

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ОБРАЗОВАНИЮ
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
БУРЯТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов, Н.Х. Ханхараев, Е.В. Дымбрылов

РАК ПЕЧЕНИ

Учебное пособие

Улан-Удэ, 2009

УДК 66.3-006 (075.8)

X 499

Рецензенты:

Заведующий кафедрой факультетской хирургии

доктор медицинских наук, профессор А.Н. Плеханов

Главный врач ГУЗ «Бурятский республиканский онкологический диспансер» кандидат медицинских наук А.П. Перинов

Хитрихеев В.Е. Рак печени. Учебное пособие / В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов, Н.Х. Ханхараев, Е.В. Дымбрылов. – Улан-Удэ: Изд-во БГУ, 2009 – 63 с.

В пособии подробно представлены анатомо-физиологические особенности печени. В специальной части рассмотрены этиология, классификация, клиника диагностика, пути метастазирования, прогноз оперативного лечения рака печени, уделено внимание современным принципам лечения.

Пособие предназначено для студентов медицинского факультета и может быть полезно для клинических интернов и ординаторов, практических врачей.

© Хитрихеев В.Е. и др., 2009

© Бурятский государственный университет, 2009

Введение

Печень часто поражается злокачественными опухолями. Преобладают метастазы, преимущественно из новообразований органов брюшной полости. Первичные злокачественные опухоли печени встречаются в 10-20 раз реже, чем метастазы. Ведущее место среди них занимает рак. Другие злокачественные новообразования (гемангиоэндотелиомы, гепатобластомы, карциносаркомы и др.) встречаются редко.

Первичный рак печени является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Опухоль возникает из печеночных клеток (гепатоцеллюлярный рак) или клеток внутripеченочных желчных протоков (холангиоцеллюлярный рак). Независимо от гистологического строения рак печени характеризуется продолжительным бессимптомным течением, сложностью распознавания и лечения.

Между тем, твердо установлена зависимость между гепатоцеллюлярным раком печени и длительным носительством вируса гепатита В. Это позволило начать в ряде стран крупномасштабные работы по ликвидации носительства вируса и профилактике гепатоцеллюлярного рака с помощью вакцинации.

Иммунологическая реакция на альфа-фетопроtein позволяет диагностировать новообразование до появления клинических симптомов. Эта проба совместно с ультразвуковым исследованием используется для скрининга на гепатоцеллюлярный рак печени.

Доказана связь с холангиоцеллюлярного рака печени с внутripеченочными гельминтами семейства *Opisthorchidae*. Излечение гельминтоза уменьшает риск развития опухоли. Однако, механизм канцерогенеза окончательно не изучен. В связи с этим меры профилактики опухоли пока еще разработаны недостаточно.

Лечение рака печени – проблема весьма сложная, но в решении ее наметились успехи. Радикальным методом лечения является хирургическое вмешательство. Производят анатомическую резекцию печени, однако

большинству больных выполнить ее не удастся. Поэтому в последние годы часто выполняют эмболизацию печеночной артерии рассасывающимися микросферами с одновременным введением химиопрепаратов, под контролем УЗИ, производят криодеструкцию узлов или вводят в опухоль абсолютный спирт.

Новые подходы к диагностике и лечению положительно сказались на отдаленных результатах. Имеются статистики, свидетельствующие о 40-50% и даже 70% пятилетних выздоровлений после своевременного лечения рака печени.

Целевые установки

Студент должен знать:

1. Современные представления об этиопатогенезе гепатоцеллюлярного и холангиоцеллюлярного рака печени.
2. Клиническую картину и варианты течения рака печени.
3. Специальные методы обследования и принципы лечения

Студент должен уметь:

1. Собрать анамнез и провести физикальное обследование больного с подозрением на рак печени.
2. Наметить рациональную тактику обследования больного.

Глава I. Общая часть

1.1. Анатомо-физиологические особенности печени

1.1.1. Морфологическая анатомия печени

Печень располагается справа, большей частью под диафрагмой, спереди она защищена реберной дугой. В этом положении ее фиксируют 5 связок. По ходу венечной связки (*lig. coronarium hepatis*) печень по всей своей ширине сращена с диафрагмой. Оба конца этой связки расширяются по краям, образуя правую и левую треугольную связки (*lig. triangulare dext. et sin.*). В срединной сагиттальной плоскости печень делится на две неравные

части серповидной связкой (*lig. falciforme hepatis*). Эти части печени называются долями, причем правая доля значительно больше левой. В этой же срединной сагиттальной плоскости ворота печени соединяются с пупком круглой связкой печени (*lig. teres hepatis*), в ней проходит облитерированная пупочная вена.

На нижней поверхности печени имеются 3 борозды: 2 из них имеют сагиттальное направление и тянутся по нижней поверхности почти параллельно, третья (поперечная борозда) соединяет их примерно посередине. Левая борозда состоит из двух отделов – переднего (до поперечной борозды) и заднего (после нее). Передний отдел называется щель круглой связки (*fissura lig. teretis*). Задний отдел: щель венозной связки (борозда аранциева протока) – *fissura lig. venosi* – проходит от поперечной борозды до левой печеночной вены. Левая борозда по своему положению на нижней поверхности печени соответствует линии прикрепления серповидной связки на верхней, и, таким образом, они служат границей левой и правой долей печени.

Правая борозда – ямка желчного пузыря (*fossa vesicae felleae*). Она тянется до поперечной борозды. Продолжением ее служит борозда нижней полой вены (НПВ) - *sulcus v. cavae*.

Поперечная борозда представляет собой ворота печени (*porta hepatis*), где проходят печеночная артерия, печеночный проток и воротная вена.

Правая, левая и поперечная борозды делят нижнюю поверхность печени на четыре доли. Левая борозда ограничивает справа нижнюю поверхность левой доли, правая ограничивает слева нижнюю поверхность правой доли. Между правой и левой бороздами расположен средний участок, который делится поперечной бороздой на переднюю и заднюю часть. Передняя часть – это квадратная доля, задняя – хвостатая доля (впервые описана в 1627 году как «маленькая доля» - *lobus exiguus*), также называется спигелевой долей или дорсальным сегментом.

Таким образом, согласно морфологической анатомии, печень состоит из 2 главных долей и 2 добавочных, которые выделены хорошо видимыми анатомическими образованиями – фиссурами. Это соответствует истинному определению доли: «часть паренхимы, ограниченная фиссурами или ямками».

По своему микроскопическому строению печень состоит из долек, имеющих диаметр 1-2 мм. Дольки состоят из клеток, окружающих в виде рядов балок центральную вену. Вокруг дольки располагаются междольковые вены и междольковые артерии. От междольковых вен (система воротной вены) в дольку проникают внутридольковые капилляры (синусоиды), которые сливаются с капиллярами от междольковых артерий и впадают в центральную вену. Таким образом, в нормальных условиях происходит смешение артериального и портального кровотока на уровне капилляров. В то же время исследователи, которые изучали особенности кровоснабжения опухолей печени, отметили, что они получают в основном артериальную кровь. Данное обстоятельство важно учитывать в выборе метода лечения опухолей.

Центральные вены вливаются в собирательные вены, а они, в свою очередь, - в печеночные. Три печеночные вены впадают у заднего края печени в нижнюю полую вену.

Между клетками долек проходят желчные ходы (капилляры). За пределами долек они соединяются в междольковые желчные протоки. Последние, соединяясь между собой, образуют правый и левый печеночные протоки, которые, выйдя через ворота, уже вне печени сливаются в общий печеночный проток (*ductus hepaticus communis*). Соединяясь с пузырным протоком, он образует желчевыводящий проток (*ductus choledochus*).

1.1.2. Функциональная анатомия печени

Выше представлено устаревшее, поверхностное описание печени. Но оно важно терминологически, так как там точно описано строение долей

печени. Более подробное описание строения печени называется функциональной анатомией печени.

Основными понятиями в функциональной анатомии являются положения 3 главных печеночных вен и портальных ножек. Эти 3 вены делят печень на 4 сектора. Каждый сектор обособлен, имеет свою портальную ножку и называется портальным сектором. Проекция расположения 3 основных печеночных вен называется портальными щелями. Щели, содержащие портальные ножки, называются печеночными щелями. В соответствии с этой функциональной анатомией печень делится на 2 части, которые во всей иностранной литературе называют правой и левой печенью (гораздо реже полупеченью). Это деление происходит по линии, называемой главной портальной щелью, или линией Rex-Cantlie. Таким образом, понятия правая и левая печень не совпадают с анатомическим понятием правая и левая доля. Здесь нет видимых анатомических образований, которые позволяют выделить истинную долю. Главная портальная щель, в которой проходит средняя печеночная вена, идет от середины ложа желчного пузыря к левой стороне НПВ у верхней поверхности печени. Эту линию еще описывают как угол, равный 75° , с горизонтальной плоскостью, открытой влево. Правая и левая печени, разделяемые главной портальной щелью, являются независимыми в отношении как портальной и артериальной васкуляризации, так и билиарной системы.

Правая и левая печени разделяются на 2 части двумя другими портальными щелями. Эти 4 образовавшиеся структуры по терминологии Couinaud называются секторами (рис.1-2). Правая портальная щель разделяет правую печень на 2 сектора: переднемедиальный и заднелатеральный. В правой портальной щели проходит правая печеночная вена. При нормальной позиции печени заднелатеральный сектор располагается позади переднемедиального, и правая портальная щель проходит почти во фронтальной плоскости. На поверхности печени нет анатомических ориентиров, которые позволили бы определить точное положение правой

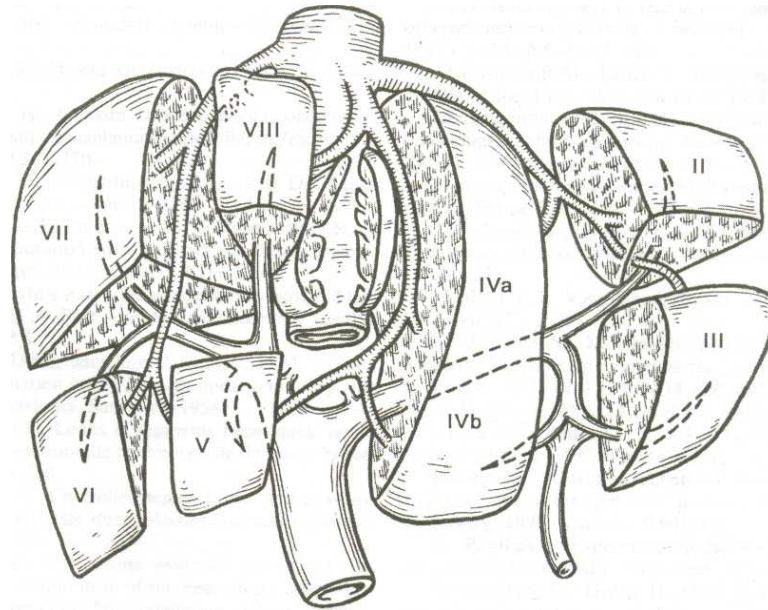


Рис. 1. Сегментарное строение печени по Couinaud

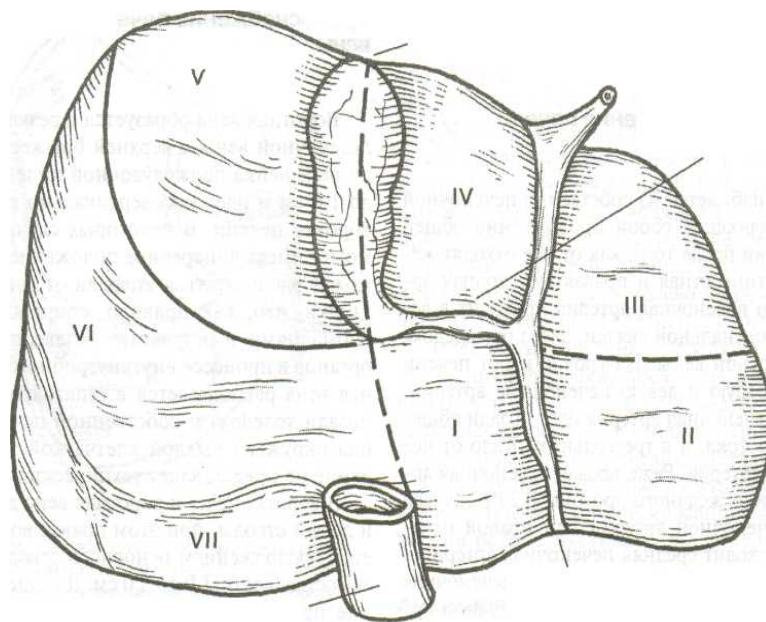


Рис 2. Нижняя поверхность печени

портальной щели. По описанию Couinaud, спереди она начинается от точки, представляющей собой середину расстояния между правой стороной ложа желчного пузыря и правым углом печени, и идет кзади и кверху до места слияния правой печеночной вены с НПВ. По Ton That Tung эта щель следует

по линии параллельно правому латеральному краю печени, отступая на три пальца медиальнее.

