

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ФОКАЛЬНО-НОДУЛЯРНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ АДЕНОМЫ ПЕЧЕНИ

А. Н. Катрич^{1,2,*}, Н. С. Рябин¹, С. В. Польшиков¹, Н. А. Катрич²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель исследования — повышение эффективности дифференциальной диагностики доброкачественных очаговых новообразований с помощью контраст-усиленного ультразвукового исследования (КУУЗИ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 37 пациентов с морфологически верифицированными доброкачественными новообразованиями печени. По клинико-морфологическим данным пациенты были разделены на две группы: пациенты с фокально-нодулярной гиперплазией (ФНГ) — 22 чел., гепатоцеллюлярной аденомой (ГЦА) — 15 чел. Всем пациентам выполнялось мультипараметрическое ультразвуковое исследование с КУУЗИ печени.

Результаты. При практически равной интенсивности заполнения ФНГ и ГЦА контрастным препаратом (96 и 80% соответственно) для ФНГ характерно раннее начало контрастирования (WASH IN) очага в артериальной фазе (АФ) исследования, по параметру «начало контрастирования в очаге» она достоверно отличается от ГЦА ($p < 0,05$). Специфические признаки ФНГ: симптом «спиц колеса» и повышенная интенсивность накопления УЗКП — 96% наблюдений, контрастирование образования от центра к периферии — 86% случаев, отсутствие феномена вымывания УЗКП (WASH-OUT). Для ГЦА характерно полное (100%) и более интенсивное (80%) центропетальное (80%) заполнение очага. Специфические типы сосудистого рисунка отсутствуют. У 6 (40%) пациентов определялся феномен WASH-OUT и «относительная гиперэхогенность» в портальной фазе (ПФ) исследования.

Заключение: КУУЗИ является эффективным методом дифференциальной диагностики ФНГ и ГЦА.

Ключевые слова: очаговые новообразования печени, контраст-усиленное ультразвуковое исследование, фокально-нодулярная гиперплазия, гепатоцеллюлярная аденома

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Катрич А. Н., Рябин Н. С., Польшиков С. В., Катрич Н. А. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением в дифференциальной диагностике фокально-нодулярной гиперплазии и гепатоцеллюлярной аденомы печени. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 50–63. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-50-63>

Поступила 16.01.2018

Принята после доработки 19.03.2019

Опубликована 25.04.2019

CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FOCAL NODULAR HYPERPLASIA AND HEPATIC ADENOMA

Aleksey N. Katrich^{1,2,*}, Nikolai S. Ryabinin¹, Sergey V. Polshikov¹, Nikita A. Katrich²

¹ Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai,

1 Maya str., 67, Krasnodar, 350086, Russia

² Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To increase the effectiveness of the differential diagnosis of benign focal lesions of the liver using contrast-enhanced ultrasound (CEUS).

Materials and methods. A retrospective analysis of the examination results of 37 patients with morphologically confirmed liver benign tumors was carried out. According to the morphological data, the patients were divided into two groups: 22 patients with focal nodular hyperplasia (FNH) and 15 patients with hepatocellular adenoma (HCA). All the patients underwent multiparametric ultrasound examination using CEUS.

Results. According to the obtained data, despite the nearly equal intensity of filling FNH and HCA with a contrast agent (96% and 80%, accordingly), FNH is characterized by an earlier contrasting (WASH IN) pattern in the arterial phase (AF), with the 'onset of contrasting in the focus' parameter being significantly different from HCA ($p < 0.05$). Specific signs of FNH included the following: the spoke-wheel pattern and an increased intensity of ultrasound contrast agent (USCA) accumulation — 96% of cases; 'center-to-edge' filling — 86% of cases. WASH-OUT is not a typical sign of FNA. A complete (100% of cases) and intensive (80% of cases) centripetal (80% of cases) filling is characteristic of HCA. No specific types of vascular pattern were observed. In 6 (40%) patients, WASH-OUT and 'relative hyperechoic' were detected in the portal phase.

Conclusion. CEUS is established to be an effective method of the differential diagnosis of FNH and HCA.

Keywords: focal liver lesions, contrast-enhanced ultrasound

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Katrich A. N., Ryabin N. S., Pol'shikov S. V., Katrich N. A. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Focal Nodular Hyperplasia and Hepatic Adenoma. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 50–63. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-50-63>

Submitted 16.01.2018

Revised 19.03.2019

Published 25.04.2019

Введение

Среди новообразований печени выделяют две большие группы: опухоли злокачественного и доброкачественного характера. Морфологический тип новообразования оказывает существенное влияние на выбор метода лечения [1, 2]. Доступность и широкое использование современных методов лучевой диагностики приводят к ежегодному росту вновь выявленных случаев новообразований печени у пациентов различных возрастных групп.

