резкая гипербилирубинемия, гиперхолестеренемия, наличие желчных кислот в крови и моче.

При *смешанном циррозе* могут встречаться клинические проявления вышеуказанных трех видов цирроза печени в той или иной степени выраженности.

Диагноз циррозов печени устанавливается на основании анамнеза заболевания (перенесенный вирусный гепатит, глистная инвазия, злоупотребление алкоголем и т.д.) и его длительности, проведением клинико-биохимических, ультразвуковых, иммунологических, радиоизотопных исследований.

Лечение направлено на приостановление или уменьшение прогрессирования патологического процесса в печени, ликвидацию или уменьшение интоксикации, выравнивание нарушенных функций печени.

**2. Хронический холангит** – воспаление внепеченочных и внутripеченочных желчных протоков. Клиническая картина хронического холангита проявляется следующими проявлениями:

- субфебрилитет, лихорадка, озноб;
- более четкие изменения со стороны крови (нейтрофильный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, осадочные пробы и т.д.);
- гепатомегалия;
- в различной степени выраженности нарушения основных функций печени, в том числе и пигментного обмена, что проявляется желтухой, могут быть явления билистаза;
- явления интоксикации;
- дискинетические боли в области печени.

Диагноз устанавливается на основании жалобы, анамнеза и проведения клинико-лабораторных, ультразвуковых, гепато-холангиографических исследований.

Лечение направлено на подавление инфекционно-воспалительного процесса в желчных протоках, улучшения условий оттока желчи и восстановления нарушенных обменно-трофических функций печени.

**3. Аденомы печени** представляют собой доброкачественные опухоли, возникающие из печеночных клеток или эпителиальных клеток желчных протоков. В зависимости от их строения различают: 1) доброкачественную гематому, исходящую из печеночных клеток, 2) доброкачественную холангиому, исходящую из эпителия желчных протоков; 3) доброкачественную аденому смешанного строения – гепатохолангиому.

Макроскопически аденомы печени имеют вид круглых сероватых или темно-красных образований различных размеров, располагающихся под капсулой или в толще печени. Они могут быть одиночными или множественными. Более склонны к озлокачествлению трабекулярные аденомы. Аденомы долгое время протекают бессимптомно и проявляются при достижении больших размеров или же обнаруживаются случайно при УЗИ и КТ печени, лапароскопии.

Среди объективных симптомов первостепенное значение имеет наличие пальпируемой опухоли. В отличие от рака печени, аденомы характеризуются медленным ростом, длительным течением и общим удовлетворительным состоянием больных.

Лечение доброкачественных опухолей печени хирургическое. Объем резекции печени зависит от размеров и локализации опухоли, начиная от сегментэктомии и кончая расширенной правосторонней гемигепатэктомией.

### 15.5 Профилактика рака печени

**Первичная профилактика** рака печени заключается в иммунизации населения эндемических районов против вируса гепатита В путем введения иммуноглобулина. Создание активного иммунитета позволит снизить количество носителей вируса гепатита и явится реально мерой профилактики гепатоцеллюлярного рака. На протяжении ряда лет в Японии, на Тайване, в ряде стран Южной Африки, Аральского региона Кызылординской области проводится вакцинация новорожденных детей вакциной против вируса гепатита В. Важное значение имеет улучшение условий хранения зерновых и бобовых продуктов, а также активная борьба со злоупотреблением алкоголя.

Реальные меры профилактики холангиоцеллюлярного рака печени в эндемических районах служит отказ от употребления в пищу рыбы в сыром виде.

**Вторичная профилактика** рака печени осуществляется своевременным выявлением, диспансеризацией и лечением больных, страдающих предраковыми заболеваниями печени. Больных с предраковыми заболеваниями выявляют путем комплексного обследования, перенесших вирусный гепатит, глистные инвазии в желчных протоках или страдающих хроническим персистирующим гепатитом, описторхозом, хроническим алкоголизмом. Для вторичной профилактики большое значение имеет активная борьба с алкоголизмом, наркоманией, афлотоксинами. Больных с предраковыми заболеваниями берут на диспансерный учет по I“б” клинической группе и по необходимости проводят им адекватное лечение и тщательное диспансерное наблюдение.

### 15.6 Патологическая анатомия рака печени

**Локализация.** Местом локализации первичного рака печени является правая его доля, реже – обе доли и совсем редко – левая доля.

**Формы роста опухоли и поверхность печени** могут быть различными. В одних наблюдениях, когда цирроз отсутствует и опухолевые узлы располагаются в центре органа, поверхность печени бывает гладкой. В других, если опухоль развивается на фоне цирроза и узлы опухоли располагаются близко к краю органа, печень выглядит крупно- или мелкобугристой с неровной поверхностью.

Первичный рак печени макроскопически представлен тремя разновидностями формы роста: узловой (узелковой), массивной, диффузной. Массивная форма роста

подразделяется на массивную в виде одиночного узла, полостную и массивную с сателлитами. Разновидностью диффузной формы является цирроз-рак печени.

*Узловая (узелковая) форма роста* характеризуется тем, что на поверхности и в паренхиме печени находят несколько одинакового размера опухолевых узлов белесовато-желтого цвета, разбросанных по всей паренхиме печени. В центре опухолевых узелков наблюдаются очаги некроза с кровоизлияниями. Возможно слияние отдельных узлов и образование крупных конгломератов самой разнообразной формы. Такая форма более характерна для рака из печеночных клеток.

*Массивная форма рака* печени в виде одиночного узла представляет собой бугристую опухоль значительных размеров, занимающую целый сегмент, долю или даже половину печени. Различают три варианта массивной формы рака печени:

1) одиночный крупный узел с интраорганными метастазами по периферии (сателлитный вариант);

2) одиночный крупный узел без метастазов (простой вариант);

3) полостная форма, которая представляет собой большую опухоль с обширной полостью и толстыми стенками, наполненную распадающимися опухолевыми массами и жидкостью грязно-коричневого цвета. Эта форма часто протекает с высокой температурой.

*Диффузная форма рака печени* часто протекает на фоне портального цирроза печени, при которой паренхима печени замещена мелкими, почти не различимыми невооруженным глазом, сливающимися друг с другом опухолевыми узелками, величиной несколько больше печеночной дольки, рассеянными по всему органу. Опухоль растет инфильтративно, имеет желтовато-белый или желтовато-коричневый цвет, мягкой консистенции, ткань опухоли сочная, мелкие узелки легко вылущиваются. Печеночный рисунок в опухоли нарушен, на разрезе имеется пятнистая поверхность. Макроскопически ткань органа в большинстве случаев напоминает портальный цирроз, а при микроскопическом исследовании в гепатоцитах обнаруживаются характерные признаки злокачественного процесса.

*Внутрипротоковый рак* развивается в месте слияния магистральных внутрипеченочных желчных протоков. Эта форма рака встречается редко, характеризуется стелящимся ростом, распространяется по стенке желчных протоков и прорастает в паренхиму печени. Внутрипротоковый рак рано приводит к интенсивной желтухе.

### **Гистологическая классификация рака печени**

В III издании гистологической классификации злокачественных опухолей ВОЗ (1982) рак печени имеет следующие гистологические формы:

1) почечно-клеточная (гепатоцеллюлярная) форма, которая имеет следующие разновидности:

- трабекулярная форма;
- тубулярная форма;
- ацинарная форма;
- смешанная форма;
- анапластическая (низкодифференцированная) форма.

2) рак желчных протоков (холангиоцеллюлярный) со следующими разновидностями:

- железистый рак (различной степени дифференцировки);
- слизистый рак;

3) смешанный рак (гепато-холангиоцеллюлярный);

4) недифференцированный рак.



Частота различных гистологических форм первичного рака печени значительно колеблется по данным отдельных авторов. Наиболее чаще встречаемой формой является гепатоцеллюлярная (65-70%), доля холангицеллюлярной формы колеблется в пределах 15-20%, остальных форм – 10-15%.

**Метастазирование.** Распространение первичного рака печени происходит двумя путями: лимфо- и гематогенно. Условно метастазы при раке печени подразделяют на внутри- и внепеченочные. Внутрипеченочное метастазирование встречается чаще, внепеченочное – несколько реже. Локализация метастазов может быть самая разнообразная. Так, некоторые узлы при узловой форме и мелкие сателлиты при массивных формах являются внутриспеченочными метастазами.

Наиболее часто лимфогенные метастазы рака локализуются в лимфатических узлах ворот печени, прорастая воротную вену, нередко с закупоркой ее просвета. Иногда метастатические узлы могут распространяться по печеночной и нижней полой вене до правого предсердия. Часто метастазами поражаются лимфоузлы, расположенные в печеночно-двенадцатиперстной связке. При первичном раке печени иногда имеет место проникновение опухоли в близлежащие органы: желчный пузырь, диафрагму.

Гематогенные метастазы часто обнаруживаются в легком, реже в надпочечнике, поджелудочной железе, почках.

### 15.7 Стадии распространения рака печени

Общепринятой классификации, предусматривающей деление первичного рака печени на стадии, не существует.

Классификация по системе TNM принята Международным Противораковым Союзом в 1987 году, пересмотрена в 1997 году. Согласно этой классификации:

$T_1$  – солитарная опухоль размером менее 2 см без инвазии в сосуды;

$T_2$  – солитарная опухоль размером менее 2 см с инвазией в сосуды, множественная опухоль размером менее 2 см без инвазии сосудов, локализованная в пределах одной доли, или солитарная опухоль размером более 2 см без инвазии в сосуды;

$T_3$  – солитарная опухоль размером более 2 см с инвазией в сосуды или множественные опухоли размером менее 2 см с инвазией в сосуды, локализованные в пределах одной доли, или множественные опухоли размером более 2 см вне зависимости от инвазии в сосуды, локализованные в пределах одной доли;

$T_4$  – множественные опухоли вне зависимости от размеров и инвазии в сосуды при локализации в обеих долях, или вовлечение главных ветвей портальной или печеночной вен, или инвазии в соседние органы, кроме желчного пузыря, или прорастание висцеральной брюшины.

$N_0$  – без вовлечения регионарных лимфоузлов;

$N_1$  – метастазы в регионарные лимфоузлы;

$M_0$  – отсутствие отдаленных метастазов;

$M_1$  – наличие отдаленных метастазов;

Соответствие между классификациями по стадиям и системе TNM –

I – стадия –  $T_1 N_0 M_0$ ;

II – стадия –  $T_2 N_0 M_0$ ;

III “а” стадия –  $T_3 N_0 M_0$ ;

III “б” стадия –  $T_{1-3} N_1 M_0$ ;

IV – “а” стадия –  $T_4 N_0 M_0$ ;

IV – “б” стадия – любое  $T$ , любое  $N$ ,  $M_1$ .