Левая портальная щель делит левую печень также на 2 сектора: передний и задний. Эту щель нельзя путать с пупочной фиссурой – в последней проходит портальная ножка, а в левой портальной щели – левая печеночная вена. Для нее нет четких анатомических ориентиров, она располагается кзади от круглой связки, внутри левой доли печени.

Передний сектор левой печени состоит из части правой доли (по морфологической анатомии), которая расположена влево от главной портальной щели, и передней части левой доли. Оставшаяся часть левой доли составляет задний сектор.

Каждый сектор, за исключением левого заднего, в свою очередь делится на два сегмента. Это деление проходит по горизонтальной плоскости, которая проецируется по зоне ворот печени. Итак, согласно Couinaud, окончательный вид деления печени выглядит следующим образом.

1. Правая печень разделена на сектора правой портальной щелью, где проходит правая печеночная вена. Каждый из этих двух секторов делится на два сегмента: переднемедиальный сектор на V сегмент внизу и VIII сегмент вверху. Заднелатеральный сектор на VI сегмент внизу и VII сегмент вверху.

2, Левая печень также разделена на 2 сектора левой портальной щелью, где проходит левая печеночная вена – передний и задний. Передний сектор делится пупочной фиссурой на 2 сегмента IV сегмент, нижняя часть которого называется квадратной долей, и III сегмент, который является передней частью левой доли. Задний сектор представляет собой II сегмент, и это является единственным исключением из основного принципа сегментарного деления печени.

3. Спигелиева (Spigeh) доля, или I сегмент, должна рассматриваться с функциональной точки зрения как самостоятельная часть печени. По васкуляризации этот сегмент независим от портального деления и от главных печеночных вен. К нему подходят сосуды от левых и от правых ветвей

портальной вены и печеночной артерии. Его печеночные вены самостоятельно несколькими стволиками впадают непосредственно в НПВ а также в среднюю или, реже, в левую печеночные вены. Автономность этой части печени подтверждается при некоторых патологических состояниях, например, при болезни Бадда-Киари при ней, как известно, 3 главные печеночные вены облитерированы, поэтому кровоток из печени направляется через спигелиеву долю, которая значительно гипертрофируется.

Артериальное и портальное кровоснабжение печени, а также отток желчи осуществляются через ворота печени. Относительно передней брюшной стенки они обычно располагаются на глубине 15 см, хотя возможно отклонение в ту или другую сторону. Различают 3 формы ворот: открытую, закрытую и переходную.

В воротах печени располагаются внепеченочные отделы воротной вены, печеночной артерии, печеночные протоки. Общий печеночный проток располагается чаще справа от воротной вены, реже спереди или слева от нее. Общая печеночная артерия, как правило, проходит по верхнему краю гепатодуоденальной связки. Все элементы портальной триады делятся вне печеночной ткани ниже ворот на две главные ветви, идущие к правой и левой печени. В печени эти структуры расположены вместе в хорошо выраженной оболочке, являющейся продолжением глиссоновой капсулы. В воротах ниже печени нет такой плотной капсулы, и в обычных условиях элементы портальной триады могут быть легко выделены.

Отток крови от правой печени осуществляется через правые верхнюю, среднюю, нижнюю и дорзальную печеночные вены и правосторонние протоки средней печеночной вены. Отток от левой печени осуществляется средней печеночной, левой основной, дорзальной, и фиссуральной печеночными венами.

Лимфатическая система печени

Исследования различных авторов показали наличие многочисленных внутри- и внеорганных анастомозов между поверхностными и глубокими лимфатическими сосудами печени. Поэтому не представляется возможным делить лимфатические сосуды печени в соответствии с портальными сегментами органа. Множественные интра- и экстраорганные анастомозы между лимфатическими сосудами способствуют восстановлению лимфообращения коллатеральным путем в случае блокады отдельных отводящих лимфатических сосудов и регионарных узлов и тем самым определяют возможность обширного метастазирования при поражении отдельных участков печени злокачественной опухолью. В очень серьезном исследовании М.Ш. Израелашвили показано, что на задней стенке желчного пузыря лимфатические сосуды правой и левой половин печени связаны между собой в 100 % случаев, что может приводить к лимфогенному метастазированию опухолей одной половины печени в другую.

Лимфоотток от печени осуществляется в сторону лимфатических узлов как брюшной, так и грудной полостей. Постоянными регионарными узлами печени являются лимфатические узлы ворот, гепатодуоденальной связки и задней панкреатодуоденальной области. В лимфатические узлы других групп лимфатические сосуды печени впадают не всегда: в поясничные узлы – 96,5%, предперикардальные – 66,6%, диафрагмальные – 64,7 %, ретроперикардальные – 61,9 %, кардиальные – 48,0 %, левые желудочные – 38,0%, околопищеводные – 26,0%, чревные – 12,0%, правые желудочные – 5,7 % [М.Ш. Израелашвили, 1990]. Лимфатические сосуды нескольких смежных сегментов обычно впадают в одну и ту же группу лимфатических узлов.

1.2. Биохимические показатели функционирования печени

Основными функциями печени являются: метаболизм белков, ферментов, витаминов, липидов, углеводов, водный и минеральный обмен, пигментный обмен, секреция желчи, детоксикационная функция.

Метаболизм белков. Синтез белков в печени осуществляется из экзогенных и эндогенных аминокислот. Печень – единственное место синтеза альбуминов, фибриногена, протромбина, проконвертина, проакцелерина и других факторов свертывания крови. Основная масса глобулинов и ферментов образуется в печени. Здесь же осуществляются все этапы расщепления белков до образования мочевины. Ферменты дезаминирования, окисления, входящие в цикл Кребса, производят дальнейшее многоэтапное расщепление пептидных соединений и аминокислот. Из свободных аминокислот наряду с их превращением до мочевины синтезируются желчные кислоты, жирные кислоты, кетоновые тела. Последние включаются в цикл трикарбоновых кислот.

Метаболизм липидов. Печень – основной орган метаболизма липидов (холестерин, фосфолипиды, триглицериды, липопротеины). Холестерин обнаруживается в клеточных мембранах и является предшественником желчных кислот и стероидных гормонов. В гепатоцитах и липоцитах печени холестерин образуется в основном из ацетил-КоА. Ключевая реакция в процессе биосинтеза холестерина – превращение 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА в мевалонат. Основной путь выведения холестерина – его экскреция с желчью. Фосфолипиды химически более активны, чем холестерин, они являются частью клеточных мембран. Наибольшая часть их приходится на фосфатидилхолин (лецитин). Триглицериды служат энергетическим депо и средством переноса энергии от печени к тканям, синтезируются в печени. Далее они либо остаются в печени, либо переносятся в ткани в виде липопротеинов. Липопротеины необходимы для транспорта и метаболизма липидов. Существуют 2 основных пути метаболизма липопротеинов: трансформация жиров, абсорбированных в

кишечнике; переработка эндогенных липидов. Пищевые жиры всасываются в тонкой кишке и включаются в состав хиломикронов. Последние проникают в кровоток (через грудной лимфатический проток), и с помощью липопротеинлипазы утилизируются в тканях. Остатки хиломикронов захватываются печенью. Холестерин, входящий в хиломикроны, метаболизируется, либо включается в состав плазматических мембран, либо выводится с желчью. При втором пути метаболизма липопротеинов триглицериды включаются в образующие в печени липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). В крови под действием липопротеинлипазы триглицериды отщепляются от ЛПОНП. Так образуются липопротеины промежуточной плотности (ЛППП), а затем – липопротеины низкой плотности (ЛПНП), являющиеся основным переносчиком холестерина. Липопротеины высокой плотности ускоряют удаление холестерина из тканей. Большинство аполипопротеинов (ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП) образуются в печени.

Метаболизм углеводов. Гликоген синтезируется из глюкозо-6-фосфата, который образуется в печени из глюкозы портальной крови под влиянием глюкокиназы. Распад гликогена в печени происходит преимущественно фосфоролитически. Под действием фосфоорилазы образуется глюкозо-1-фосфат, который далее превращается в глюкозо-6-фосфат, а из него под воздействием глюкозо-6-фосфатазы освобождается глюкоза. Печень является единственным поставщиком глюкозы в кровь. Глюкоза может синтезироваться из различных соединений неуглеводной природы: лактата, глицерина, метаболитов цитратного цикла, глюкостероидов, аминокислот. Галактоза превращается в глюкозу через образование уридинфосфогалактозы и глюкозо-1-фосфата. Также происходит превращение фруктозы в глюкозу через образование фруктозо-1-фосфата. Часть фруктозы под воздействием гексокиназы превращается в фруктозо-6-фосфат, а далее – в глюкозо-6-фосфат. В гепатоцитах образуется глюкуроновая кислота, необходимая для конъюгации плохо растворимых

веществ (фенолов, билирубина и др.) и образования смешанных полисахаридов (гепарина и др.).

Различные заболевания (воспалительные, токсические воздействия) печени сопровождаются повреждением митохондрий гепатоцитов, что приводит к снижению окислительного фосфорилирования. Это, в свою очередь, угнетает все энергоемкие виды обмена веществ (синтез белков), в результате активизируется гликолиз, что приводит к накоплению кислых метаболитов и разрушению лизосом с активизацией гидролаз и гибелью гепатоцитов.

Пигментный обмен. Образование билирубина из гемоглобина и других гемосодержащих белков происходит в ретикулоэндотелиальной системе. В печени осуществляется захват билирубина из крови печеночной клеткой, связывание билирубина с глюкуроновой кислотой под воздействием глюкуронил-трансферазы и выделение связанного (водорастворимого) билирубина из гепатоцита в желчные капилляры. В желчи связанный билирубин образует комплекс с холестерином, фосфолипидами и солями желчных кислот. На пути в кишечник и в кишечнике билирубин восстанавливается в уробилиноген. Большая часть уробилиногена кишечника выделяется с калом в виде стеркобилиногена. Меньшая часть уробилиногена из кишечника с кровью поступает в печень, где полностью расщепляется.

Внешняя секреторная функция печени. В сутки у человека образуется около 500-700 мл желчи (10 мл на 1 кг массы тела). Основные органические компоненты желчи: желчные кислоты, фосфолипиды, холестерин, желчные пигменты. Желчные кислоты и фосфолипиды составляют основную часть твердой фракции желчи и вместе с холестерином образуют устойчивую мицеллу, липидный комплекс, необходимый для пищеварения и экскреторной функции печени. Желчные кислоты образуются из холестерина в печени в количестве 250-500 мг/сутки. В печени образуются первичные желчные кислоты; под действием бактерий кишечника первичные желчные кислоты подвергаются дегидроксилированию с образованием

вторичных желчных кислот (дезоксихолевой и литохолевой). Третичные желчные кислоты (урсодезоксихолевая и др.) образуются в печени путем изомеризации вторичных желчных кислот, поступающих в печень путем энтерогепатической циркуляции. Синтез третичных желчных кислот в гепатоцитах регулируется по принципу отрицательной обратной связи. Желчные кислоты соединяются в печени с аминокислотами глицином и таурином. Это предотвращает их всасывание в желчных путях и большей части тонкой кишки. Таким образом, сульфатирование и глюкуронирование являются детоксицирующими механизмами.

Детоксикационная функция печени. Окислительные процессы нейтрализуют ароматические углеводороды, некоторые стероидные гормоны, атофан. Осуществляется дегидрирование этанола под воздействием алкогольдегидрогеназы. Восстановительные реакции обезвреживают многочисленные нитросоединения. Важнейшим механизмом детоксикации является гидролиз. Ряд веществ обезвреживаются путем включения в синтез соединений, используемых в различных метаболических процессах (включение аммиака в синтез мочевины). Конъюгация (глюкуронированием и сульфатированием) в гепатоцитах ряда веществ приводит к повышению растворимости и ускорению выведения образующихся продуктов. Так инактивируются желчные кислоты, билирубин, ароматические углеводороды, стероидные гормоны.

Обмен гормонов и витаминов. Стероидные гормоны инактивируются в печени. Печень синтезирует транскортин – транспортный белок крови, который связывает гидрокортизон. Инактивация серотонина и гистамина происходит путем окислительного дезаминирования с участием моноаминоксидазы. В гепатоцитах осуществляется метаболизм всех витаминов и ферментов.

Основные биохимические показатели крови

Билирубин. Повышение уровня билирубина в сыворотке подтверждает наличие желтухи. Повышение билирубина преимущественно за счет

неконъюгированной фракции характерно для гемолитической и паренхиматозной желтухи, наследственных заболеваний печени с нарушением конъюгации билирубина (синдром Жильбера, синдром Криглера-Найяра и др.). Повышение билирубина сыворотки за счет преимущественно конъюгированной фракции характерно для холестаза, наследственных заболеваний печени с нарушением экскреции конъюгированного билирубина в желчные капилляры (синдром Дубина-Джонса, Ротора и др.).

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – фермент, катализирующий гидролиз эфиров фосфорной кислоты при рН 9,0-10,0. Это – один из первых ферментов, определение активности которого нашло широкое клиническое применение. Печень вырабатывает незначительную долю ЩФ (около 10%). Остальная часть этого фермента вырабатывается преимущественно в костной системе. При нормальном статусе печени вся ЩФ выделяется печенью в желчь. Наибольшее увеличение активности (до 10 раз) происходит при обтурационной (подпеченочной) желтухе различного генеза, первичном билиарном циррозе, в меньшей степени – при гепатитах, холангите.

Гамма-глутамилтранспептидаза (гамма-ГТ). Активность возрастает при холестатическом и паренхиматозном поражении печени. При холестазе гамма-ГТ повышается параллельно с щелочной фосфатазой. При метастатическом поражении печени гамма-ГТ повышается чаще, чем щелочная фосфатаза.

Аспартатаминотрансфераза (митохондриальный фермент). Активность АСТ повышается при любом остром повреждении паренхимы печени и многих других тканей и органов.

Аланинаминотрансфераза (цитоплазматический фермент). Поскольку АЛТ в гепатоцитах значительно больше, чем в клетках других органов, его повышение более специфично для заболеваний печени.

Лактатдегидрогеназа (изофермент). Изоферментный спектр ЛДГ имеет хорошо выраженную тканевую и органную специфичность, благодаря

чему его определение имеет высокую диагностическую значимость. Активность ЛДГ4 повышается при поражении печени вирусного, токсического или травматического характера, обострении хронических гепатитов, а ЛДГ5 повышается при метастазах в печень.

Учитывая одну из основных ролей печени в обменных процессах организма, определение колебаний уровня общего белка и его фракций в крови, ферменты сыворотки при гепатитах и опухолевых поражениях печени используют для первичной дифференциальной диагностики и оценки ее функционального состояния.

Из *белковых фракций* первоочередное значение имеет уровень альбумина, который синтезируется в печени. При гепатитах отмечается умеренное уменьшение уровня альбумина, увеличение γ -глобулинов и резко выраженное увеличение β -глобулина. При циррозах печени характерно значительное снижение альбумина при сильном увеличении γ -глобулиновой фракции.

Надо отметить также важность концентрации и степень увеличения *белков острой фазы* (БОФ), которые являются адекватными индикаторами не только явного, но и скрытого воспалительного процесса и могут быть использованы как доступные скрининг-тесты. Например, при циррозах и хронических гепатитах отмечается повышение концентрации церулоплазмينا и фибриногена. Уменьшение концентрации другого белка – гаптоглобина – может происходить за счет снижения синтеза при поражениях паренхимы печени. К сожалению определение уровня белков острой фазы не нашло широкого применения в клинической практике.

Альбумин (норма 37 – 52 г/л). Снижение концентрации может свидетельствовать о снижении белковосинтетической функции печени.

Протромбиновое время (норма 11 – 15 с). Возрастает при диффузных поражениях печени различной этиологии.

*α*₂-глобулин (норма 6-10 /л), *β*-глобулин (норма 7- 1 г/л), *γ*-глобулин (норма 8-16 г/л). Концентрация возрастает при различных поражениях печени, в т.ч. холестазае. Коррелируют с липопротеи-ами крови.

Мочевина (норма 2,5-7,5 ммоль/л). Снижение концентрации свидетельствует об угнетении образования мочевины в гепатоцитах из аминокислот.

Аминокислоты. Концентрация возрастает при всех заболеваниях печени, особенно характерно повышение концентрации метионина (40 мкмоль/л), фенилаланина (109 мкмоль/л), тирозина (72 мкмоль/л).

Желчные кислоты (норма 2,5- 6,8 мкмоль/л). Концентрация возрастает после приема пищи при различных поражениях печени. Высокочувствительный метод подтверждает поражение печени, позволяет оценить ее выделительную функцию и наличие порто-системного шунтирования крови.

Глюкоза (норма 3,8-5,8 ммоль/л). При фульминантном некрозе печени содержание снижается. При хронических диффузных заболеваниях печени нарушается толерантность к глюкозе.

Галактоза (тест толерантности – через 60 минут в сыворотке после приема 40 г в 250 мл воды: 2,2-3,3 ммоль/л). При хронических диффузных заболеваниях печени концентрация возрастает.

Иммунохимические тесты сыворотки крови

α-фетопротеин (норма 10 мкг/л). Повышение в крови может свидетельствовать о гепатоцеллюлярном раке, хроническом гепатите и циррозе печени.

Иммуноглобулины классов G, M, A. Концентрация повышается из-за угнетения секвестрации антигенов в звездчатых клетках печени и нарушения катаболизма иммунных комплексов в печени. Уровень существенно возрастает при гепатитах и циррозах разной этиологии.

Глава II. Специальная часть

2.1. Эпидемиология

Заболеваемость. Первичный рак печени среди всех злокачественных опухолей человека занимает 7 место по частоте. По данным ВОЗ им ежегодно заболевают около 250 тыс. человек. Он особенно широко распространен в развивающихся странах, в которых на его долю приходится более 8% от общего числа злокачественных новообразований у мужчин и 3,5% у женщин.

Наиболее высокий уровень заболеваемости (более 30,0 на 100 тыс. нас.) зарегистрирован на юге Африки: в Мозамбике, Мали, Южно-Африканской Республике, где рак печени является самой частой злокачественной опухолью.

Другой зоной высокой заболеваемости является Юго-Восточная Азия: Гонконг, Япония, Юго-восточный Китай, Сингапур, Новая Зеландия, в которых эта опухоль занимает 3 место по частоте после рака желудка и легкого.

В европейских странах и на американском континенте рак печени встречается редко (2,0-5,0 на 100 000 нас). В России в 1998 г. он занимал 17 место по частоте, на его долю приходилось 1,76% от общего числа злокачественных опухолей. Высокая заболеваемость обнаружена только в Обь-Иртышском бассейне Тюменской области (г. Ханты-Мансийск – 47,6 на 100 000 нас.) и в Республике Саха (13,4).

Во многих странах заболеваемость и смертность от рака печени повышаются. По секционными данным в Японии удельный вес этой опухоли повысился с 1,7% в 1958г. до 5,0% в 1980 г. к общему числу аутопсий. В России уровень заболеваемости в последние годы не меняется.

Возрастно-половые особенности. Первичный рак печени возникает чаще у мужчин. Такая закономерность характерна для гепатоцеллюлярного рака, при котором соотношение заболевших мужчин и женщин составляет

2—3 к 1. Эта закономерность отсутствует при холангиоцеллюлярном раке, поражающем лиц обоего пола с одинаковой частотой.

Заболееваемость раком печени повышается в старших возрастных группах, однако опухоль иногда возникает у лиц молодого и детского возраста. Опухоли печени у детей не являются большой редкостью. На их долю приходится 1,5% от общего числа злокачественных новообразований у детей до 15 лет.

Факторы риска

1. Вирусоносительство антигена гепатита В (Hbs-антиген обнаруживают у 70-90 % больных первичным раком печени). Вирус гепатита В относится к группе гепаднавирусов. Hbх-антиген вируса оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления.

Возбудитель гепатита С также является одним из факторов высокого риска, способствующих развитию гепатоцеллюлярного рака. По данным ВОЗ, в течение 8 лет после заражения эта форма рака развивается у каждого шестого больного. При хроническом гепатите С происходит инактивация опухолевого супрессора p53, что приводит к утрате негативного контроля пролиферации, нарастанию генетической нестабильности клеток и в конечном итоге резко увеличивает вероятность возникновения гепатоцеллюлярного рака.

Таким образом, профилактика гепатоцеллюлярного рака печени включает в себя мероприятия по снижению заболеваемости гепатитами В и С, а именно вакцинацию групп повышенного риска.

2. Длительное употребление алкоголя, приводящее к циррозу, является одним из факторов риска возникновения рака печени. В печени при циррозе происходят процессы атрофической клеточной дегенерации, в гепатоцитах наблюдаются признаки клеточной атипии.

3. Описторхозная инвазия. Возбудителем описторхоза является двуустка кошачья или двуустка сибирская, относящаяся к классу трематод типа плоских червей. Характеризуется очаговостью распространения в речных бассейнах Днепра, Камы, Волги, Дона, Северной Двины, Печоры, Невы и в Сибири – Оби, Иртыша. Заражение происходит при употреблении в пищу сырой талой или мороженой рыбы (строганины), недостаточно термически обработанной, в основном карповых пород. Двуустка кошачья в организме человека паразитирует в желчных протоках печени, желчном пузыре в течение длительного времени, нередко десятилетиями. Развивается хроническое воспаление желчных протоков, нарушение оттока желчи, явления дисплазии эпителия; в дальнейшем на этом фоне повышается риск развития холангиокарциномы. Употребление в пищу тщательно термически обработанной рыбы является главным фактором профилактики холангиокарциномы.

4. Высокий уровень заболеваемости в странах Южной Африки и Юго-Восточной Азии связан с употреблением в пищу сельскохозяйственных культур, зараженных грибом *Aspergillus flavus*, продуцирующим афлотоксин В. В последние годы увеличились поставки в нашу страну продуктов питания из различных регионов мира, в связи с чем необходимо проводить строгий контроль качества этой продукции.

Профилактика. На протяжении нескольких лет в Японии, на Тайване, в ряде стран южной Африки проводится вакцинация новорожденных детей вакциной против вируса гепатита В. Создание активного иммунитета позволит снизить количество носителей вируса гепатита и явится реальной мерой профилактики гепатоцеллюлярного рака.

Другим используемым в настоящее время методом первичной профилактики является введение иммуноглобулина против вируса гепатита В. Важное значение имеет улучшение условий хранения зерновых продуктов в эндемичных районах, а также борьба со злоупотреблением алкоголем.

Первичная профилактика рака печени заключается в иммунизации населения эндемических районов против вируса гепатита В, борьбе с афлатоксинами и алкоголизмом, предупреждении и лечении описторхоза и сопутствующей ему бактериальной инфекции.

Реальной мерой предупреждения холангиоцеллюлярного рака печени в эндемичных районах служит отказ от употребления в пищу рыбы в сыром виде, а также своевременное излечение описторхозной инвазии и сопутствующей бактериальной инфекции во внутривнутрипеченочных желчных протоках.

2.2. Классификация

Гистологическая классификация опухолей печени (ВОЗ, 1983)

I. ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

A. Доброкачественные:

1. Печеночно-клеточная аденома (гепатоцеллюлярная аденома).
2. Аденома внутривнутрипеченочных желчных протоков.
3. Цистаденома внутривнутрипеченочных желчных протоков.

B. Злокачественные:

1. Гепатоцеллюлярный рак (печеночно-клеточный рак).
2. Холангиокарцинома (рак внутривнутрипеченочных желчных протоков).
3. Цистаденокарцинома желчных протоков.
4. Смешанный гепатоцеллюлярный рак
5. Гепатобластома
6. Недифференцированный рак

II. НЕЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

A. Гемангиома

Б. Инфантильная гемангиоэндотелиома

В. Гемангиосаркома

Г. Эмбриональная саркома

Д. Другие

III. РАЗЛИЧНЫЕ ДРУГИЕ ТИПЫ ОПУХОЛЕЙ

А. Тератома

Б. Карциносаркома

В. Другие

IV. НЕКЛАССИФИЦИРУЕМЫЕ ОПУХОЛИ

V. ОПУХОЛИ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФОИДНОЙ ТКАНИ

VI. МЕТАСТАТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

VII. АНОМАЛИИ ЭПИТЕЛИЯ

А. Дисплазия печеночных клеток

Б. Аномалии желчного протока

VIII. ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПРОЦЕССЫ

А. Гармартомы

1. Мезенхиальная гамартома

2. Билиарная гамартома (микрогамартома, комплекс Ван Мейенбурга)

Б. Врожденные билиарные кисты

В. Очаговая узловая гиперплазия

Г. Компенсаторная долевая гиперплазия

Д. Пурпурная печень

Е. Гетеротопия

Ж. Другие

Среди первичных злокачественных опухолей печени гепатоцеллюлярный рак встречается чаще, чем холангиокарцинома: 70-80% случаев по сравнению с 20-30%. Гепатоцеллюлярный рак почти всегда встречается с циррозом, в отличие от рака внутрипеченочных желчных протоков, который сопровождается циррозом примерно в 25% случаев.