## 15.8 Клиническая симптоматика рака печени

Клиническая симптоматика первичного рака печени многообразна. Наиболее характерными клиническими проявлениями являются:

- общеклинические симптомы (общая слабость, понижение аппетита, похудание, повышение температуры тела);
- боль в правом подреберье;
- гепатомегалия;
- спленомегалия;
- асцит;
- желтуха;
- изменение цвета мочи и кала;
- наличие на коже передней грудной стенки и живота “сосудистой звездочки”.

Механизм возникновения этих клинических симптомов зависит от размера, формы роста, морфологической структуры и, самое главное, от локализации первичной опухоли и ее внутрипеченочных, внепеченочных метастазов, от их взаимоотношения с воротной веной, собственным печеночным сосудом, магистральным желчным протоком, глиссоновой капсуле.

При узловатой форме с наличием одиночных или нескольких мелких солитарных узлов в толще паренхимы печени в течение длительного времени отсутствуют клинические симптомы.

Вышеперечисленные клинические симптомы появляются по мере роста и диссеминации опухолевого процесса как внутри органа, так и вне него при прорастании к воротной вене, магистральным желчным протокам и глиссоновой капсуле печени. Так, при быстром росте опухолевого узла не успевают образовываться кровеносные сосуды внутри опухоли, в результате недостаточного кровоснабжения в центре опухолевого узла, т.е. в аноксической зоне наступает распад и некроз, некротические продукты опухоли всасываются в кровь, вызывая пирогенную реакцию, сопровождающейся повышением температуры и другими общеклиническими симптомами. Если первичная опухоль или ее сателлиты, регионарные метастазы прорастают:

а) в глиссоновую капсулу печени, где имеются чувствительные нервные окончания, то появляются постоянные тупые, ноющие боли в правом подреберье, поверхность печени становится плотной и иногда бугристой;

б) в диафрагму, тогда боль может иррадиировать в правую лопатку и ключицу;

в) в воротную и печеночную вены со сдавлением или их тромбозом, то, во-первых, происходит затруднение оттока крови и лимфы из печени, во-вторых, наступает портальная гипертензия за счет блокады печеночных вен, что приводит к просачиванию лимфы и коллоидов крови с высоким содержанием белка в брюшную полость. Так появляется асцит, гепатомегалия, спленомегалия;

г) во внепеченочный общий желчный проток или от механической закупорки внутрипеченочных желчных протоков первичной опухолью, то тогда появляется нарастающая желтушность склер, видимых слизистых оболочек и кожных покровов, постепенно моча становится темной, кал обесцвечивается.

Для гепатоцеллюлярного рака наиболее характерными симптомами являются гепатомегалия, спленоmegалия, асцит, общеклинические признаки, а для холангиоцеллюлярного – симптомы затруднения пассажа желчи в кишечник.

## 15.9 Клинические формы рака печени

Многообразие симптомов первичного рака печени порою не позволяет своевременно поставить диагноз. Знание особенностей клинической картины различных форм, ее “масок” позволяет чаще заподозрить истинный патологический процесс, а отсюда своевременно и целенаправленно применить специальные методы исследования, подтверждающие диагноз. В процессе развития и клинического течения первичного рака печени различают три периода:

- 1) скрытый или доклинический период;
- 2) период выраженных клинических симптомов;
- 3) период терминального состояния.

**1. В скрытом периоде** какие-либо клинические симптомы болезни отсутствуют, поэтому больные к врачу не обращаются. Опухоль является случайной находкой при УЗИ, КТ или лапаротомии, лапароскопии по поводу других заболеваний. Иногда гепатоцеллюлярный рак обнаруживают в этом периоде с помощью реакции Абелева-Татарина при обследовании группы риска.

**2. Период выраженных клинических симптомов** характеризуется проявлением разнообразной симптоматики, создающей лицо следующих клинических форм первичного рака печени:

- гепатомегалическая;
- желтушная;
- лихорадочная;
- острая абдоминальная;
- асцитическая;
- метастатическая.

*Гепатомегалическая форма*, в основе которой заложен узловый, реже массивный рак. Она характеризуется жалобами на постоянную, постепенно усиливающуюся боль в правом подреберье или в эпигастральной области, общей слабостью, потерей аппетита, похуданием. Наиболее характерным симптомом является быстрое увеличение размеров печени. Поверхность печени чаще бугристая, но может быть гладкой, нижний край заострен, консистенция плотная, при пальпации печень болезненна. Асцит, портальная гипертензия и желтуха появляются в позднем периоде заболевания. Данная клиническая форма рака печени быстро прогрессирует, и больные погибают через 4-5 месяцев от появления первых симптомов.

*Желтушная форма* характеризуется постепенно, но с быстро нарастающей желтухой, которая наряду с увеличением печени определяет картину заболевания. Содержание прямого билирубина держится в высоких цифрах, реакция Ванден-Берга – прямая быстрая. Больные предъявляют жалобы на общую слабость, боль в подреберье, кожный зуд, изменение цвета мочи в темную сторону, на постепенное обесцвечивание кала. Печень плотная, часто бугристая, болезненна. На фоне желтухи повышается температура, иногда в брюшной полости обнаруживают свободную жидкость. Желтушной форме характерно бурное про-

грессирование, большинство больных умирает в течение первых 2-3 месяцев после появления желтухи.

*Лихорадочная форма*, при которой ведущим симптомом рака печени является длительная лихорадка с ознобом, сочетающаяся постоянной тупой болью в правом подреберье, где удается прощупать увеличенную печень. Клиническая картина имеет сходство с клиникой абсцесса или сепсиса. Кроме лихорадки и болевых ощущений, больные предъявляют жалобы на общую слабость, понижение аппетита. Данная клиническая форма развивается при массивном раке печени с образованием полости в центре опухоли за счет распада опухоли.

*Асцитическая форма* характеризуется быстрым накоплением свободной жидкости в брюшной полости и прогрессирующим увеличением размеров печени. На фоне асцита не всегда удается определить границы и характер поверхности печени. Больные предъявляют жалобы на боль в правом подреберье, общую слабость, похудание, одышку. Несмотря на выраженный асцит, селезенка может оказаться не увеличенной, редко наблюдается расширение подкожных вен брюшной стенки, причинами которых являются сдавление или блок воротной и печеночной вен быстро растущей опухолью или ее лимфогенными метастазами.

*Острая абдоминальная форма* чаще всего встречается при циррозе – раке печени. Она развивается при внезапном разрыве ракового узла с последующим кровоизлиянием в брюшную полость, с явлениями раздражения брюшины. У больных, страдающих циррозом печени, среди полного здоровья внезапно появляется резкая боль в животе, чаще в правом подреберье с быстрым развитием перитониальных явлений. Таким больным чаще ставят диагноз острого хирургического заболевания и оперируют в экстренном порядке, на операционном столе устанавливают диагноз.

*Метастатическая форма*, при которой на первый план выступают симптомы, свидетельствующие о поражении других органов. Чаще всего они обусловлены метастазами первичного рака печени в легкие, головной мозг и кости. Установить диагноз метастатической формы рака печени удастся, если имеется заметное увеличение печени и определяется бугристость и болезненность при пальпации этого органа.

**3. Терминальный период** наступает после периода выраженных клинических симптомов, который продолжается от нескольких дней до 10-12 недель. В это время состояние больных чрезвычайно тяжелое. Больных часто беспокоит резкая боль в животе и кожный зуд, печень достигает значительных размеров. У большинства больных имеется выраженный асцит, желтуха, у некоторых наступает печеночная кома. Симптоматическое лечение не приносит желаемого эффекта, быстро наступает летальный исход.

## 15.10 Диагностика рака печени

Первичный рак печени диагностируется на основании тщательного собранного анамнеза, целенаправленно проведенных объективных, лабораторных, неинвазивных и инвазивных методов исследования.

**Анамнез.** При сборе жалоб выясняют характер и особенность болевых ощущений в области печени, состояние аппетита, наличие общей слабости, утомляемости, лихорадки, похудания, кожного зуда, изменения цвета мочи и кала. Опрашивают больного в динамике развития клинических проявлений заболевания.



Устанавливают перенесенные в прошлом заболевания, акцентируя внимание на болезни печени и желчных путей, и на условия жизни больного, наличия вредных привычек, проживание в эндемических районах по инфекционному гепатиту, описторхозу и эхинококкозу.

**Объективное исследование** включает тщательный осмотр состояния видимой слизистой и склер, кожных покровов, акцентируя внимание на наличие иктеричности, желтушности, сосудистых “звездочек” на передней грудной стенке и живота, следов расчеса, увеличение объема живота, отека в нижних конечностях. Пальпация и перкуссия живота позволяют обнаружить увеличенную плотную, иногда бугристую печень, определить размер печени по Курлову и асцита, исключить доступные пальпации злокачественных опухолей других органов.

“Сигналы тревоги”. Предположение о злокачественном новообразовании печени должно возникнуть при:

- стойких болевых ощущениях в правом подреберье и обнаружении увеличенной печени;
- наличии неравномерного увеличения и бугристости печени;
- постепенно нарастающей механической желтухе или асците при наличии бугристой увеличенной печени;
- длительной лихорадке, не поддающейся противовоспалительной терапии;
- прогрессирующем ухудшении состояния и увеличением печени у больного циррозом печени или носителя антигена вирусного гепатита В.

#### **Лабораторные исследования крови**

Все лабораторные методы исследования при первичном раке печени интерпретируют с учетом клиники, стадии заболевания и присоединившихся к нему осложнений.

**Общий анализ крови** часто выявляет умеренную гипохромную анемию, которая бывает значительно выраженной при кровотечении из опухолевых узлов или варикозно расширенных вен пищевода и желудка. При оценке белой крови на первый план выходит невысокий лейкоцитоз с относительной лимфоцитопенией. Наиболее часто наблюдается увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

При **биохимическом** анализе крови более характерным изменением при первичном раке печени являются снижение уровня общего белка за счет мелкодисперсных фракций (альбуминов) и повышение уровня крупнодисперсных – бета и гамма глобулинов, а также повышение активности щелочной фосфатазы, альдолазы, трансаминаз. В случаях затруднения пассажа желчи в кишечник наблюдается повышение уровня билирубина за счет прямого его компонента. Однако обнаружить диагностически значимые единые закономерности для всех клинических форм не всегда удается.

Из лабораторных исследований в диагностике первичного рака печени первостепенное значение имеет *иммунохимическое исследование крови на выявление альфа-фетопротейна (АФП)* при помощи реакции Абелева-Татаринова.

В 1962 году ученик основоположника вирусной теории канцерогенеза, всемирно известного ученого Л.А. Зильбера, Г.И. Абелев обнаружил в сыворотке крови мышей с первичной гепатомой особый белок, относящийся к альфаглобулинам. Оказалось, что он идентичен альфаглобулину эмбрионов, выработка которого прекращается вскоре после рождения животного. Продукция белка вновь возобновляется при возникновении у мышей гепатомы.

В 1964 году заведующий гепатологическим отделением больницы им. Боткина в Москве Ю.С.Татаринов обнаружил этот белок у больных с гепатоцеллюлярным раком печени и предложил использовать эту пробу в клинической практике.