Макроскопические формы первичного рака печени

1. Узловая форма – наиболее часто встречающееся, составляет 60-85% среди всех остальных форм рака. Почти всегда сопровождается циррозом. Увеличенная в размерах печень содержит в своей толще многочисленные опухолевые очаги различного размера – от микроскопических до нескольких сантиметров в диаметре. Согласно уницентрической теории роста, вначале возникает одна злокачественная опухоль, из которой затем образуется множество метастатических опухолей в остальных отделах печени. Согласно мультицентрической теории роста, опухоли возникают одновременно из нескольких очагов.

2. Массивная форма – встречается почти в 25% всех случаев первичного рака печени. Опухоль обычно располагается в правой доле печени и достигает иногда огромных размеров. При массивной форме рака цирроз печени встречается очень редко. Опухоли являются либо единичными, либо бывают окружены более мелкими метастатическими очагами.

3. Диффузная форма – встречается реже, чем предыдущие; составляет около 12% всех случаев первичного рака печени. Печень не увеличена в объеме. На фоне атрофического цирроза развивается милиарный карциноматоз печени.

Гистологическое строение

Чаще всего (65-80%) первичный рак печени развивается из печеночных клеток (гепатоцеллюлярный рак). Примерно у 15-25% больных опухоль возникает из эпителия внутripеченочных желчных протоков (холангиоцеллюлярный рак). Изредка в строении опухоли имеются клетки, характерные для того и другого вида опухоли (смешанный рак). В отдельных случаях клетки мало дифференцированы, поэтому решить вопрос о генезе опухоли не удастся (недифференцированный рак).

Метастазирование

К регионарным лимфатическим узлам печени относятся воротные, супрапанкреатические, передние и задние узлы средостения.

При первичном раке печени метастазы в регионарные лимфатические узлы, чаще всего области ворот и расположенных вдоль печеночной ножки, встречаются приблизительно в 5% случаев. Реже наблюдается лимфатическая отдаленная диссеминация в передние и задние лимфатические узлы средостения и шейные лимфоузлы.

Длительное время существовало мнение, что гематогенные метастазы при первичном раке печени встречаются редко. В настоящее время установлено, что одним из ранних проявлений первичного рака печени в 1,5-5 % случаев являются гематогенные метастазы в ребра и позвоночник.

Метастазы первичного рака печени в легкие обнаруживаются на более поздних стадиях примерно в 10 % случаев.

Значительно чаще происходит внепеченочное распространение опухоли в близлежащие органы: диафрагму, желудок, двенадцатиперстную кишку, надпочечники.

Метастазы гепатоцеллюлярного рака могут сохранять функциональные свойства клеток печени, например способность секретировать желчь.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ TNM (1997)

Применима только для первичного гепатоцеллюлярного рака и холангиоцеллюлярного рака.

T — первичная опухоль

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T0 — первичная опухоль не определяется.

T1 — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов.

T2 — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов или множественные опухоли, ограниченные одной долей, до 2 см в

наибольшем измерении без инвазии сосудов или солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов.

T3 — солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов или множественные опухоли, ограниченные одной долей, более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли ограниченные одной долей, любого размера более 2 см в наибольшем измерении с/или без сосудистой инвазии.

T4 — множественные опухоли в обеих долях или опухоль(и), поражающая основную ветвь портальной или печеночной вены.

Примечание. Для классификации плоскость, проецируемая между ложем желчного пузыря и нижней полой веной, подразделяет печень на две доли.

N — регионарные лимфатические узлы

Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 — в регионарных лимфатических узлах имеются метастазы.

M — отдаленные метастазы

Mx — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

M0 — нет признаков отдаленных метастазов.

Mx — имеются отдаленные метастазы.

Таблица 1. Группировка по стадиям

Стадия	T	N	M
Стадия 1	T1	N0	M0
Стадия 2	T2	N0	M0
Стадия 3	T1	N1	M0
	T2		M0
	T3	N0, N1	M0
Стадия 4А	T4	Любая N	M0
Стадия 4В	Любая T	Любая N	M1

2.3. Клиническая картина

Особенностями клинической картины первичного рака печени являются незаметное начало, неспецифичность субъективных симптомов, быстрое течение болезни, в результате чего диагноз почти всегда устанавливается в запущенной стадии заболевания. Больные обращаются к врачу впервые спустя в среднем 3 месяца с момента появления первых симптомов заболевания. С момента появления первых клинических признаков заболевания и до смерти проходит в среднем 6 месяцев.

Характерными **признаками** первичного рака печени являются:

1. гепатомегалия
2. боль
3. похудание
4. понижение аппетита
5. общая слабость
6. повышение температуры
7. асцит
8. желтуха

Жалобы. **Боль** является одним из первых и наиболее частым симптомом при первичном раке печени. Именно она заставляет больного обратиться за медицинской помощью.

Боль при раке печени тупая, постоянная, ощущается в правом подреберье или в надчревной области, иррадирует редко.

Боль локализуется в правом подреберье или надчревной области, иногда иррадирует в спину и правую лопатку. Вначале боль нерезкая, в виде чувства тяжести, распирания или давления в подреберье. В дальнейшем это тупая постоянная ноющая боль, которая не зависит от приема пищи, но может усиливаться к концу дня, а иногда ночью. Интенсивность боли постепенно нарастает и с течением времени она становится нестерпимой. Такая динамика болевых ощущений связана с растяжением капсулы печени растущей опухолью и зависит от скорости роста новообразования.

У некоторых больных постепенного нарастания интенсивности болевых ощущений не наблюдается. У них острая боль возникает внезапно среди полного здоровья. В противоположность этому иногда, несмотря на значительные размеры опухоли и быстрое увеличение печени, боль полностью отсутствует.

Снижение аппетита, похудание, общая слабость относятся к числу частых жалоб при раке печени. Вначале эти симптомы мало выражены, поэтому больные не придают им значения и не обращаются за медицинской помощью. С течением времени они прогрессируют, и в относительно короткий срок аппетит исчезает, потеря массы становится все более ощутимой, резко усиливается общая слабость.

Тошнота и рвота встречаются у 15-20% больных. В единичных случаях наблюдаются вздутия живота, одышка, головная боль, нарушения стула, отрыжка, чувство тяжести в животе.

Объективные признаки. У большинства больных отмечается быстрое увеличение размеров печени. Для рака характерно наличие плотной, бугристой, болезненной, быстро и неравномерно увеличивающейся печени.

Гепатомегалия является наиболее важным объективным признаком первичного рака печени, наблюдается примерно у 90% больных. К моменту установления диагноза печень, как правило, достигает значительной величины. Нижний край ее опускается из-под реберной дуги, достигая уровня пупка или располагаясь у входа в малый таз. Размеры печени по Курлову резко увеличены, порою до 20 и более см. Особенно показательным является неравномерное увеличение органа.

Столь же характерна **плотная консистенция печени**. Доступные пальпации опухолевые узлы имеют каменистую плотность. Консистенция сдавленной опухолью непораженной ткани такой твердости не достигает, но прощупываемая печень плотнее, чем печень здорового человека.

Более чем у половины больных **поверхность печени бугристая**. Иногда прощупывается один плотный выбухающий узел, в других случаях

определяются несколько узловых образований небольших размеров. У больных с опухолью, недоступной пальпации прощупываемая поверхность печени представляется гладкой, поэтому отсутствие бугристости не может служить основанием для исключения рака печени. К тому же иногда из-за напряжения брюшных мышц определить характер поверхности не удастся.

Другим важным признаком служит **болезненность при пальпации** печени. Этот симптом встречается у большинства больных, но сильная боль при пальпации наблюдается редко.

Большое значение для диагностики имеет быстрый темп увеличения размеров органа. Динамику увеличения печени удастся определить путем измерения ее размеров по Курлову.

Лихорадка наблюдается у большинства больных, особенно при холангиоцеллюлярном раке на почве описторхоза, но каких-либо закономерностей в характере температурной кривой не обнаружено. Иногда наблюдаются кратковременные единичные подъемы температуры до субфебрильных цифр, в других случаях температура держится на высоких цифрах в течение длительного времени и является ведущим признаком рака.

Асцит при раке печени встречается почти у половины больных. Иногда накопление асцитической жидкости зависит от диссеминации опухолевых клеток по брюшине, в других случаях от нарушения белкового баланса, сдавления или тромбоза воротной вены. Асцит появляется в поздних фазах заболевания, но может возникнуть и в самом начале.

Асцитическая жидкость чаще всего серозная, реже геморрагическая. Количество жидкости колеблется в широких пределах, достигая в отдельных случаях 15 и более литров.

Желтуха обнаруживается реже, примерно у 1/3 заболевших. Она зависит от сдавления внепеченочных протоков метастазами в печеночные лимфатические узлы или от механической закупорки внутripеченочных желчных протоков опухолью. Возможно, что у некоторых больных желтуха

обусловлена сопутствующим циррозом или воспалительными изменениями паренхимы печени.

Желтуха обычно возникает в поздних стадиях заболевания, но в отдельных случаях является первым и наиболее характерным симптомом.

При желтухе уровень билирубина в сыворотке крови подвержен значительным колебаниям. Этот показатель чаще держится на низких цифрах, но у некоторых больных содержание билирубина может оказаться очень высоким, превышая 300 и даже 500 ммоль/л. Важно отметить, что кожный зуд у больных с желтухой, обусловленной раком печени, наблюдается редко.

Спленомегалия чаще встречается при гепатоцеллюлярном раке, при котором увеличение селезенки связано с нарушением портального кровотока в результате цирроза печени. При раке без цирроза она встречается в единичных случаях, причем увеличенная селезенка не достигает больших размеров.

Клинические формы

Сложные сочетания симптомов затрудняют распознавание рака печени. В развитии рака печени существуют периоды: **скрытый, выраженных симптомов и терминальный**.

Известно, что время удвоения размера опухоли при раке печени равняется в среднем 4-м месяцам. **Бессимптомный** (скрытый) период продолжается около двух лет. Это позволяет относить рак печени к числу медленно растущих опухолей.

В скрытом периоде клинические проявления отсутствуют или имеется незначительное увеличение размеров печени. Больные к врачу не обращаются. Опухоль является случайной находкой при УЗИ или при лапаротомии по поводу других заболеваний. Иногда гепатоцеллюлярный рак обнаруживают в скрытом периоде с помощью реакции Абелева-Татарина при обследовании группы риска.

В периоде выраженных симптомов можно выделить ряд характерных по клинической картине и течению клинических форм.

- **Гепатомегалическая форма** является типичной для рака печени, ее обнаруживают примерно у половины больных. Характеризуется жалобами на постоянную, постепенно усиливающуюся боль в правом подреберье или в эпигастральной области, общей слабостью, потерей аппетита, похуданием. Лихорадка имеет место у многих больных, но подъемы температуры редки и кратковременны, носят случайный характер, достигают только субфебрильных цифр. Асцит и желтуха встречаются редко, появляются в позднем периоде заболевания.

Наиболее характерным симптомом гепатомегалической формы является быстрое увеличение размеров печени. Поверхность печени чаще бугристая, но может быть гладкой, нижний край заострен, консистенция плотная, при пальпации печень болезненна.

Гепатомегалическая форма рака быстро прогрессирует, и больные погибают через 4-5 мес. от появления первых симптомов, однако, иногда продолжительность жизни достигает 1,5-2 лет.

- **Желтушная форма** характеризуется ранней и постепенно, но быстро нарастающей желтухой, которая наряду с увеличением печени определяет картину заболевания. У подобных больных реакция Ван-ден-Берга прямая быстрая, билирубин держится на высоких цифрах. Как правило, повышается содержание прямого билирубина.

Больные с желтушной формой рака предъявляют жалобы на общую слабость, боль в подреберье, реже на кожный зуд. Печень плотная, часто бугристая, болезненна. Почти всегда на фоне желтухи повышается температура, иногда в брюшной полости обнаруживают свободную жидкость.

Для желтушной формы характерно бурное прогрессирование и быстрая гибель больных. Большинство из них умирает в течение первых 2-3 мес. после появления желтухи.

- **Лихорадочная форма.** У некоторых больных ведущим симптомом рака печени является длительная лихорадка, сочетающаяся с тупой постоянной болью в правом подреберье.

Клиническая картина обычно напоминает инфекционное заболевание или сепсис.

Каких-либо закономерностей в характере температурной кривой обнаружить не удастся. Температура иногда держится постоянно на высоких цифрах, в других случаях протекает по типу гектической. У некоторых больных имеет место стойкий субфебрилитет с кратковременными подъемами температуры до 39-40°C.

Кроме лихорадки и болевых ощущений, больные предъявляют жалобы на общую слабость, понижение аппетита. Печень всегда увеличена в размерах, у 1/3 больных имеется асцит, иногда появляется желтушная окраска кожи.

- **Асцитическая форма** характеризуется быстрым накоплением свободной жидкости в брюшной полости и прогрессирующим увеличением размеров печени. На фоне асцита определить границы и характер поверхности печени не всегда удастся. Как правило, больные предъявляют жалобы на боль в подреберье, общую слабость, похудание, реже они отмечают снижение аппетита, повышение температуры, одышку. Несмотря на выраженный асцит, селезенка может оказаться не увеличенной, редко наблюдается расширение подкожных вен брюшной стенки.

- **Острая абдоминальная форма** протекает по типу острого хирургического заболевания брюшной полости. У таких больных среди полного здоровья внезапно появляется резкая боль в животе, чаще в правом подреберье, напряжение брюшных мышц, симптомы раздражения брюшины. Им ставят диагноз острого хирургического заболевания и оперируют в экстренном порядке или применяют консервативное лечение. Через некоторое время интенсивность боли уменьшается, и последующее течение заболевания не отличается от клинической картины гепатомегалической

формы. Такое течение заболевания связано с растяжением глиссоновой капсулы быстро растущей опухолью, или с разрывом в брюшную полость распадающегося опухолевого узла.

- **Метастатическая форма.** При метастатической форме рака печени на первый план выступают симптомы, свидетельствующие о поражении других органов. Чаще всего они обусловлены метастазами в легкие или кости со сдавлением нервных стволов.

Установить диагноз метастатической формы рака печени удастся, если имеется заметное увеличение печени и определяется бугристость и болезненность при пальпации этого органа.

Терминальный период. Период выраженных симптомов переходит в терминальную фазу заболевания. Она продолжается от нескольких дней до 10-12 недель. В это время состояние больных чрезвычайно тяжелое. Это, как правило, истощенные, носилочные больные, некоторые из них не вступают в контакт. Больных часто беспокоит резкая боль в животе, печень достигает значительных размеров. У большинства имеется желтуха и асцит. Симптоматическое лечение не приносит эффекта, быстро наступает летальный исход.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз на основании клинических данных проводится с различными заболеваниями в зависимости от клинической формы рака печени.

При гепатомегалической форме в амбулаторных условиях прежде всего исключают диффузные поражения печени на почве безжелтушного вирусного гепатита, острой жировой дистрофии, хронического гепатита и цирроза.

Решающими диагностическими критериями являются большая величина и неравномерное увеличение печени, плотная консистенция, бугристая поверхность и болезненность при пальпации, а также быстрое

прогрессирование заболевания. Метастазы в печень злокачественных опухолей других органов чаще небольших размеров, множественные, обычно безболезненны или слегка болезненны, часто располагаются в поверхностных слоях органа.

Кисты печени чаще встречаются у женщин, прощупываются в виде округлого упругого образования с гладкой поверхностью, медленно прогрессируют и не сопровождаются нарушением общего состояния.

Гемангиомы печени имеют мягкую или эластическую консистенцию, мало болезненны, прогрессируют медленно, не сопровождаются симптомами интоксикации.

Эхинококковая киста чаще обнаруживается у лиц, проживающих в эндемичных районах, имеет эластическую консистенцию, сопровождается аллергическими реакциями, разбивается медленно.

При альвеококкозе размеры печени увеличиваются медленно, общее состояние больного долго остается удовлетворительным, часто наблюдается эозинофилия, положительны диагностические тесты на наличие эхинококковых антигенов.

Желтушную форму рака печени дифференцируют с заболеваниями, сопровождающимися желтухой. О первичном раке печени свидетельствует наличие увеличенной, бугристой, болезненной печени, а также прогрессирующее ухудшение состояния больного.

Эти же признаки могут оказаться решающими при дифференциальной диагностике асцитической формы рака печени. При этом в процессе клинического обследования, наряду с другими заболеваниями, должны быть исключены злокачественные новообразования желудка, яичников и других внутренних органов, часто сопровождающиеся диссеминацией опухоли по брюшине.

2.4. Диагностика

Клинический минимум обследования при подозрении на рак печени включает опрос, объективное исследование, общий и биохимический анализы крови, иммунохимическую реакцию на альфа-фетопротеин, рентгенологическое обследование и УЗИ.

Опрос

При сборе жалоб выясняют характер и особенности болевых ощущений, состояние аппетита, наличие общей слабости, утомляемости, лихорадки, похудания. Опрашивают больного о динамике развития заболевания.

Для рака печени характерны стойкость и быстрое прогрессирование симптомов.

Устанавливают перенесенные в прошлом заболевания и условия жизни больного, обращая внимание на болезни печени, желтуху, злокачественные новообразования, лечение гемотрансфузиями, внутривенными инъекциями лекарственных препаратов, наличие вредных привычек, проживание в районах распространения описторхоза и эхинококкоза.

Объективное исследование включает осмотр, пальпацию и перкуссию живота, которые позволяют обнаружить увеличенную плотную, иногда бугристую печень, определить размер ее по Курлову, выявить наличие желтухи и асцита, исключить доступные пальпации злокачественные опухоли других органов.

Предположение о злокачественном новообразовании печени должно возникнуть при:

- 1) стойких болевых ощущениях в правом подреберье и обнаружении увеличенной печени;
- 2) быстром неравномерном увеличении и бугристости печени;
- 3) постепенно нарастающей механической желтухе при наличии бугристой увеличенной печени;

4) длительной лихорадке и болевых ощущениях в области увеличенной печени, особенно, при хроническом описторхозе;

5) прогрессирующем ухудшении состояния и увеличением печени у больного циррозом печени или носителя антигена вирусного гепатита В.

Лабораторные исследования крови часто показывают повышение СОЭ, реже – невысокий лейкоцитоз с относительной лимфопенией, в отдельных случаях анемию.

Биохимические исследования крови могут выявить снижение уровня альбуминов и повышение бета и гамма глобулинов, повышение активности щелочной фосфатазы и отклонение других показателей от нормальных цифр. Однако обнаружить диагностически значимые закономерности не удастся.

Иммунохимическое исследование крови. Большое значение имеет обнаружение в сыворотке крови зародышевого белка альфа-фетопротеина. В 1963 г. Г.И. Абелев и соавт. обнаружили альфа-фетопротеин в сыворотке крови зародыша человека и мышей с первичным раком печени в эксперименте. Ю.С. Татариновым в 1964 г. этот метод был внедрен в клиническую практику. Положительная реакция на а-фетопротеин отмечается у 70-90 % больных гепатоцеллюлярным раком, 10% - у больных холангиоцеллюлярным раком. Нормальная концентрация указанного маркера в сыворотке крови взрослых (исключая беременных) достигает 15 мкг/л.

Рентгенологическое исследование. Рутинные методы преследуют цель исключить злокачественные опухоли других внутренних органов и получить дополнительные данные, свидетельствующие о неравномерном увеличении печени при наличии очагового поражения.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки можно обнаружить:

- высокое расположение, деформацию и ограничение подвижности купола диафрагмы;
- округлые тени небольших размеров в легких или увеличенные лимфатические узлы в корне, характерные для метастазов;

- параллельные линейные тени дисковидных ателектазов в нижней доле правого легкого;
- снижение прозрачности легочного поля в сердечно-диафрагмальном углу.

Перечисленные рентгенологические симптомы расцениваются как косвенные признаки рака печени. Рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта позволяет исключить злокачественные опухоли, а также обнаружить деформацию и смещение желудка, двенадцатиперстной и поперечной ободочной кишки увеличенной печенью.

Ультразвуковая диагностика

Ультразвуковое исследование (УЗИ) заслуженно относят к наиболее доступным, относительно простым, но информативным методам оценки состояния печени и диагностики различных патологических изменений в ней. Современные ультразвуковые аппараты с использованием различных датчиков и методик (нативной тканевой гармоники, цветового доплеровского картирования, динамической эхоконтрастной ангиографии, стимулированной акустической эмиссии и др.) позволяют решать широкий спектр диагностических задач, в частности, выявлять очаговые образования в печени размерами менее 1 см, характеризовать их, изучать характер васкуляризации опухоли, органной кровотоки и т.д.

Технология нативной тканевой гармоники – одна из новых методик получения ультразвукового изображения, которая во многих случаях улучшает диагностические возможности метода при выявлении мелких опухолевых узлов на фоне диффузных изменений паренхимы печени, а также при исследовании пациентов с избыточной массой тела (что приводит к расфокусировке ультразвукового луча и ухудшению качества акустического изображения). Использование режима тканевой гармоники обеспечивает повышение качества изображения на низких частотах ультразвука (при сохранении их хорошей проникающей способности).

В последние годы в ультразвуковой диагностике заметно активизировалось использование контрастных веществ. Это объясняется тем, что контрастные вещества позволяют в ряде случаев повысить информативность исследования (в частности, при дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований печени).

Практически все используемые в настоящее время препараты для контрастной эхографии содержат микрочастицы с высоким уровнем отражения ультразвуковых волн. Размеры микропузырьков составляют от 1 до 10 мкм, что обеспечивает их прохождение через сосуды любого калибра, в том числе, и через капилляры. На стабильность эхоконтрастных препаратов существенным образом влияет интенсивность ультразвуковых сигналов, заставляющих их колебаться и, при определенных условиях, разрушаться. Время существования микропузырьков обычно составляет от нескольких десятков секунд до 10-15 минут и более.

Использование эхоконтрастных веществ в диагностике опухолей печени основывается на выявлении характерных особенностей их васкуляризации. В последнее время разработаны контрастные вещества, обладающие способностью проникать из сосудистого русла в ткани. В неизмененных тканях происходит накопление контраста за счет захвата его макрофагами, что приводит к повышению эхогенности тканей. Патологические очаги на этом фоне выглядят эхонегативными. К препаратам нового поколения относится «Соновист», изготовленный на основе биополимеров и характеризующийся малыми размерами микропузырьков (около 1 мкм) и высокой стабильностью (время их «жизни» до нескольких часов).

Интраоперационное ультразвуковое исследование в настоящее время принято считать «золотым стандартом» для определения состояния печени во время ряда оперативных вмешательств. Ультразвуковая ревизия печени стала рутинной манипуляцией при расширенных операциях в случае

первичного рака печени, при резекциях печени по поводу метастазов. Существенное значение интраоперационная ультразвуковая томография (в сочетании с доплерографией) имеет при трансплантации печени.

Применение высокочастотных интраоперационных микродатчиков и отсутствие артефактов со стороны окружающих тканей и петель кишечника обеспечивают существенное повышение качества получаемых изображений и выявление новообразований даже с изоэхогенной структурой (что не всегда доступно при использовании стандартных методик ультразвуковой томографии).

Одним из вариантов интраоперационного ультразвукового исследования является лапароскопическая методика ультразвуковой томографии. Современные гибкие лапароскопические ультразвуковые зонды не только позволяют повысить эффективность дооперационной диагностики новообразований печени в ходе рутинной видеолапароскопии, но и находят применение во время эндоскопических хирургических вмешательств.

Современная ультразвуковая аппаратура обеспечивает возможность получения послойных срезов, которые в своей совокупности позволяют реконструировать объемные, трехмерные изображения исследуемых органов и структур (3D-режим). Не оказывая существенного влияния на эффективность первичной диагностики новообразований печени, режим трехмерной визуализации позволяет получать пространственное отображение сосудистых структур печени и оценивать их взаимоотношения с опухолью, что может иметь важное значение при планировании хирургических вмешательств.