Подтверждая высокую специфичность реакции, Uriel J.R. et. al (1967) впервые дали для этого эмбрионального белка наименование *альфа-фетопротеин*. Этот термин рекомендован экспертами ВОЗ (1969).

В дальнейшем многочисленные исследования в различных странах показали, что частота обнаружения альфа-фетопротеина у больных первичным гепатоцеллюлярным раком печени отмечается у 60-80% больных (Б.Н.Бабинов, 1971).

Высокоположительные результаты реакции при первичном раке печени позволили известному ученому онко-эпидемиологу А.В.Чаклину (1968) предложить и назвать эту реакцию именами ее авторов – *реакция Абелева-Татаринова*.

В настоящее время твердо установлено, что прогрессирование злокачественного процесса стимулирует рост титра альфа-фетопротеина и, наоборот, при уменьшении опухоли под влиянием специального лечения титр антигена падает, а при хирургическом удалении первичного очага печени альфа-фетопротеин исчезает из сыворотки крови. Этот феномен позволил А.А.Шайну и Б.Н.Бабинову (1972) рекомендовать использование реакции Абелева-Татаринова в процессе наблюдения за динамикой развития гепатоцеллюлярной печени и результатами лечения.

Следует отметить, что в отдельных случаях альфа-фетопротеин обнаруживают у больных с тетрабластной яичка и яичников, у беременных женщин, страдающих циррозом печени, однако содержание этого белка у них значительно ниже, чем при гепатоцеллюлярном раке.

Тест на альфа-фетопротеин технически прост, он широко применяется в клинической практике и при проведении скрининга на рак печени среди населения, относящегося к группе риска по раку печени.

**Рентгенологические методы** исследования при подозрении на рак печени включают обзорную рентгенографию грудной и брюшной полости, компьютерную томографию, ангиографию печеночной артерии или воротной вены, эндоскопическую ретроградную холедохопортографию, чрескожную чреспеченочную холангиографию.

При обзорной рентгенографии грудной клетки можно обнаружить:

- высокое расположение, деформацию и ограничение подвижности купола диафрагмы справа;
- снижение прозрачности легочного поля в сердечно-диафрагмальном углу;
- параллельные линейные тени дисковидных ателектазов в нижней доле правого легкого;
- округлые тени небольших размеров в легких или увеличенные лимфатические узлы в корне, характерные для метастазов.

Перечисленные рентгенологические симптомы расцениваются как косвенные признаки рака печени.

Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта и брюшной полости позволяют исключить злокачественные опухоли в желудке и кишечнике, обнаружить увеличение объема печени, асцита, смещение и деформацию контура желудка и 12-перстной, поперечной и ободочной кишок увеличенной печенью.

**Компьютерная томография** обладает высокой разрешающей способностью, она позволяет диагностировать очаговые образования небольшого диаметра в печени,

получить объемное изображение органа и посмотреть его в разных направлениях и под разными углами. При внутривенном введении контрастного вещества контрастируются сосуды, при этом можно судить о скорости и степени заполнения их контрастом, что позволяет высказаться о природе заболевания. Гепатоцеллюлярный рак на томограмме имеет вид неправильной формы участка пониженной плотности с неоднородной структурой и нечеткими очертаниями. Холангоцеллюлярный рак имеет такой же вид, но отличается более гомогенной структурой и наличием расширенных внутрипеченочных желчных протоков. Таким образом, компьютерная томография имеет высокую чувствительность (89%) при выявлении объемных процессов печени (А.В.Араболинский с соавт., 1996).

**Магнитно-резонансная томография** применяется при неясных данных УЗИ и КТ, особенно для выявления опухолей печени малых размеров (менее 3 см). Метод позволяет с большой точностью, чем другие диагностические процедуры, определить степень распространения опухоли в окружающие ткани, начинающийся распад в центре опухоли. При магнитно-резонансной томографии используется рентгеноконтрастный препарат “Магневист” и определяется степень накопления его в очаге поражения печени.

**Ангиография.** Ангиографическое обследование производится путем контрастирования ветвей печеночной артерии или воротной вены водорастворимыми или мелкодисперсными масляными контрастными препаратами. Для контрастирования собственной печеночной артерии применяется *ретроградная селективная ангиография по Сельдингеру*. При этом под пупартовой связкой, в области бедренной складки любой стороны, производится чрескожная пункция специальной иглой бедренной артерии; через иглу в просвет артерии вводится проводник, игла удаляется, а по проводнику в аорту продвигается полиэтиленовый рентгеноконтрастный катетер Одмана-Лейдена и под рентгентелевизионным контролем катетеризируется ствол чревной артерии, в которую вводится контрастное вещество. Лучше использовать английский препарат *майодил (Myodil)*, который представляет собой химическое соединение йода с липоидом. Преимуществом селективной цилиакографии является последовательное рентгенконтрастное изображение артериальной, капиллярной, венозной и вторичной капиллярной фаз. Так, в период введения контрастного вещества в чревной ствол в начале контрастируются его разветвления (a. hepatica communis, a. lienalis, a. gastrica sinistra), а через 2-3 сек. – мельчайшие капилляры печени (паренхиматозная фаза).

Селективная ангиография обладает достаточно высокой разрешающей способностью, позволяя диагностировать опухоли размером 1-2 см. При первичном раке печени на снимках видны культя сосудов и бессосудистые зоны в результате окклюзии опухолью одной из ветвей или даже основного ствола печеночной артерии.

Для контрастирования воротной и печеночной вены применяется *трансумбиликальная портогепатография*, которая требует обнажения и катетеризации пупочной вены. Для этого по средней линии живота на середине расстояния между мечевидным отростком разрезом кожи и апоневроза длиной 5-6 см обнажают предбрюшинную клетчатку, в которой отыскивают круглую связку печени. В связке выделяют пупочную вену, пересекают ее между зажимами и осторожно бужируют пуговчатым зондом, постепенно подвигая буж к воротам печени до появления капельки крови, что свидетельствует о попадании в левую ветвь воротной вены. Затем катетеризируют пупочную вену и через нее производят портогепатографию. Особенности перераспределения рентгеноконтрастного препарата зависят от взаимоотношения опухо-

ли к внутрипеченочной сосудистой системе. По мере роста опухоль может сдавливать, деформировать, инфильтрировать, прорастать в воротные и печеночные вены, которые отображаются на портогепатографии в виде изгиба, узурации или ампутации внутрипеченочных портальных сосудов (А.М. Гранов с соавт., 1977). Особое предпочтение в диагностике опухолей печени отдается паренхиматозной фазе портогепатографии, так как на фоне гомогенного затемнения печени выявляются дефекты наполнения, которые по своей форме и размерам соответствуют очагам поражения. Следует отметить, что по сравнению с селективной артиографией при портографии изменения сосудистого рисунка проявляются при опухолях не менее 2,5-3,0 см в диаметре. Оба пути катетеризации сосудов печени используются также с лечебной целью для введения химиопрепаратов и эмболизирующих веществ в печень.

**Эндоскопическая ретроградная портохолангиография и чрезкожная чрезпеченочная холангиография** применяются для диагностики рака печеночных протоков в области ворот печени (гиллюсного рака). Данная локализация первичного рака печени сопровождается интенсивной желтухой и выраженной печеночной недостаточностью, обусловленными резким сужением или обтурацией общего печеночного желчного протока растущей опухолью.

При этом наблюдаются:

- механическая желтуха из-за отсутствия пассажа желчи в двенадцатиперстную кишку;
- расширение внутрипеченочных желчных протоков;
- спавшийся или уменьшенный в размерах желчный пузырь;
- суженный или нерасширенный гепатикохоледох.

Для выявления этих изменений А.И. Агуреевым с соавт. (1996) разработан и внедрен в клиническую практику следующий алгоритм исследования: УЗИ → ФГДС → ЭРПХТ → чрезкожная чрезпеченочная холангиография. Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени позволяют выявлять наличие патологического очага, его локализацию и глубину, расширение просвета печеночных протоков и гепатикохоледоха, уменьшение размера желчного пузыря.

**Фиброгастродуоденоскопия (ФГДС)** констатирует отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке и позволяет одновременно производить ретроградную портохолангиографию.

При помощи **эндоскопической ретроградной портохолангиографии** определяют состояние общего протока, место локализации опухоли и ее протяженность, степень сужения просвета желчного протока, кроме того, при этом методе исследования производят пункционную биопсию из патологически измененного очага. Если результатов этих исследований оказалось недостаточно, производится **чрезкожная чрезпеченочная холангиография** путем пункции печени и расширенных в ней желчных протоков и введением в просвет протока рентгеноконтрастного препарата. Этим исследованием устанавливаются супра- и интрастенотические участки желчевыводящих путей, степень их расширения, определение характера опухолевого стеноза, его точная локализация и протяженность, кроме того, для облегчения желчной интоксикации, можно поставить разгрузочный тифлоновый катетер в просвете расширенного желчного протока для постоянного оттока желчи наружу.

**Исследование печени радиоактивными препаратами.** В зависимости от поставленной задачи применяются радиоактивные препараты, имеющие разные избирательные механизмы накопления в печени. Так, краситель бенгальской розы, мечен-



ный радиоактивным йодом – 131 ( $J^{131}$ ), накапливается в печеночных клетках и выводится через желчные пути в кишечник, что помогает исследовать поглотительную и выделительную функции, а также отразить скантинграмму не только печени, но и желчного пузыря. В то же время, в сравнении с красителями, меченным йодом – 131, частицы коллоидных растворов радиоактивного золота – 198 ( $Au^{198}$ ) и технеция – 99 ( $Tc^{99}$ ) концентрируются и задерживаются в ретикулоэндотелиальной системе как в самой паренхиме печени, так в регионарных лимфатических узлах и селезенке. Поэтому более полноценное представление о функции печеночных клеток и состоянии ретикулоэндотелиальных клеток печени, селезенки создается при сочетанном радиоизотопном исследовании с использованием красителя бенгальской розы, меченным йодом – 131 или коллоидным раствором  $Au^{198}$ .

На основании данных о поглотительной и выделительной функции печени исследование с помощью радиоактивных изотопов позволяет оценить:

- внутрипеченочный кровоток системы воротной вены. Радиоактивные изотопы, введенные в кровь исследуемого, поступает в печень и поглощаются куперовскими клетками (гепатоцитами);

- участок печени, замещенный опухолью, паразитарной кистой или абсцессом, не поглощает радиоактивный изотоп и на сканограмме ему соответствует зона с пониженным накоплением радиоактивных веществ в виде редкой штриховки, либо вообще их отсутствием (дефект накопления изотопа или “холодный” участок).

Сохраняемая вокруг такой зоны плотная штриховка подчеркивает имеющийся очаг поражения. Наряду с дефектом накопления нередко изменяются размеры, форма и топография печени, особенно при его обширном поражении.