Несмотря на многочисленность высокоинформативных методик ультразвукового исследования, *пункционная биопсия*, выполняемая под ультразвуковым наведением, по-прежнему сохраняет свое важнейшее значение в сложных дифференциально-диагностических случаях опухолевых и неопухолевых поражений печени, а также для морфологической верификации диагноза.

Первичный рак печени на эхограммах имеет вид крупного одиночного или множественных разных размеров образований с неровными контурами и неоднородной эхоструктурой. При холангиоцеллюлярном раке иногда видны расширенные внутривнутрипеченочные протоки и деформированные опухолью сосуды. Эхографическая картина рака зависит от размера опухолевых узлов, некротических процессов, кровоизлияний и других особенностей строения опухоли.

Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) – пошаговая, спиральная или мультиспиральная – в настоящее время считается одним из классических методов диагностики опухолевых и опухолевидных поражений печени. Модификации РКТ различаются между собой по объему и скорости сбора исходных данных, необходимых для построения КТ-изображений.

При пошаговой или односрезовой РКТ (single slice CT) последовательный (прерывистый) сбор данных происходит между прерывистым (пошаговым) движением стола (деки) томографа при вращении элементов системы «рентгеновская трубка – детекторы», в результате получается изображение одного поперечного среза сканируемого объекта (один шаг стола томографа – сбор данных для одного среза).

При спиральной РКТ (spiral or helical CT) сбор исходных данных происходит непрерывно, во время запрограммированного движения стола томографа. Объем и скорость получаемой информации многократно возрастают, именно это позволяет исследовать одну анатомическую область (например, брюшную полость) за время одной задержки вдоха (25-30 с). Условная траектория, по которой происходит сбор исходных данных, вследствие сочетанного, непрерывного (поступательного) движения стола томографа и вращения элементов системы «рентгеновская трубка – однорядные детекторы» представляет собой своеобразную спираль с заранее программируемыми параметрами. В результате одного сканирования получается серия высококачественных изображений поперечных КТ-срезов,

которые пригодны для построения менее качественных реконструируемых изображений в иных плоскостях.

В мультиспиральной КТ (multispiral, multislice CT) применяется не однорядная, а многорядная система детекторов (2-4-8-16-32 рядов), вследствие чего условная траектория сбора данных представляет собой многорядную спираль. Объем получаемого массива исходных данных так велик, что позволяет получать высококачественные изображения анатомических объектов в любой произвольно взятой плоскости с одинаково высоким разрешением (изотропные изображения). Данное обстоятельство значительно повышает диагностические возможности метода за счет облегчения пространственного восприятия сложных анатомических элементов и объемных патологических структур.

Одним из решающих факторов диагностики и дифференциальной диагностики очаговых поражений печени является внутривенное введение контрастных препаратов, что позволяет получать и оценивать артериальную, венозную и отсроченные фазы контрастирования. Анализ особенностей кровоснабжения нормальной паренхимы печени и ее очаговых поражений считается основой для их корректного распознавания (по аналогии с традиционной ангиографией).

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) по праву можно считать одним из лучших методов диагностики опухолевых и опухолевидных изменений в печени.

Магнитно-резонансная томография относится к неионизирующим, практически безвредным, методам диагностики, основанным на использовании физического явления, называемого ядерно-магнитным резонансом. Диагностические преимущества МРТ, относительно других методов получения изображения, базируются на возможности построения анатомических изображений на основе нескольких разных физических параметров, в частности, протонной плотности, времен релаксации T1 и T2, что в сочетании с применением большого количества разнообразных

импульсных последовательностей, почти всегда может позволить выявить различия в отображении нормальных и патологических тканей, если применяются методики внутривенного введения специальных контрастных препаратов, изменяющих физические параметры исследуемых органов и тканей (время релаксации и магнитную восприимчивость).

К существенным достоинствам МРТ следует отнести возможность получения высококачественных изображений в любой, произвольно определяемой плоскости, что значительно повышает наглядность отображения патологических процессов в сложных анатомических областях и облегчает их топическую диагностику (например, в гепато-панкреато-дуоденальной области).

Радионуклидные методы. Важное значение в клинической практике (в том числе, в гепатологии) имеют результаты применения различных радионуклидных методов. Здесь, в первую очередь, следует упомянуть позитронную эмиссионную томографию (ПЭТ). Данный метод, довольно сложный и дорогой, справедливо относят к передовым направлениям ядерной медицины. Он представляет собой комплекс из небольшого циклотрона, радиохимической лаборатории и собственно позитронного эмиссионного томографа. С помощью циклотрона нарабатываются ультракороткоживущие, позитрон-излучающие радионуклиды (^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O и др.) с периодом полураспада от 2 мин до 2 ч, поэтому циклотрон должен находиться либо в самой клинике, либо непосредственно рядом с ней. Радиохимическая лаборатория обеспечивает синтез и контроль качества радиофармпрепаратов, вводимых внутривенно. А с помощью позитронного эмиссионного томографа проводится сканирование пациентов для получения анатомо-топографических изображений пространственно-временного распределения позитрон-излучающих меченых соединений.

Гепатосцинтиграфия показана в редких случаях, так как чувствительность и специфичность данного исследования не превышает 30%. В тоже время сохраняется значение данного исследования для оценки

поглочительно-выделительной функции печени, расчета функциональной активности остающейся паренхимы печени, а также неинвазивного динамического контроля после радикальных операций.

Ангиография. В связи с широким внедрением в клиническую практику ультразвуковых методов исследования печени, компьютерной и магнитно-резонансной томографии ангиография как диагностическая процедура отходит на второй план. При назначении ее следует иметь в виду, что она является инвазивным методом исследования и имеет определенные, хотя и редко встречающиеся осложнения. Тем не менее, ангиография имеет весьма специфическую картину при гепатоцеллюлярном раке, некоторых видах сарком печени (прежде всего ангиосаркомы). Что касается диагностики метастатического поражения печени, то здесь степень визуализации зависит от васкуляризации узлов. Чаще всего гипervasкулярные метастазы наблюдаются при карциноидных опухолях, меланоме, светлоклеточном раке почки, раке яичников, реже – при раке поджелудочной железы. Метастазы в печень опухолей других локализаций обычно гиповаскулярные либо аваскулярные, поэтому узлы небольшого размера при этом методе выявить сложно. Ангиография является весьма полезным методом исследования для дифференциальной диагностики гемангиом печени, нодулярной гиперплазии, аденом печени.

Лечение больных со злокачественными опухолями печени должно быть комбинированным и комплексным, а эндоваскулярные вмешательства – это один из его важнейших компонентов. Следовательно, с этих позиций ангиографическое исследование приобретает особое значение.

Тонкоигольная пункция опухоли является эффективным методом уточняющей диагностики. Осуществляется обычной тонкой иглой или специальными иглами. Техника пункции несложна. Обрабатывают спиртом кожу брюшной стенки, фиксируют прощупываемый на поверхности печени узел и быстрым движением прокалывают кожу и опухолевый узел. Метод технически прост. Многолетний опыт показывает, что число осложнений при

пункции минимально. Разрешающая способность метода высока. При раке печени позволяет установить окончательный диагноз у 60-80% больных. Применение слепой пункции невозможно при опухолях, расположенных в глубине печеночной ткани и в верхних отделах органа. Предпочтительна «**прицельная**» пункция под контролем УЗИ. Еще более эффективна пункция печени, при которой продвижение иглы контролируется через лапароскоп.

Наиболее достоверный диагноз первичного рака печени устанавливается при **лапароскопии** с биопсией опухоли.

Лапароскопическая картина первичного рака печени зависит от формы роста и расположения опухоли. При узловой форме опухоль имеет вид изолированных узлов серого или желтого цвета, выступающих над поверхностью печени, размерами от 1 до 5 см. В центре узлов обычно не бывает пупкообразных вдавлений, которые более характерны для метастазов.

При массивной форме виден одиночный беловатый узел значительных размеров с неровной поверхностью, плотный при дотрагивании тубусом лапароскопа.

Иногда в окружности основной опухоли или вдали от нее видны опухоли меньших размеров, аналогичные тем, которые наблюдаются при узловой форме рака печени.

Ошибочные заключения при лапароскопии возможны при опухолях, расположенных на задневерхней поверхности печени или в глубине печеночной ткани и недоступных визуальному осмотру. Лапароскопия невыполнима при наличии спаечного процесса в брюшной полости. Это необходимо учитывать у больных, перенесших в прошлом оперативные вмешательства в верхнем этаже брюшной полости.

В сложных диагностических случаях выполняют диагностическую **лапаротомию**.

Диагностический алгоритм при подозрении на опухоль печени представлен на рис. 3.

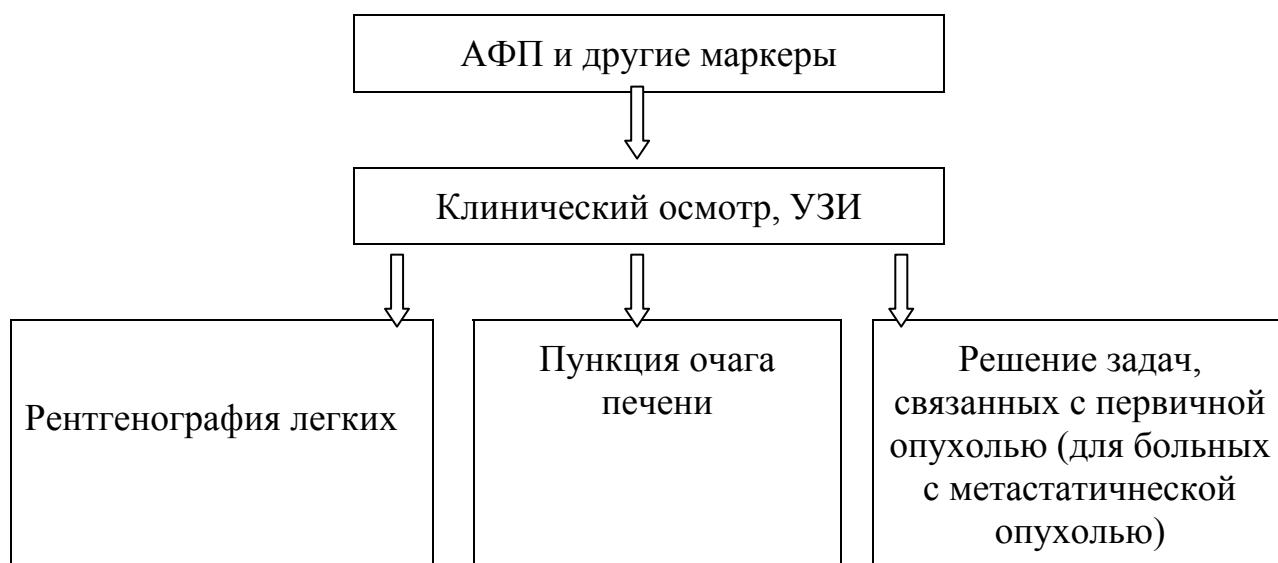


Рис. 3. Схема диагностического алгоритма при подозрении на опухоль печени

Скрининг

Скрининг первичного рака печени основан на определении в крови обследуемых лиц в группах риска 1 раз в 6 мес. а-фетопротеина (АФП) и, в случае повышения его концентрации свыше 15 нг/мл (мкг/л) (для большинства взрослых лиц, исключая беременных женщин), выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) печени. При этом обнаружение образования в печени практически свидетельствует о наличии у пациента печеночноклеточного рака. Группа риска первичного рака печени в регионах с низким и средним уровнем заболеваемости данной патологией состоит из больных хроническими заболеваниями печени. В регионах, эндемичных по вирусному гепатиту В и С, группа риска включает лиц обоего пола старших возрастных групп-носителей поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и гепатита С.

Выявление метастатических опухолей печени основано на иммунохимическом и инструментальном мониторинге больных, ранее получавших лечение по поводу опухолей любых локализаций. Здесь неоценимую услугу также может оказать исследование опухолевых

маркеров, уровень которых может повышаться еще до клинически определяемых метастазов.

2.5. Лечение

Предоставленный естественному течению рак печени в короткий срок приводит заболевших к летальному исходу. Продолжительность жизни нелеченых больных в среднем составляет 5-6 мес. от появления симптомов и 3-4 мес. с момента установления диагноза.

Лечение первичного рака печени является одним из наиболее сложных разделов онкологии, проводится только в специализированных лечебных учреждениях.