Гепатосканография позволяет дифференцировать очаговые поражения от диффузных хронических заболеваний печени (цирроза). Циррозу печени свойственно снижение поглощения изотопов в виде неравномерного хаотического рисунка во всех сегментах органа, а также в селезенке. Эти результаты, сочетанные со снижением так называемого печеночного селезеночного индекса за счет увеличенной селезенки, свидетельствуют в пользу цирроза печени.

Метод радиоактивного сканирования безопасен и может быть применен при амбулаторном обследовании и в стационаре для диагностики заболеваний печени, включая больных в тяжелом состоянии, которое характеризуется проявлением асцита, желтухи, геморрагического диатеза и аллергии.

**Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени** – простой и безопасный метод обследования, позволяющий определить размеры и структуру печени, выявить очаговые поражения, различить полостные и гомогенные очаги, а цветное доплеровское картирование (синоним – ультразвуковая ангиография) применяется не только для оценки характера и степени васкуляризации ткани печени путем визуализации мелких сосудов, но и определить состояния воротной вены, внутрипеченочных желчных протоков. Кроме того, под контролем можно проводить чрескожную пункционную аспирационную биопсию при подозрении на наличие злокачественной опухоли.

Эхологическая семиотика при первичном раке печени зависит от его макроскопической формы. Так, при узловой форме на эхограммах определяется множественная крупноочаговая акустическая неоднородность с конгломерацией в узлы, контуры которых имеют неровные, изъеденные очертания. Массивная форма рака печени в виде одиночного узла представляет конгломерат опухоли значительных раз-

меров, а массивная, с сателлитами, характеризуется наличием в остальной части паренхимы множественных опухолевых мелкоочаговых акустических сигналов. При полостной форме массивного рака на эхограммах, соответственно поражению, наблюдается серия эхо-сигналов, с неровными контурами от границ опухоли; от содержимого ее при низких показателях усиления мощности приемника отмечаются только одиночные отраженные сигналы. При значительном усилении мощности приемника количество отраженных от опухоли сигналов увеличивается. Это отличает полостную форму рака печени от кист печени, содержимое которых – жидкость, являющаяся абсолютно однородной акустической средой. Диффузная форма на эхограммах характеризуется наличием множественных, сливающихся между собой опухолевых узлов, почти полностью замещающих паренхиму печени.

При хроническом описторхозном холангиогепатите и развивающемся на его почве циррозе печени обычно происходит пролиферация эпителия с образованием аденоматозных структур, развитием ложных желчных протоков в междольковой соединительной ткани, а также разрастанием соединительной ткани в перипортальных трактах и внутри долек. На эхограммах определяют множественную мелко- и средне очаговую акустическую неоднородность, которая, несмотря на диффузный характер изменений, не имеет тенденции к слиянию, т.е. к конгломерации, мелкие печеночные сосуды не прослеживаются.

При эхинококке печени на эхограммах определяются узлы с неоднородной акустической плотностью, с неровными изъеденными контурами, усиленно поглощающими ультразвуковую энергию. Акустическая неоднородность паразитарных узлов объясняется более выраженными процессами фиброза. При наличии в центре паразитарных узлов жидкости, на эхограммах определяются полостные образования с акустически довольно однородным содержимым, сигналы от стенок которых имеют вид утолщенных ровных контуров.

Ультразвуковое исследование играет ведущую роль в распознавании рака печени на ранних этапах развития опухоли. Оно позволяет поставить или заподозрить опухолевые поражения печени у 87-90% больных (А.В. Араболинский с соавт. 1996).

Клиническая значимость УЗИ особенно усиливается при комбинации его и радиоизотопного сканирования. Если радиоизотопное сканирование представляет сведения о размерах печени и наличии участков поражения по степени накопления радиоизотопа в виде “холодных” или “горячих” очагов, то проведение ультразвуковой томографии печени дополняет данными о характере макроскопической картины (плотность, однородные или неоднородные очаги уплотнения, их размеры). Разрешающая способность ультразвукового сканирования значительно выше радиоизотопного (соответственно 3-4 мм и 15-20 мм).

Таким образом, УЗИ является методом визуализации печени, обладающим большой информативностью. Важными преимуществами его являются быстрота выполнения процедуры (15-20 минут), отсутствие нежелательного биологического эффекта, что позволяют применять его как в условиях поликлиники, стационара, так и при проведении скрининга на рак печени среди групп повышенного риска.

**Лапароскопия** относится к числу уточняющих методов исследования, позволяющая провести осмотр органов брюшной полости, в том числе и печени, при помощи оптических приборов – лапароскопа. Современные лапароскопы дополнены фото- и киноприставкой, которые фиксируют видимые органы в цветном изображе-

нии. Ее выполняют под поверхностным наркозом, реже под местной анестезией. В начале накладывают пневмоперитонеум, вводя в брюшную полость от 3000 до 6000 мл кислорода или закиси азота. Для этого прокалывают брюшную стенку длинной иглой на границе средней и дистальной трети условной линии, соединяющей пупок с передне- верхней остью левой подвздошной кости. Наличие газа в брюшной полости помогает избежать в период лапароскопии травмирования органов и создает оптическую среду для их осмотра. После наложения пневмоперитонеума по средней линии живота на 2 см выше и ниже пупка, в зависимости от размеров печени, делают небольшой кожный разрез и прокалывают брюшную стенку троакаром. Стиллет троакара извлекают и вводят в брюшную полость оптическую трубку лапароскопа.

С помощью лапароскопа удается осмотреть край и верхнюю поверхность печени, желчный пузырь, но лишь тогда, когда в зоне подреберья нет спаек, кроме того, выполнить пункцию печени под визуальным контролем, если опухолевый узел располагается под глиссоновой капсулой, а при недоступных визуальному осмотру ситуациях, т.е. в глубине паренхимы печени – при помощи УЗИ контроля. Лапароскопия невыполнима при наличии спаечного процесса в брюшной полости. Это необходимо учитывать у больных, перенесших в прошлом оперативные вмешательства в верхнем этаже брюшной полости.

Лапароскопическая картина первичного рака печени зависит от формы роста и расположения опухоли. При узловой форме, расположенной на периферической части печени, первичная опухоль имеет вид изолированных узлов серого или желтоватого цвета, выступающих над поверхностью печени, различных размеров, которые в отличие от метастазов злокачественных опухолей из других органов не имеют правильной округлой формы и пупкообразных вдавлений в центре. При массивной форме виден одиночный беловатый или светло-коричневатый узел значительных размеров с неровной поверхностью, плотный при дотрагивании тубусом лапароскопа. Иногда в окружности основной опухоли или вдали от нее видны опухолевые узлы меньших размеров, аналогичные тем, которые наблюдаются при узловой форме рака печени (сателлиты).

В цирротической печени распознавание развивающегося первичного рака с помощью лапароскопа нередко оказывается затруднительным. Заподозрить его возможно лишь в наблюдениях, где на поверхности цирротической печени четко дифференцируются характерные раковые узлы. При инфильтративном опухолевом росте на фоне цирроза печени лапароскопическая диагностика первичного рака неубедительна, поскольку вся картина завуалирована массивной утолщенной фиброзной капсулой Глиссона.

Определенные трудности появляются и в тех случаях, когда опухоль располагается на задне-верхней поверхности печени и в глубине печеночной паренхимы и четко не выходит на ее поверхность. В таких случаях следует выполнять прицельную пункционную биопсию патологического очага, контролируя продвижение иглы через лапароскоп.

#### **Пункционная биопсия опухоли**

Клинический диагноз с морфологической верификацией первичного рака печени может быть подтвержден пункционной аспирационной биопсией из патологического очага, которая в настоящее время осуществляется под контролем УЗИ, КТ и лапароскопа. К чрескожной слепой биопсии, примененной раньше, теперь почти не прибегают. Ее можно применить в случаях отсутствия вышеуказанных контролирующих аппаратов и при диффузных поражениях печени.

Осуществлять пункционную биопсию печени возможно только при условии нормальных показателей свертывающей системы крови. При наличии асцита перед биопсией необходимо произвести лапароцентез.

К опасным осложнениям пункционной биопсии относятся кровотечения или желчеистечение в брюшную полость, в том числе истечение содержимого полых органов и гнойников, кист со всеми вытекающими отсюда последствиями. Учитывая возможные осложнения, уместно привести сформулированные З.А.Бондарь и С.Д.Подымовой (1972) противопоказания к пункционной биопсии печени, а именно:

- геморрагический диатез во всех его клинических и лабораторных проявлениях;
- желтуха с подозрением на внепеченочную закупорку желчных путей длительностью более 5-6 недель;
- нагноительные процессы в печени и в любом участке тканей на пути пункции (пиодермия, абсцесс, гнойные холангиты и плевриты);
- эхинококкоз печени в любой форме;
- застойная печень при сердечной недостаточности, перикардите или тромбозе печеночных вен;
- тяжелое коматозное состояние больного.

Техника пункции несложна. После обработки кожи спиртом и йодом, в 9 или 10 межреберье по правой задней подмышечной линии, применяя длинную иглу Сильвермана или Менгини в модификации А.Ф.Блюгера и М.П.Синельниковой (1962), прокальвают кожу, постепенно инфильтрируя ее и подлежащие ткани до паренхимы печени 0,5% раствором новокаина, и под контролем УЗИ или КТ продвигают иглу до патологического очага. Полученный с помощью иглы материал подвергается морфологическому исследованию.

Отдавая дань этому методу, однако, следует учитывать и тот факт, что в процессе пункции опухоли возможна инплантация ее клеток в ткани по ходу пункционного канала.

Разрешающая способность метода высока, так как позволяет установить окончательный диагноз рака печени у 70-80% больных. Следует отметить, что отрицательный ответ морфологически исследуемого пунктата еще не позволяет полностью исключить рак печени.

**Скрининг на рак печени** осуществляют лишь среди лиц групп повышенного риска. К группе повышенного риска по раку печени относятся носители антигена вируса гепатита В, больные с постнекротическим и алкогольным циррозом, хроническим персистирующим вирусным гепатитом В, хроническим холангитом, вызванным преимущественно описторхозом, а также лица, страдающие хроническим алкоголизмом. Ее формируют с помощью анкетного опроса и исследования на носительство вируса гепатита В. Лица, включенные в группу риска по гепатоцеллюлярному раку, подлежат ультразвуковому исследованию печени и обследованию с помощью реакции Абелева-Татарина (на альфа-фетопротеин) и на антиген гепатита В два раза в год, по холангиоцеллюлярному – только ультразвуковому исследованию.

### 15.11 Дифференциальная диагностика рака печени

Дифференциальный диагноз первичного рака печени с другими подобными его клинике заболеваниями сложен и требует мобилизации знаний мало специфичных симптомов, так и проявления их особенностей каждой клинической формы рака печени. Следует отметить, что даже после установления диагноза первичного рака печени



необходимо дифференцировать его гепатоцеллюлярную и холангиоцеллюлярную формы, что позволяет выработать адекватный метод лечения.

В анамнезе больных холангиоцеллюлярным раком, как правило, имеются фоновые заболевания, протекающие с перихолангитическим склерозом, в то время как гепатоцеллюлярному раку чаще предшествует клиника цирроза печени. Этим можно объяснить редкость варикозного расширения вен пищевода и желудка и кровотечение из них при холангиоцеллюлярном раке. Выраженная соединительно-тканная строма холангиоцеллюлярного рака создает гораздо большее препятствие некрозу и разрыву опухоли, и отсюда значительно реже, чем при гепатоцеллюлярном раке появление клиники острого кровотечения в брюшную полость. Ведущими объективными признаками, утверждающими холангиоцеллюлярную форму, являются гиповаскулярная картина опухоли на ангиограмме, отрицательные реакции на альфа-фетопротеин и антиген гепатита В и, наконец, данные прицельной биопсии.

Определенные трудности возникают при дифференциальной диагностике **рак – цирроза от банального цирроза печени**, которые имеют много идентичных общих клинических симптомов. При этом следует особо обратить внимание на анамнестические данные о перенесенных эпидемических и токсических гепатитах, описторхозе. В пользу диагноза рак-цирроз печень следует отнести – быстро приходящий резкий упадок сил, полная потеря аппетита, устойчивый зуд кожи, упорные, порой нестерпимые боли в правом подреберье, быстро нарастающая кахексия, увеличенная, плотная, бугристая печень, геморрагический асцит, увеличенная СОЭ, гиперкальциемия, повышенное содержание прямого билирубина и холестерина в сыворотке крови, выраженная диспротеинемия (снижение альбумина, повышение глобулина), изменение цвета мочи и кала, что свидетельствует о развитии на фоне цирроза злокачественной опухоли. Увеличенная фибринолитическая активность, часто сопровождающая цирроз, исчезает с развитием гепатоцеллюлярного рака. Положительная реакция Абелева – Татарина, а также применение специальных методов исследования позволяют окончательно дифференцировать рак-цирроз от цирроза печени.

**Желтушную форму рака** печени дифференцируют с заболеваниями, сопровождающимися желтухой. О первичном раке печени свидетельствует наличие увеличенной, бугристой, болезненной печени, а также прогрессирующий характер желтухи с увеличением уровня общего и прямого билирубина. При дифференциальной диагностике *асцитической формы* рака печени следует исключить рак желудка и яичника путем комплексного обследования этих органов. Известно, что рак желудка и яичника часто сопровождается диссеминацией опухоли по брюшине. Решающее значение имеет применение рентгеногастроскопии, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, лапароскопия.

При наличии в печени одиночных или нескольких небольших узелковых образований необходимо дифференцировать узловую форму первичного рака печени от метастазов злокачественных опухолей других органов. При этом следует учесть, что часто в печень метастазируют злокачественные новообразования из желудка, поджелудочной железы, почек, легких, предстательной железы, меланомы кожи. Поэтому следует исключить наличие злокачественных опухолей в этих органах путем проведения соответствующих методов исследования.

Нередко выявление первого признака заболевания в виде пальпируемой опухоли при достаточно хорошем общем состоянии больных может явиться причиной диффе-

рнциальной диагностики рака и альвеококка, тем более, оба образования способны метастазировать в легкие и поэтому проявляются почти однотипной симптоматикой. Анализируя общие черты клинического течения их, прежде всего необходимо акцентировать внимание на эпидемиологическом анамнезе по паразитарным заболеваниям. В пользу альвеококка печени свидетельствует большая длительность заболевания при медленном увеличении печени или пальпируемого в ней плотного образования, как правило, отсутствие асцита, эозинофилия и положительная реакция латекс-агглютинации с эхинококковым антигеном (реакция Кациони). Характерны для эхинококкоза данные рентгеномографии печени, позволяющие обнаружить участки обызвествления, а также бессодистую зону на ангиограмме.

## 15.12 Лечение рака печени

Среди злокачественных опухолей первичный рак печени является тяжелой органической патологией, выбор метода лечения которого остается сложной проблемой. Из-за поздней диагностики опухоли и тяжести общего состояния организма к моменту установления диагноза, технической сложности оперативных вмешательств на протяжении многих лет подавляющему большинству больных проводилось консервативное и симптоматическое лечение.

В течение последних десятилетий ситуация изменилась в положительную сторону, намечились некоторые успехи в лечении этого тяжёлого заболевания. Это связано с внедрением в практику, с одной стороны, системы скрининга среди населения, относящихся к группе риска по раку печени, с использованием ультразвукового исследования и реакции на альфа-фетопротеин, приведших к заметному улучшению выявления больных в ранних стадиях заболевания, с другой, применением современных высокоинформативных методов уточняющих диагностики, таких как компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, сцинтиграфия, ангиография, гепатохолангиография, пункционная биопсия печени под контролем УЗИ или КТ, позволивших повысить качество диагностики и выбрать адекватный метод лечения, в-третьих, разработкой новых и совершенствование существующих оперативных и консервативных методов лечения больных первичным раком печени, способствовавших улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения.

В настоящее время для лечения рака печени применяют: хирургический метод, предусматривающий анатомическую резекцию, включая трансплантацию печени; чрескожную артериальную эмболизацию с одновременной химиотерапией и внутриопухолевой инъекцией абсолютного спирта; полихимиотерапию с введением противоопухолевых химиопрепаратов внутривенно, внутриартериально и трансбубликально, используя длительный инфузионный метод.

Лучевая терапия в радикальном плане не получила широкого применения из-за малой толерантности печени к ионизирующему излучению. Печеночная ткань выдерживает лучевую нагрузку в пределах 30 Гр., подведенных мелкими фракциями. Для полного разрушения опухоли этой дозы недостаточно.

**Хирургическое лечение** первичного рака печени является наиболее эффективным методом, позволяющим радикально удалить опухоль и ее регионарные метастазы или весь орган с одновременной гомотрансплантацией. Вместе с тем высокая летальность и значительное количество послеоперационных осложнений оставляют

радикальное оперативное вмешательство при первичном раке печени уделом отдельных учреждений, оснащенных современными лечебно-диагностическими аппаратами и инструментариями, включая резекционно-коагуляционный лазерный скальпель, и ограниченного числа высококвалифицированных хирургов. Свидетельством этому служит тот факт, что в такой высокоразвитой стране, как Япония, из 7320 первичным раком печени резекция печени выполнена у 1306 (17,8%) больных, а в странах Европы и СНГ, среди впервые выявленных больных, радикальную операцию удается выполнить редко, всего лишь у 0,5-10% больных (А.А.Шайн, 2000). К 1996 году ведущие гепатологические хирургические клиники СНГ располагали опытом от 46 до 91 радикальных операций при первичном раке печени (П.С.Брюсов с соавт., 1996; В.А.Вишневецкий с соавт., 1996; С.В. Готье с соавт., 1996; Д.А.Гранов с соавт., 1996, Ю.И.Патютко с соавт., 1996).

Известно, что печень человека по внутриорганный архитектонике портальных элементов разделяется межсосудистыми щелями на 5 долей, 8 сегментов, каждые из них имеют автономные независимые кровеносные, лимфатические сосуды и желчные протоки. В связи с этим при первичном раке печени применяют анатомические резекции, представляющие собой удаление сегмента, одной и нескольких анатомических долей или половины печени.

Однако, учитывая один из основных путей метастазирования первичного рака печени по ветвям воротной вены, ведущие хирурги-онкологи считают, что с онкологической точки зрения более правомочной радикальной операцией при этом заболевании является не сегментарная резекция, а удаление анатомической половины печени в объеме право- или левосторонней гемигепатомии и их расширенных вариантов.

**Показаниями** к осуществлению анатомической резекции печени являются:

- солитарные опухоли, располагающиеся в пределах анатомической доли;
- опухоли с “дочерними” очагами (сателлитами), локализующиеся в пределах одной половины печени;
- опухоли с большим “материнским” очагом в одной доле и мелкими “дочерними” очагами в контралатеральной доле, если общий объем не превышает 50%.

**Противопоказаниями** к резекции печени считаются:

- инвазия сосудов в зоне портальных и/или коважных ворот, а также наличие опухолевых тромбов в них;
- желтуха, сопровождающаяся асцитом;
- выраженный цирроз печени.

При цирротическом изменении печени, пораженной первичным раком печени, необходимо учитывать не только величину резецируемой части органа, но и функциональные резервы остающейся части. Исходя из этих соображений, не исключается использование при операбельном раке печени сегментомии, одного из вариантов атипичной резекции этого органа (клиновидной, плоскостной, краевой).

При желтухе механического характера без асцита иногда прибегают к наложению *чрезкожной чрезпеченочной холангиостомии* как подготовительный этап к радикальному хирургическому вмешательству, которая направлена, с одной стороны, на увеличение возможности выполнения резекции печени, с другой, она является единственным возможным способом хирургического пособия у иноперабельных больных, позволяющих улучшить качество их жизни.

В литературе последнего времени обсуждается вопрос об объеме оперативного вмешательства при внутриорганным распространенном первичном раке печени без

метастазов в регионарные лимфатические узлы и без прорастания в соседние органы с точки зрения хирургической радикальности вмешательства: **расширенная гемигепатэктомия и ортопедическая трансплантация органа**. Критериями отказа от выполнения расширенной гемигепатэктомии в пользу ортопедической трансплантации печени являются:

- невозможность сохранения свободного от опухоли участка паренхимы печени, имеющего самостоятельное кровоснабжение и венозный отток, в объеме не менее двух сегментов;
- нерезектабельное поражение нижней полой вены и/или трех основных печеночных вен;
- функциональная недостаточность и/или морфологические изменения непораженного опухолью участка паренхимы печени;
- диффузная форма рака на фоне цирроза с выраженной недостаточностью функции печени (С.В.Готье с соавт., 1996).

Следует отметить, что пересадку печени при раке производят редко. Материал, которым располагают отдельные авторы, невелик. Основными причинами такого положения являются крайняя трудность найти донора с тканевой и иммунной совместимостью с реципиентом, а также техническая сложность выполнения тотальной гепатэктомии с ортопедической пересадкой печени.

#### **Консервативные методы лечения первичного рака печени**

**Химиотерапия.** Первичный рак печени устойчив к противоопухолевым химическим препаратам. Для химиотерапии используются противоопухолевые антибиотики (адриамицин, митомидин С), антиметаболиты (5-фторурацил, метотрексат), препараты платины и др., эффективность которых при оральном, внутривенном введении не превышает 10-15%. Такая низкая эффективность применяемых препаратов вышеуказанными путями введения объясняется тем, что значительная часть препаратов инактивируется в организме до того, как они достигают опухоли.