Бессимптомное течение, поздняя диагностика опухоли и тяжелое состояние больных, а также техническая сложность оперативных вмешательств и малая эффективность лучевой и лекарственной терапии являлись основными причинами, как правило, безуспешного лечения.

Хирургическое лечение. Радикальным и основным методом лечения рака печени является оперативное вмешательство (табл. 2). Предпочтительна анатомическая резекция. Это сложное оперативное вмешательство, т.к. из-за исключительно богатого кровоснабжения печени при операции необходимо очень точно и тщательно проводить гемостаз. Как благоприятный фактор следует отметить очень высокую регенераторную способность печени в послеоперационном периоде.

Анатомическая резекция представляет собой удаление одной или нескольких анатомических долей или половины печени с учетом особенностей кровоснабжения и сегментарного строения органа. Наряду с анатомическими резекциями выполняются и атипичные резекции.

Резекция печени показана у больных с одиночной или с узловой опухолью, если узлы располагаются в пределах одной доли или на небольшом расстоянии друг от друга. Операция противопоказана при

сопутствующем декомпенсированном циррозе или при наличии резких нарушений печеночных проб.

Резекции печени в ряде случаев и по показаниям дополняют лимфодиссекцией.

Таблица 2. Виды оперативных вмешательств на печени

Анатомические резекции	Атипичные резекции
1. Правосторонняя расширенная гемигепатэктомия (IV, V, VI, VII, VIII+-I)	1. Поверхностные или плоскостные
2. Правосторонняя гемигепатэктомия (V, VI, VII, VIII)	2. Краевые
3. Левосторонняя расширенная гемигепатэктомия (II, III, IV, V, VIII+-I)	3. Клиновидные: а) из края печени, б) из поверхности печени
4. Левосторонняя гемигепатэктомия (II, III, IV+-I)	4. Поперечные
5. Левосторонняя лобэктомия (левосторонняя кавальная лобэктомия) (II, III)	5. Резекция-вылущивание
6. Бисегментэктомия II+III	6. Резекция-кускование (эхинококка или опухолей)
7. Сегментэктомия	7. Атипичная резекция долей

На практике при самостоятельном обращении больных за лечебной помощью радикальную операцию удастся выполнить редко, всего лишь у 0,5-10% больных. Столь низкая резектабельность наблюдается в России и большинстве европейских стран, в которых из-за редкости опухоли не производится скрининг на рак печени.

Возможности радикального хирургического лечения значительно выше у больных, выявленных активно в процессе профилактического обследования. В этом отношении показательны результаты, полученные в странах Юго-Восточной Азии, в которых широко осуществляется скрининг опухоли. В Японии из 7320 наблюдений рака печени, впервые выявленных в стране, резекция печени выполнена у 1306 (17,8%) (2005).

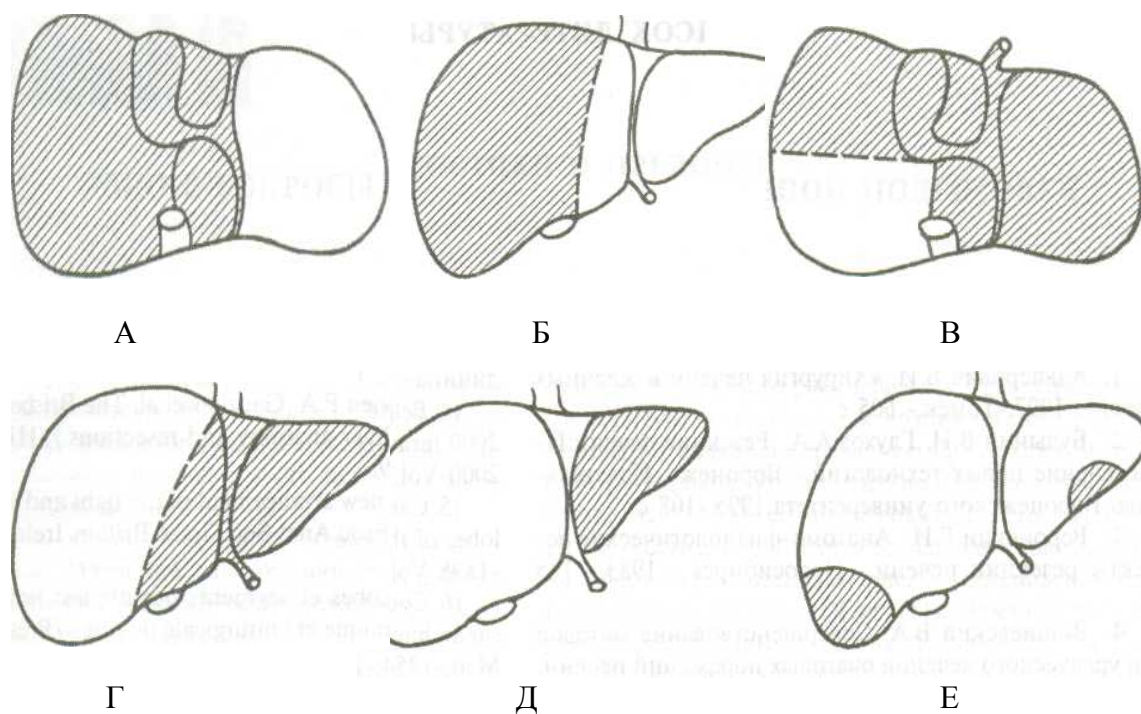


Рис. 4. Виды резекций печени. А – правосторонняя расширенная гемигепатэктомия; Б – правосторонняя гемигепатэктомия; В – левосторонняя расширенная гемигепатэктомия; Г – левосторонняя гемигепатэктомия; Д – левосторонняя лобэктомия (левосторонняя кавальная лобэктомия), бисегментэктомия II+III; Е – атипичная (неанатомическая) резекция печени (по В.А. Вишневскому и соавт., 2003).

Процент пятилетних выздоровлений после резекций печени колеблется в широких пределах: от 10-20% до 70% к числу радикально оперированных больных. Результаты зависят от величины опухоли, наличия внутрипеченочных метастазов и инвазии кровеносных сосудов. Они более благоприятны при высокодифференцированных инкапсулированных новообразованиях. При опухолях до 5 см в диаметре отдаленные результаты в 3 раза лучше, чем при новообразованиях больших размеров. Наилучшие результаты получены при опухолях I стадии диаметром менее 2 см. Процент пятилетних выздоровлений у таких больных колеблется от 45 до 70%.

Трансплантация печени. Пересадку печени при раке производят редко. Материал, которым располагают отдельные авторы, невелик. Считают, что к общему числу трансплантаций печени операции по поводу злокачественных новообразований составляют около 10%. В это число

входят больные, оперированные с установленным диагнозом рака, а также лица, у которых после удаления печени по поводу другого заболевания, рак явился случайной послеоперационной находкой.

При установленном до операции диагнозе трансплантация печени показана у молодых людей с небольшой медленно растущей нерезектабельной опухолью или с опухолью на фоне цирроза с выраженной недостаточностью функции печени.

После трансплантаций печени выживаемость в течение 1 года колеблется в пределах 50-75%, трехлетнее выздоровление регистрируется у 55-60% оперированных.

Чрескожная артериальная эмболизация (ЧАЭ). Метод 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. Распространенность и выраженность изменений зависят от дозы введенных микросфер. 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, липиодол, желатиновую рассасывающуюся губку и т. д. Наиболее широкое применение в последнее время находит липиодол. Будучи введенным в печеночную артерию, он вначале вызывает эмболизацию ее ветвей, а затем избирательно фиксируется тканью опухоли, оказывая, по некоторым данным, самостоятельное цитотоксическое действие на клетки новообразования. В веществах, вызывающих окклюзию, растворяют химиопрепараты или последние вводят в артерию отдельно. После рассасывания микросфер химиопрепарат одновременно и избирательно поступает в опухоль в концентрации в 10 раз

большей, чем в нормальную паренхиму, что позволяет получить лечебный эффект от невысоких доз лекарственного вещества.

ЧАЭ получила распространение в последние годы в качестве метода радикального и паллиативного лечения.

ЧАЭ показана при опухолях небольших размеров, если невозможно хирургическое лечение. Она является методом выбора при большой распространенности процесса. Непосредственный эффект у 80% больных выражается в уменьшении или исчезновении боли, нормализации лабораторных показателей и улучшении общего состояния.

ЧАЭ используется в сочетании с резекцией печени и другими методами лечения. Предварительная эмболизация артерий, вызывая обширный некроз опухоли у большинства больных, способствует улучшению результатов оперативного лечения. Сочетание с гипертермией позволяет повысить вероятность положительного непосредственного эффекта и обеспечить лучший отдаленный результат лечения. Неплохие результаты дает одновременное введение препаратов, содержащих радиоактивный йод.

Тяжелых осложнений метод не вызывает, но побочные явления: боль в животе, повышение температуры, тошнота, рвота, а изредка даже нарастание печеночной недостаточности и увеличение трансаминаз в первые дни возможны.

Наличие цирроза не является противопоказанием к использованию ЧАЭ, но у таких больных необходимо соблюдать осторожность.

Отдаленные результаты ЧАЭ, также как и при резекции печени, зависят не только от особенностей лечебной процедуры, но и от характеристики опухоли. Они лучше при небольших медленно растущих инкапсулированных высокодифференцированных новообразованиях.

Проводимая с паллиативной целью эмболизация артерий с введением химиопрепаратов улучшает результаты лечения рака печени 2-3 стадий в 2 раза. Она может оказаться спасительным средством при внутрибрюшном кровотечении из распадающейся опухоли.

Альтернативным методом является рентгеноэндоваскулярная артериальная эмболизация опухоли, эмболизация воротной вены

Внутриопухолевые инъекции спирта. Под контролем УЗИ производят чрескожный прокол опухоли. Вводят 1,0-4,0 мл 95% спирта. При контрольных исследованиях видно уменьшение размеров или исчезновение опухолевых узлов. Опухоли подвергаются некрозу, и при цитологическом исследовании клеток злокачественного новообразования часто не находят. Метод технически прост, из специального оборудования требуется лишь ультразвуковая аппаратура. Кроме спирта возможно применение 50% раствора уксусной кислоты.

Криоблация. Эффект криовоздействия основывается на неспецифическом некрозе тканей, вызванном прямым воздействием холода и непрямым воздействием путем микрососудистых тромбозов. Криоаппликатор подводится непосредственно к опухоли, и замораживание происходит путем охлаждения аппликатора жидким азотом до $T -180^{\circ}\text{C}$. Зона некроза практически совпадает с зоной замораживания. Особенностью криоблации является возможность воздействия на опухоли больших размеров хирургии

Термоблация. Термические повреждения клеток начинаются при температуре 42°C , при этом время, необходимое для клеточной гибели, колеблется от 3 до 50 часов в зависимости от структуры тканей. При температурах, превышающих 42°C , наблюдается экспоненциальное снижение продолжительности времени воздействия для достижения гибели клеток. Так при температуре 46°C требуется всего 8 мин, а при 51°C гибель наступает через 2 мин.

Термическое воздействие на опухоль может достигаться различными источниками, в частности микроволновой коагуляцией, лазерным, плазменным воздействием, но наибольшее распространение получила радиочастотная абляция.

Лучевая терапия применения не получила из-за малой толерантности печени к ионизирующему излучению.

Печеночная ткань выдерживает лучевую нагрузку при облучении мелкими фракциями в пределах 30 Гр. Для полного разрушения опухоли этой дозы недостаточно. В связи с этим продления жизни больных получить не удастся. Попытки лучевой терапии первичного рака печени единичны.

Химиотерапевтическое лечение путем внутривенного введения препаратов недостаточно эффективно, в основном используется с адьювантной целью.

Химиотерапия в плане самостоятельного лечения

Системная химиотерапия.

Интервалы 4 недели, лечение до прогрессирования.