Для того чтобы получить высокую концентрацию противоопухолевых препаратов в опухоли и окружающей ее печеночной ткани и тем самым усилить влияние на регрессию опухоли, уменьшив побочное действие препарата на организм, используется целый ряд методик селективной инфузии. К ним относится инфузия противоопухолевых препаратов в артериальное русло печени, осуществляется путем *катетеризации печеночной артерии*, например, ретроградно через правую желудочно-сальниковую, или непосредственно через желудочно-двенадцатиперстникокишечную артерию, или же через бедренную артерию по методу Сельдингера. Инфузия химиопрепаратов может быть осуществлена и в аорту с помощью катетера Доттера-Лукаса, который вводится через бедренную артерию до уровня чревного ствола. При раздувании баллона катетера перекрывается просвет аорты ниже устья чревного ствола и, тем самым, достигается сброс противоопухолевого препарата преимущественно в него и далее по его ветвям, в том числе по общей печеночной артерии.

Из указанных методик предпочтение отдается ретроградной катетеризации печеночной артерии через *правую желудочно-сальниковую артерию по методике Miller Grimann (1961)*. Преимущества ее очевидны, так как катетеризованная правая желудочно-сальниковая артерия выводится на брюшную стенку вместе с окружающими ее тканями. После длительных многократных инфузий, т.е. по окончании курса лечения, катетер удаляется и артерия легируется. Таким образом, эта методика по-

зволяет осуществить многократные и длительные введения химиопрепаратов в печеночную артерию и, в то же время, избежать внутреннего кровотечения из катетеризованного сосуда.

Принципиально отличительной является **внутрипортальная** инфузионная химиотерапия первичного рака печени, которая проводится *через пупочную вену по методике Г.Е. Островерхова* (1964). Эту методику несколько видоизменил М.А. Гранов. Суть этой методики заключается в том, что после рассечения апоневроза по средней линии живота обнажается облитерированная пупочная вена, ее просвет бужирруется до воротной вены, затем вставляется тонкий тифлоновый катетер, конец катетера устанавливается перед самым сфинктером, а не в просвете воротной вены. Это положение контролируется и корригируется трансумбиликальной ангиографией. Затем катетер фиксируется двумя, тремя узловыми лигатурами к пупочной вене, пупочная вена с катетером выводится с обеих сторон через стенку рассеченного апоневроза на переднюю поверхность и фиксируется на длительный промежуток времени со стороны задней поверхности сведенных краев апоневроза. После курса лечения катетер не удаляется. В условиях операционной периферический конец катетера обрабатывается 5% раствором йода, а просвет заполняется майодиолом, затем катетер пережигается и одновременно запаивается браншами горячего инструмента на расстоянии 5-6 см от поверхности кожи. Оставшийся запаянный "слепой" конец катетера под местной анестезией проводится книзу в подкожный туннель, сделанный инструментом через кожную насечку, который зашивается одним шелковым швом. Эти детали позволяют сохранить целостность пупочной вены на длительный период, необходимый для многократных курсов *внутрипортальной инфузионной терапии*. Обычно трансумбиликальные курсы химиотерапии повторяются через 3-6 месяцев, из расчета, что каждый курс длится от 10 до 20 дней. Для проведения очередного курса под местной анестезией через небольшую насечку кожи отыскивается запаянный под кожей конец катетера и извлекается, дистальный конец пересекается и в раскрытый просвет катетера вставляется переходник, после чего очередной раз проводится курс химиотерапии.

В последние годы применяется **эмболизация** ветви печеночной артерии, кровоснабжающей опухоль. В состав микросфер, вызывающих окклюзию, включают химиопрепараты. При рассасывании микросфер химиопрепарат одномоментно и избирательно поступает в опухоль в концентрации в 10 раз большей, чем в нормальную паренхиму, что позволяет получить лечебный эффект от невысоких доз лекарственных веществ. Суть метода заключается в катетеризации ветви печеночной артерии, кровоснабжающей опухоль, и введении в нее рассасывающихся микросфер, вызывающих временную закупорку просвета. При этом происходит блокада капилляров, продолжительность которой зависит от количества вводимых микросфер и в среднем продолжается 15-30 минут. В результате нарушается питание и наступает некроз опухоли. При данной методике нормальная печеночная ткань страдает мало, так как она кровоснабжается за счет портальной системы.

Для окклюзии просвета артерии используют различные вещества: специальные металлические микроспиральи, микросферы крахмала, гелеобразующий порошок, губку из геля, липоидол, желатиновую рассасывающуюся губку и т.д. Наиболее широкое применение в последнее время находит *липоидол*. Будучи введенным в печеночную артерию, он вначале вызывает эмболизацию ее ветвей, а затем избирательно фикси-



руется тканью опухоли, по некоторым данным, он оказывает самостоятельное цитотоксическое действие на опухолевые клетки. Если вводить растворенный на липоидоле химиопрепарат, лечебный эффект его значительно повышается.

Проводимая с паллиативной целью эмболизация печеночной артерии с введением химиопрепаратов улучшает результаты лечения рака печени II-III стадии в 2 раза (А.М. Гранов с соавт., 1996).

Следует констатировать, что несмотря на совершенствование методики доставки химиопрепаратов к опухолевому очагу, из-за малой эффективности существующих противоопухолевых химиопрепаратов, как непосредственные, так и отдаленные результаты лекарственного лечения пока остаются предельно скромными.

Для лечения **гепатоцеллюлярного рака** печени в настоящее время признаются наиболее перспективными следующие комбинации химиопрепаратов (Н.Н. Трапезников, И.В. Поддубная, 1996).

Схема РЕЕ: – Цисплатин 60 мг/м<sup>2</sup> в/в в первый день.

Вепезид 120 мг/м<sup>2</sup> в/в 1, 2, 3 дни.

5-фторурацил 1г/м<sup>2</sup> (суточная доза) в/в инфузия в течение 72 часов в 1, 2, 3 дни.

Циклы повторяют через 4 недели.

Схема РFМиFа: – Цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день.

5-фторурацил 800 мг/м<sup>2</sup> в день в/в инфузия 96 часов.

Митомидин С 10 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день.

Фармарубицин 70 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день.

Циклы повторяют через 6-7 недель.

Для терапии **холангиоцеллюлярного рака** внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков рекомендуется схема АF:

Адриамицин 40-50 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й день.

5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в/в 1-й 3-й дни.

Циклы повторяются с интервалом 4 недели.

Может быть использована внутриартериальная или трансумбиликальная инфузионная химиотерапия адриамицином по 30 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 часов с 1 по 3 день, т.е. 72-часовая инфузия или 5- фторурацилом по 1 г/м<sup>2</sup> в течение 24 часов, 4 суток, т.е. 96- часовая инфузия.

**Внутри опухолевые инъекции спирта.** Под контролем УЗИ или КТ производят чрезкожный прокол опухоли печени. Вводят 96<sup>0</sup> этиловый спирт в количестве от 4 до 10 мл. Инъекция спирта осуществляется иглой специальной конструкции (с закрытым кончиком и с боковыми отверстиями для лучшего орошения опухолевой зоны). Кончик иглы устанавливается в центре опухоли и вводится спирт. Затем производится спиртовая аппликация вокруг опухоли для получения некоторого кольца между опухолевой и неопухолевой тканью. Внутри опухолевую инъекцию спирта в опухоль для одного больного осуществляют 2-4 раза с интервалом 24-48 часа. При контрольной КТ после проведения манипуляций обнаруживаются обширные некротические очаги в толще опухоли, вокруг опухоли развиваются фиброзные перемычки. Небольшие опухоли иногда некротизируются и рассасываются полностью, и при цитологическом исследовании клеток опухоли часто не находят (Ф.И. Годуа с соавт., 1996).

Метод технически прост, из специального оборудования требуется лишь ультразвуковая аппаратура или компьютерный томограф. Внутриопухолевые инъекции спир-

та наиболее эффективны при первичном раке небольших размеров. Например, E. Masaaki et. al., (1989) лечили внутритропухолевыми инъекциями  $^{96}\text{0}$  спирта с последующим эхографическим контролем 68 больных с новообразованиями диаметром до 3 см. Полная регрессия получена у 15 (22%) больных. Выживаемость больных более 3 лет составила 61,5%, 5-летняя – у 41% пациентов. Авторы считают, что метод показан при опухолях диаметром до 3-4,5 см без метастазов и портального тромбоза.

**Дистанционная лучевая терапия** первичного рака печени, как указано выше, не получила применения из-за малой толерантности печени к действию ионизирующего излучения, так как ткань печени выдерживает лучевую нагрузку при облучении мелкими фракциями в пределах 30 Гр. Для полного разрушения опухоли этой дозы недостаточно.

В связи с этим при неоперабельном раке печени применяется облучение радиоактивными изотопами, которые прикрепляются к инертным в химическом и физиологическом отношении носителям из пластмассы или керамики, изготовленными в форме шариков диаметром от 1 до 200 мкм.

Взвесь таких шариков в растворе вводится больному в аорту на уровне устья чревного ствола через катетеризированную бедренную артерию по Сельдингеру. Селективное введение взвеси радиоактивных шариков в общую печеночную артерию позволяет сконцентрировать их преимущественно в паренхиме печени и в опухоли. С током артериальной крови микрошарики переносятся в артериолы, кровоснабжающие опухоль, где они задерживаются на все последующее время. Обычно применяются микрошарики диаметром от 10 до 20 мкм, меченым изотопом иттрий –  $^{90}\text{U}$  ( $^{90}\text{U}$ ), который является чистым бета излучателем с периодом полураспада 2,5 дня и максимальным проникновением в ткань на 8 мм. Поэтому облучение  $^{90}\text{U}$  ограничивается областью, расположенной около микрошариков. Ariel J. и Pack G. (1970) отметили, что результаты этой методики равнозначны данным, полученным при введении в печеночную артерию химиопрепаратов.

Следует отметить, что пока нерешенной остается задача, позволяющая установить распределение вводимого изотопа как в опухоли, так и в окружающих нормальных тканях печени; трудно вычислить и точную дозировку, выдаваемую на ткани.

**Новые методы.** *Энуклеация* опухоли ультразвуковым хирургическим аспиратором предложена S. Takaaki et. al., (1988). Ультразвуковой аспиратор размельчает и отсасывает паренхиму опухоли, не повреждая интерстициальные ткани. Метод показан при опухолях менее 2 см в диаметре.

Имеются единичные сообщения успешного применения *интерферона 2α*. U. Takeshi et. al., (1989) использовали его у больной узловым раком печени. Последующая операция через 6 мес. после лечения выявила на месте опухоли полный некроз.

В последние годы разрабатываются методы **криохирургии** при раке печени. Она применяется в трех основных вариантах: 1) криовоздействие и резекция печени с опухолью в замороженном состоянии с учетом сегментарного строения печени; 2) криодеструкция опухоли – двукратная со спонтанным оттаиванием и оставлением последней в тканях органа без резекций; 3) эмболизация печеночной артерии и ее ветвей, питающих опухоль, или химиоэмболизация с последующей криодеструкцией опухоли. Р.К. Тащиев с соавт. (1996) отмечают, что при криодеструкции с последующей резекцией органа средняя продолжительность жизни иногда доходит до 52 месяцев при первичном раке печени. Авторы отмечают, что метод криохирургии расши-

ряет показания к лечению рака печени, позволяет существенно увеличить количество радикальных операций, а также оказать существенную лечебную помощь больным, считавшимся ранее инкурабельным. Криодеструкции крупных опухолевых очагов осуществляется однократно или двукратно при температуре – 120<sup>0</sup>С – 185<sup>0</sup>С в течение 5-10 минут с последующим оттаиванием.

### 15.13 Прогноз и диспансерное наблюдение

**Прогноз** первичного рака печени в настоящее время остается неудовлетворительным, так как, с одной стороны, у подавляющего большинства больных диагноз устанавливается слишком поздно, с другой – наиболее эффективный метод лечения, радикальная анатомическая резекция пока осуществляется только в единичных крупных клиниках, оснащенных необходимыми аппаратами и оборудованием, обеспеченными высококвалифицированными хирургами, в-третьих, основному контингенту больных проводятся малоэффективные консервативные методы лечения.

В настоящее время послеоперационная летальность после радикальной операции колеблется в пределах 18,3-22,8%. Основной причиной смерти больных в раннем послеоперационном периоде является печеночно-почечная недостаточность с коагулопатией, развивающейся у больных с исходными заболеваниями печени (гепатит, цирроз). Средняя продолжительность жизни после традиционных радикальных операций составляет 22,6 мес. Средняя продолжительность жизни больных с первичным раком печени без лечения составляет 4-5 месяцев с момента установления диагноза, эмболизация сосудов позволяет продлить жизнь больным до 9,6 месяцев, а химиоэмболизация до 13,6 месяцев, после одной полихимиотерапии 8,8 месяцев. Об эффективности применения внутри опухолевой инъекции спирта, а также новых методов лечения рака печени пока судить трудно из-за малочисленности наблюдения.

**Диспансерное наблюдение** за больными, излеченными от рака печени, осуществляется по общим правилам. Учитывая возможность ранних рецидивов, промежутки между осмотрами должны быть сокращены. Во время каждого контрольного осмотра больным проводится ультразвуковое исследование печени, а излеченным от гепатоцеллюлярного рака пациентам ставят реакцию Абелева-Татаринова. Установлено, что синтез альфа-фетопротеина возобновляется при рецидивах опухоли задолго до появления клинических симптомов.

### 15.14 Использованная литература

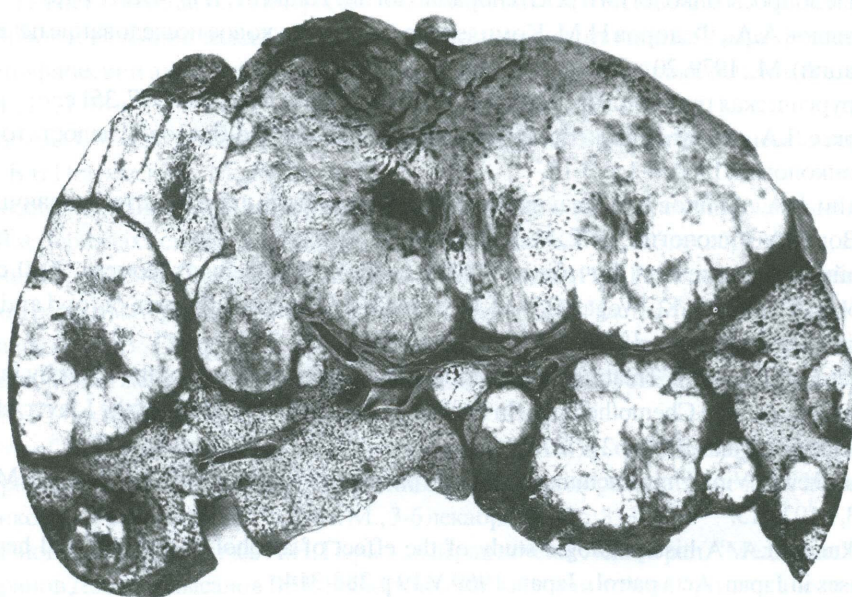
1. Абелев Г.И., Перова С.Д., Храмова Н.И. и др. Эмбриональный сывороточный альфаглобулин и его синтез перевиваемыми гепатомами. // "Биохимия", № 4, с. 625-634.
2. Агаджанян Н.А., Телль Л.З., Циркин В.И., Чеснокова С.А. Функции печени. В уч.: "Физиология человека" (курс лекций). СПб., "Сортис", 1998, с. 344-350.
3. Агуреев А.И., Бирюков В.И., Денисова В.А. и др. Диагностика гилיוзного рака печени. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996 г., с. 221.
4. Араболинский А.В., Портной Л.М., Денисова Л.Б. и др. Современные подходы к лучевой диагностике объемных образований брюшной полости и забрюшинного пространства. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996 г., с. 224-225.

5. Арзыкулов Ж.А., Игисинов С.И., Сейтказина Г.Д., Махатаева А.Ж. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2005 год (статистические материалы). Алматы, 2006, 55 с.
6. Атанасян Л.А., Футорян Е.С., Шубин Б.М. Опухоли печени. В кн.: "Клиническая онкология" т. 2, под ред. Н.Н.Блохина, Б.Е.Петерсона. М., "Медицина" 1979, с. 250-258.
7. Бабинов Б.Н. Клиническая оценка иммунологических реакций на альфа-фетопротеин (эмбриоспецифический альфаглобулин) в диагностике первичного рака печени. Автореф. дисс. к.м.н., М., 1971. 18 с.
8. Бондарь З.А., Подымова С.Д. Пункционная биопсия. В кн.: Хирургическая гепатология. Под ред. Б.В.Петровского. М., 1972 с. 76-82.
9. Брюсов П.Г., Заикин А.И., Сахаров А.И. Опыт хирургического лечения очаговых поражений печени. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996 г., с. 331.
10. Вишневский В.А., Назаренко Н.А., Сивков В.В., Панова Н.В. Результаты резекции печени при первичном раке. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 332.
11. Гаврилин А.В., Саидов С.С. Чрескожные декомпрессивные вмешательства в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 333.
12. Готье С.В., Ерамищанцев А.Н., Цирюльникова О.М. и др. Обширные резекции и ортопедическая трансплантация при распространенных очаговых поражениях печени. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 333-334.
13. Гранов А.М., Петровичев Н.Н. Первичный рак печени. Ленинград, "Медицина" 1977, 224 с.
14. Гранов Д.А., Полысалов В.Н. Выбор объема резекции печени при злокачественных опухолях. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 336.
15. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 г. (статистические материалы). М., 2002, 285 с.
16. Зубов И.А. Патоморфология и некоторые вопросы патогенеза первичного рака печени при описторхозе у человека. Автореф. дисс. к.м.н. Омск, 1962, 19 с.
17. Максимкулов Д.М., Боровский С.П. Прогностическое значение альфа-фетопротеина у больных местнораспространенным первичным раком печени после эндоваскулярной терапии. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 340.
18. Опухоли печени. В справочнике по онкологии под ред. Н.Н.Трапезникова и И.В.Поддубной. М., "Каппа", 1996, с. 294-303.
19. Патютко Ю.И., Сагайдак И.В., Котельников А.Г. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения первичного рака печени. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 340-342.
20. Подымова А.А. Болезни печени. М., "Медицина" 1984, 478 с.
21. Поликарпов А.А., Таразов П.Г. Ангиография и чрескатетерная эмболизация в лечении опухолей печени, осложненных артерио-портальными фистулами. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 342.
22. Татарин Ю.С., Ассекритова И.В., Мосюнович В.Н. и др. Иммунохимические пробы на эмбриоспецифический альфа-бетаглобулин в дифференциальной диагностике первичного рака печени. //Терапевтический архив, 1967, № 8, с. 43-48.
23. Ташиев Р.К., Мясоедов Д.В. Диагностика и лечение новообразований печени. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 343.
24. Толуа Ф.И., Хутулашвили Н.В., Сванадзе Г.Ш. и др. Применение чрескожной внутриопухолевой алкоголизации при лечении метастатических поражений печени. В материалах I съезда онкологов страны СНГ. Часть I. М., 3-6 декабря 1996, с. 343-344.

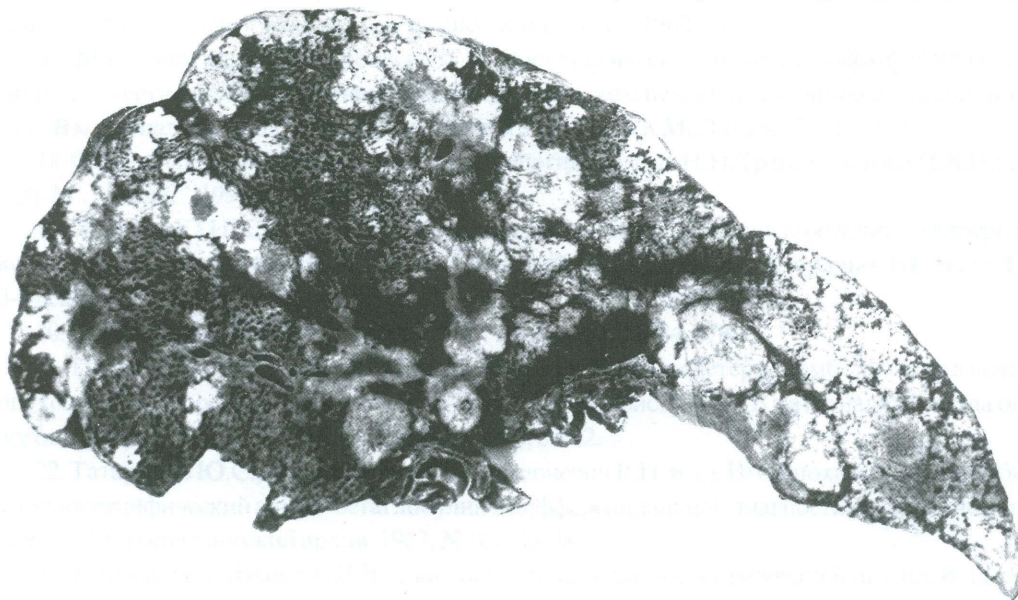
25. Упырев А.В. Радиоизотопное сканирование и эхография печени в хирургической клинике (методич. рекомендация). М., 1970, 44 с.
26. Фазылов А.А. Методика пункционной биопсии опухолей под контролем эхографии. В кн.: Актуальные вопросы онкологии и рентгенорадиологии. Ташкент, т. 1974, с. 161-163.
27. Фазылов А.А., Федоров Н.М. Комплексное ультразвуковое исследование печени (Мет. рекомендации). М., 1979, 20 с.
28. Хирургическая гепатология под ред. Б.В.Петровского. Москва, 1977, 351 с.
29. Черкес Л.А. с соавт. Цирроз и опухоли печени при холино-белковой недостаточности. // Вопросы онкологии, 1960 № 1, с. 3-16.
30. Шайн А.А., Абинов Б.Н. Реакция Абелева-Татарина в диагностике первичного рака печени. // Вопросы онкологии, 1972, № 34, с. 39-45.
31. Шайн А.А. Рак печени. В учебнике "Рак органов пищеварения", Тюмень, 2000, с. 173-227.
32. Alpert M.E., Hutt S.K., Wogan G.N. et. al. Association between aflatoxin of food and hepatom frequency in Uganda. Cancer, 1971 v. 28, № 1, p. 253-260.
33. Ariel J.M., Pack G.T. Treatment of the inoperable cancer of the Liver by intraarterial Radioactive isotopes and Chemotherapy – In Pack G.T., Isrami A.H. Tumors of the Liver, ch 18. New York. Heidelberg, Berlin, 1970, p.277-292.
34. Jantschew n. Vinh Untersuchungen uber den primaren Leberkrebs. Zschr. Ges. Inn. Med., 1962, Bd.17, № 3, s.102-113.
35. Sakurai M.A. A histopatologie study of the effect of alcohol oncirrrosis and hepatoma of antopsy cases in Japan. Acta patrol., Japan, 1969 V.19 p.283-314.
36. Steiner P. F. Cancer of the Liver and Cirrhosis in trans-saharau Africa. Am. J.Cancer, 1960 v. 13 p. 1085-1166.
37. Uriel J. R. Nediand B., et. al. Antigenes embryonalis et cancer du fole cher Jchomme. Association de la fetohroteine sergue avec Jhepatoma primare. CR. Acad. Sci., Paris, 1967, T.285, p. 75-78.