Схема 1	Цисплатин 80 мг/м ² в 1-й день; Вепезид 100 мг/м ² в 1-5-й день; 5-фторурацил 500 мг/м ² непрерывная инфузия 5 дней
Схема 2	Фторафур 800 мг в 1-2 приема в 1-15-й дни; Интрон А 5 млн в 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15-й дни подкожно
Схема 3	Митомицин-С 10 мг/м ² в 1-й день; 5-фторурацил 500 мг/м ² в 2-7-й дни недели; Вепезид 100 мг/м ² в 2, 3, 4-й дни

Одномоментная химиоэмболизация

1. Доксорубицин 80 мг/м²
2. Фарморубицин 110 мг/м²
3. Карбоплатин 150 мг/м²
4. Фарморубицин 20 мг/м²; Митомицин-С 10 мг/ м²
5. Доксорубицин-эстрон 70 мг; Альфа-фетопротеин 3 мг

Длительная регионарная химиотерапия

1. Адриамицин – 70-90 мг/м² – 72 ч
2. 5-фторурацил 1,3 г/ м² в сутки – 48-72 ч; Цисплатин 100 мг/м² за 2 ч
3. 5-фторурацил 1,3 г/м² в сутки – 48-72 ч; Адриамицин 60 мг/м² – 24 ч
4. 5-фторурацил 1,3 г/ м² в сутки – 3 суток; Адриамицин 60 мг/м² – 24ч; Цисплатин 100 мг/ м² – 2 ч

Результативность лечения можно повысить путем внутриартериальных инфузий лекарственных препаратов. При этом число ремиссий иногда достигает 50-55%, однако, они также непродолжительны, к существенному продлению жизни больных не приводят и по эффективности уступают ЧАЭ.

Перевязка печеночной артерии. Предпринимавшиеся попытки замедлить развитие опухоли путем перевязки печеночной артерии не увенчались успехом. Деваскуляризация приводит к некрозу опухоли, однако по периферии новообразования остаются живые клетки, быстро развиваются коллатерали и через короткий промежуток времени рост опухоли возобновляется.

Другие методы. Энуклеация опухоли ультразвуковым хирургическим аспиратором предложена S. Такааки et al. (1988). Ультразвуковой аспиратор размельчает и всасывает паренхиму, не повреждая интерстициальные ткани. Максимальная выживаемость к моменту написания работы составила 4 года 7 мес. Метод показан при опухолях менее 2 см в диаметре.

Имеются единичные наблюдения успешного применения интерферона U. Takeshi с соавт. (1989) использовали интерферон у больной узловым раком печени. Последующая операция через 6 мес. после лечения выявила на месте опухоли полный некроз.

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 лицам, излеченным от гепатоцеллюлярного рака, ставят реакцию на альфа-фетопротеин. Установлено, что синтез его возобновляется при рецидивах опухоли задолго до появления клинических симптомов.

Таблица 3. Схема лечения операбельных опухолей печени

I этап	При небольших размерах левой доли – эмболизация правой воротной вены		
II этап	Операция		
	Резекция печени. При билобарном поражении на очаги в оставшейся части печени производится крио- или радиочастотное термовоздействие либо введение этанола		
II этап	Послеоперационная (через 3-4 недели) химиотерапия – 3 курса		
IV этап	Динамическое наблюдение (УЗИ 1 раз в 3 мес.)		
При выявлении новых очагов			
V этап	Повторная операция	Внутриопухолевое введение этанола	Радиочастотная термо- или криобляция
При невозможности локального воздействия – системная химиотерапия			

Прогноз

Неблагоприятный. 5-летняя выживаемость после хирургического лечения первичного рака печени, по различным данным, составляет от 10 до 30 % .

Метастатический рак печени

Более 90 % среди всех злокачественных новообразований печени составляют вторичные, или метастатические, злокачественные опухоли. По локализации метастатического рака печень занимает первое место среди всех органов. Обычно метастазирование происходит по печеночной артерии, воротной вене и по протяжению. Метастазы рака поджелудочной железы в печень встречаются в 50 % случаев, колоректального рака – от 20 до 50%, рака желудка – в 35 % , рака молочной железы – в 30 % , рака пищевода – в 25 % случаев.

Симптоматология вторичных (метастатических) опухолей печени определяется первичным и вторичным опухолевыми процессами.

В диагностике метастатических опухолей печени используют УЗИ, компьютерную томографию, лапароскопию с взятием биопсии. Основным

методом лечения вторичного рака печени при условии наличия одиночного метастатического очага является хирургический.

Вопросы для самоконтроля

1. Дайте определение первичного и метастатического рака печени.
2. Каковы тенденции заболеваемости и смертности от первичного рака печени в России и в мире?
3. Охарактеризуйте макроскопические формы роста первичного рака печени.
4. Назовите гистологические варианты рака печени.
5. Какие факторы являются ведущими в этиопатогенезе гепатоцеллюлярного рака печени?
6. Какова роль описторхоза в возникновении холангиокарциномы?
7. Меры профилактики первичного рака печени.
8. Какие клинические симптомы характерны для первичного рака печени?
9. Охарактеризуйте периоды развития и клинические формы рака печени.
10. Какие существуют методы диагностики рака печени?
11. Назовите принципы лечения рака печени.

Тесты

1. Паренхима печени в норме кровоснабжается преимущественно из
 - а) системы воротной вены
 - б) системы печеночной артерии
 - в) из обеих систем в равной степени
2. Первичные злокачественные опухоли и метастазы в печень кровоснабжаются преимущественно из
 - а) системы воротной вены
 - б) системы печеночной артерии
 - в) из обеих систем в равной степени
3. Наиболее высокая заболеваемость первичным раком печени отмечается
 - а) на юго-западе Африки

- б) в Северной Америке
 - в) в Европейских странах
 - г) в России
 - д) в Бразилии
4. Наиболее высокий уровень заболеваемости первичным холангиоцеллюлярным раком печени зарегистрирован
- а) в Молдавии
 - б) в Тюменской области России
 - в) в Эстонии
 - г) в Узбекистане
 - д) в Татарстане
5. Гепатоцеллюлярный рак печени встречается у мужчин по сравнению с женщинами
- а) чаще в 7-10 раз
 - б) чаще в 3-4 раза
 - в) с одинаковой частотой
 - г) реже в 2 раза
6. Холангиоцеллюлярным раком печени встречается у мужчин по сравнению с женщинами
- а) чаще в 7-10 раз
 - б) чаще в 3-4 раза
 - в) с одинаковой частотой
 - г) реже в 2 раза
7. К группам риска развития первичного рака печени относятся
- а) носители вируса гепатита «В»
 - б) больные циррозом печени
 - в) больные хроническим описторхозом
 - г) все перечисленное
8. Первичный рак печени наиболее часто метастазирует в
- а) головной мозг

б) легкие

в) кости

г) почки

9. Так называемый «малый» рак печени характеризуется (отметьте 2 правильных ответа)

а) размером до 2-х см

б) размером до 5-х см

в) неудовлетворительными отдаленными результатами радикального лечения

г) хорошими отдаленными результатами радикального лечения

10. У больного диагностирован рак печени. Размер опухоли 6,0х6,0 см без инвазии в сосуды. Метастазов в регионарных лимфатических узлах и в других органах нет. Как обозначить опухоль по системе TNM.

а) T1N0M0

б) T2N0M0

в) T3N0M0

г) T1N1M0

11. В начальном периоде заболевания при первичном раке печени

а) отсутствуют патогномоничные симптомы и нарушения функций печени

б) отсутствуют патогномоничные симптомы, но нарушены функции печени

в) имеются патогномоничные симптомы, но отсутствуют нарушения функций печени

г) имеются симптомы, характерные для начального периода заболевания, которые протекают на фоне нарушения функций печени

12. Самостоятельной клинической формой рака печени не является

а) гепатомегалическая форма

б) лихорадочная форма

- в) желтушная форма
- г) мозговая форма
- д) острая абдоминальная форма
- е) асцитическая форма

13. При каких из перечисленных видах злокачественных новообразований часто наблюдается асцит (отметьте 2 правильных ответа)

- а) рак желудка
- б) первичный рак печени
- в) рак яичников
- г) рак легкого
- д) рак почки,

14. Положительная реакция на альфа-фетопротеин часто наблюдается

- а) при гепатоцеллюлярном раке печени
- б) при холангиоцеллюлярном раке печени
- в) при смешанных формах первичного рака печени
- г) при всех перечисленных формах наблюдается с одинаковой частотой
- д) положительная реакция для рака печени не характерна

15. В группу повышенного риска по гепатоцеллюлярному раку печени не относят

- а) носителей антигена вируса гепатита В
- б) больных с постнекротическим и алкогольным циррозом печени
- г) больных хроническим описторхозом
- д) лиц, страдающих хроническим алкоголизмом

16. В России скринингу на рак печени подлежат

- а) все люди старше 30 лет
- б) все люди старше 50 лет
- в) мужчины старше 50 лет
- г) лица группы повышенного риска

17. Скрининг на гепатоцеллюлярный рак печени осуществляют с помощью (отметьте 2 правильных ответа)

- а) ультразвукового исследования
- б) компьютерной томографии
- в) ангиографии
- г) реакции на альфа-фетопротеин

18. Скрининг на холангиоцеллюлярный рак печени осуществляют с помощью

- а) ультразвукового исследования
- б) компьютерной томографии
- в) ангиографии
- г) реакции на альфа-фетопротеин

19. Признак, позволяющий отличить цирроз печени от первичного рака печени

- а) желтуха
- б) бугристая печень
- в) повышение уровня aminotransferases
- г) отсутствие в крови а-фетопротеина
- д) повышение уровня билирубина

20. Имеет ли какой-либо из указанных показателей диагностическое значение при холангиоцеллюлярном раке?

- а) серомукоид
- б) альфа-фетопротеин
- в) с-реактивный протеин
- г) коэффициент Ритиса
- д) не существует подобных тестов

21. Радикальная операция при первичном раке печени невозможна при

- а) поражении обеих долей печени
- б) первичном раке печени на фоне цирроза печени в стадии декомпенсации

- в) наличии печеночной недостаточности
 - г) наличии желтухи
 - д) во всех перечисленных ситуациях
22. Для лекарственного лечения первичного рака печени предпочтительна
- а) системная химиотерапия
 - б) регионарная химиотерапия
 - в) химио-эмболизация печеночной артерии
 - г) перечисленные методы дают одинаковый результат
23. Внутриопухолевые инъекции спирта при раке печени
- а) не применяются
 - б) применяются при полостной форме рака
 - в) применяются при массивной одиночной опухоли
 - г) применяются при узловой форме рака
24. Метастатическое поражение печени в отличие от первичного рака печени наиболее часто характеризуется наличием
- а) множественных очагов поражения
 - б) единичных очагов
 - в) солитарных очагов
 - г) все перечисленные варианты встречаются с одинаковой частотой
25. Наиболее частой жалобой больных с метастатическим поражением печени является
- а) боль в правом подреберье и эпигастральной области
 - б) кожный зуд
 - в) желтуха
 - г) асцит
 - д) спленомегалия

Эталоны ответов: 1-а, 2-б, 3-а, 4-б, 5-б, 6-в, 7-г, 8-б, 9-б, 10-б, 11-а, 12-г, 13-б, 14-а, 15-г, 16-г, 17-а,г, 18-а, 19-г, 20-д, 21-д, 22-в, 23-г, 24-а, 25-а.

Список литературы

1. Альперович Б.И. Хирургия печени и желчных аутей / Б.И. Альперович.- Томск, 1997.
2. Вишневский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени /А.В. Вишневский, В.А. Кубышкин, А.В. Чжао, Р.З. Икрамов.- М., Миклош, 2003
3. Гарин А.М., Базин И.С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы / А.М. Гарин, И.С. Базин.- М., 2003
4. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П. Атлас операций на печени/ Ю.М. Дедерер Н.П. Крылова. – М., Медицина, 1975.
5. Напалков Н.Н. Общая онкология, руководство для врачей / Н.Н. Напалков- М., 1989
6. Колосов А.Е., Журавлев В.А. Рак печени и прогноз для больных / А.Е. Колосов, В.А. Журавлев.- СПб.: Киров, 2002
7. Шайн А.А. Рак органов пищеварения / А.А. Шайн.- Тюмень: Скорпион, 2000.

Содержание

Введение	3
Глава I. Общая часть.....	4
1.1. Анатомо-физиологические особенности печени	4
1.1.1. Морфологическая анатомия печени.....	4
1.1.2. Функциональная анатомия печени	6
1.1.3. Биохимические показатели функционирования печени	12
Глава II. Специальная часть	19
2.1. Эпидемиология	19
2.2. Классификация	22
2.3. Клиническая картина	27
2.4. Диагностика	35
2.5. Лечение	46
Вопросы для самоконтроля	55
Литературы	61

УЧЕБНОЕ ИЗДАНИЕ

Хитрихеев Владимир Евгеньевич

Саганов Владислав Павлович

Ханхараев Николай Хахадаевич

Дымбрылов Евгений Валерьевич

РАК ПЕЧЕНИ

Учебное пособие