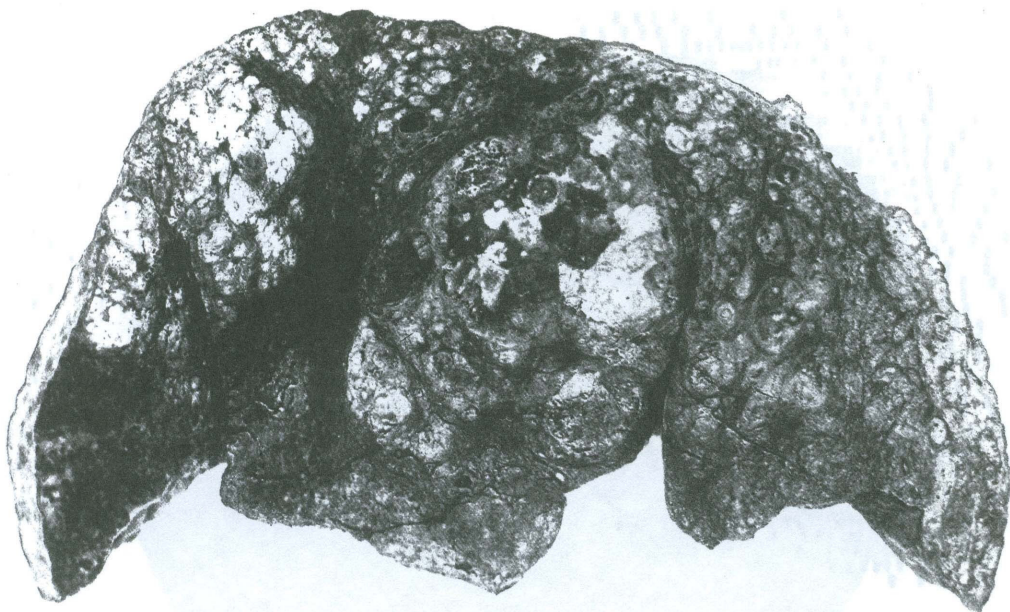
## 15.15 Иллюстрационный материал по раку печени



*Рис. 1. Несколько слившихся в конгломерат опухолевых узлов*



*Рис. 2. Узелковая форма первичного рака печени*

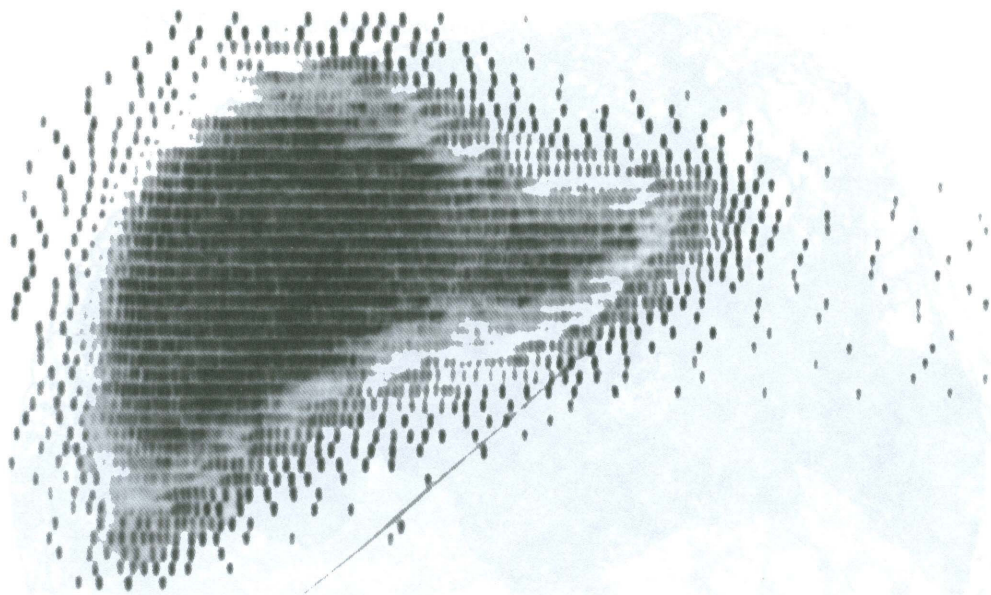


*Рис. 3. Массивная форма первичного рака печени на фоне цирроза с  
внутрипеченочными метастазами (сателлитный тип)*

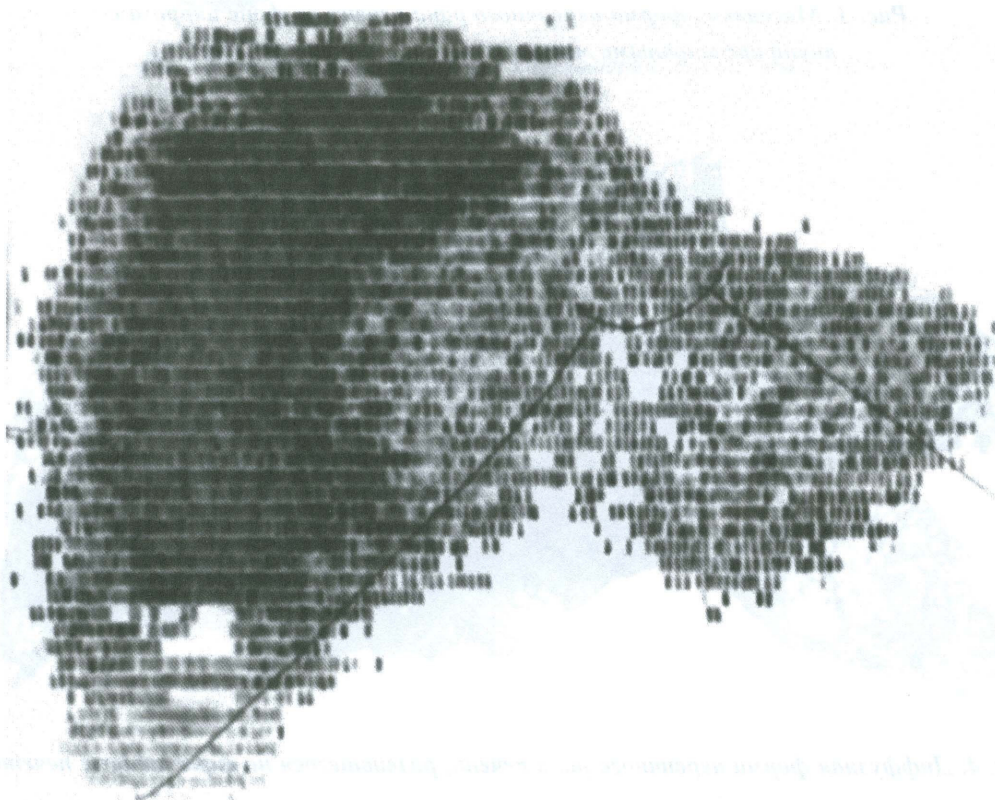


*Рис. 4. Диффузная форма первичного рака печени, развившегося на фоне цирроза печени*

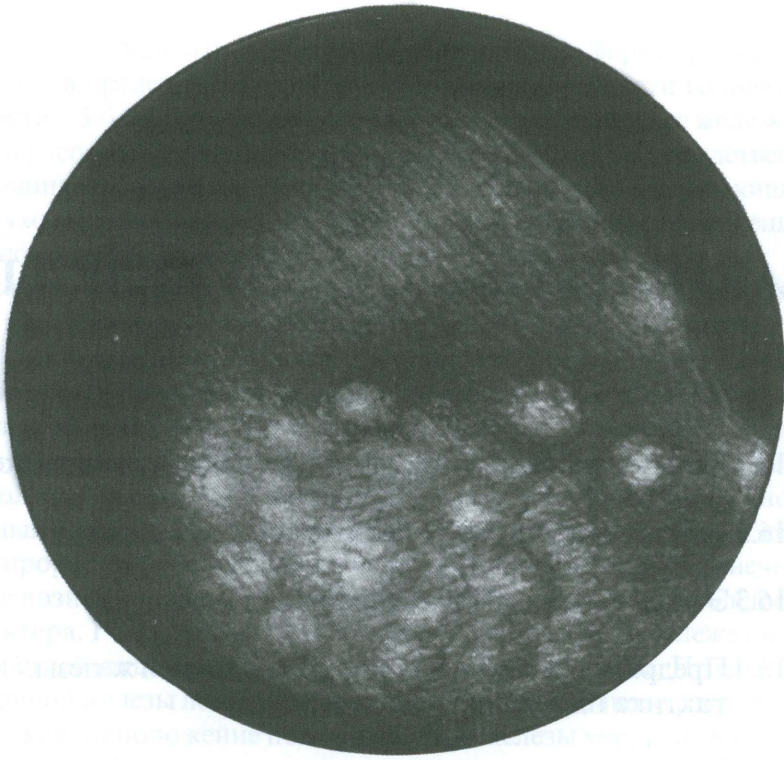




*Рис. 5. Сканнограмма печени, непораженной патологическим процессом*



*Рис. 6. Гепатосканнограмма. "Холодная" зона в области сегментов, пораженных опухолью*



*Рис. 7. Лапароскопическая картина первичного рака печени*