Согласно опубликованным в 1994 г. выводам международной группы экспертов, спонсируемой World Congress of Gastroenterology, доброкачественные опухоли печени представляют собой неоднородную группу образований разного клеточного происхождения. Одни виды подобных опухолей имеют важное значение в клинической практике, другие для нее менее значимы. Термин «focal nodular hyperplasia» был предложен в 1958 г. H.A. Edmonson. Еще сравнительно недавно фокальная нодулярная гиперплазия печени (ФНГ) относилась к редким очаговым образованиям печени. На сегодняшний день, учитывая повсеместное применение современных методов визуализации, частота диагностированных случаев ФНГ достигает 8% среди всех первичных опухолей и 25% в группе доброкачественных новообразований печени. Распространенность этой опухоли в популяции достигает 0,9–3%, и она считается второй, после гемангиомы, наиболее распространенной доброкачественной опухолью печени [3]. По данным литературы, от 80 до 95% новообразований диагностируются у женщин в возрасте 30–40 лет [4]. Патогенез ФНГ до конца не ясен. По мнению ряда авторов, их составной частью является доброкачественная опухоль — аденома. По другим данным, это реакция печеночных клеток на локальные сосудистые мальформации [5]. Международным рабочим комитетом (1995) ФНГ была классифицирована как регенеративное образование, и на сегодняшний день, по данным Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), в основе патогенеза ФНГ лежит поликлональная гепатоцеллюлярная пролиферация, которая обусловлена локальной артериальной мальформацией [6]. На обоснованность этой теории указывает отсутствие соматических мутаций, играющих роль в возникновении опухолей печени и вызывающих дисрегуляцию генов, кодирующих белки — стимуляторы ангиогенеза, например ангиопоэтины [7]. Опухоли малых размеров в большинстве случаев (66–80% пациентов) не имеют характерных клинических проявлений и обнаруживаются случайно при обследовании

пациентов по иному поводу. Крупные узлы, особенно при субкапсулярном расположении, могут проявлять себя в виде болей в правом подреберье. ФНГ не имеет риска злокачественного перерождения и крайне редко вызывает осложнения в виде внутрибрюшного кровотечения. Диагностика ФНГ важна по той причине, что это доброкачественная опухоль, хирургическое удаление которой, исходя из отсутствия риска злокачественного перерождения, рекомендуется в крайне редких случаях, связанных, прежде всего, с возникшими осложнениями и невозможностью исключения злокачественного характера новообразования печени [8].

ГЦА считается редко встречающейся доброкачественной опухолью печени, которая может быть обнаружена в любом возрасте. Диагностируется чаще у женщин в соотношении 12:1. Заболеваемость ГЦА и ее распространенность изучены недостаточно. По опубликованным данным, распространенность составляет 0,001–0,004%, то есть приблизительно в 1000 раз реже, чем ФНГ [9]. Патогенез этой опухоли до конца не известен (есть лишь различные предположения по этому вопросу) [10]. До середины прошлого века об этой опухоли было практически ничего не известно. В последние десятилетия ГЦА чаще диагностируют у молодых женщин (в основном 30–40 лет). По некоторым данным, до 85% пациенток с установленным диагнозом ГЦА имеют анамнез приема оральных контрацептивов, а длительный их пероральный прием повышает заболеваемость в 30–40 раз [11–13]. Взаимосвязь высокого риска возникновения ГЦА на фоне приема контрацептивов подчеркивается единичными публикациями о регрессе ГЦА после их отмены.

Согласно классификации ВОЗ, ГЦА относится к доброкачественным гепатоцеллюлярным опухолям эпителиальной природы. Течение ГЦА в большинстве случаев бессимптомное. Несмотря на доброкачественную природу, ГЦА представляет опасность, так как существуют риски возникновения кровотечения и малигнизации [14]. ГЦА размером более 5 см в диаметре, расположенные субкапсулярно, часто осложняются спонтанным разрывом и кровотечением. По данным M. Bieze et al. (2014), при экзофитных аденомах даже меньшего размера риск значительно выше, что диктует необходимость выполнения экстренного хирургического вмешательства [15, 16]. Не следует сбрасывать со счетов и имеющиеся литературные данные, которые указывают на наличие риска малигнизации ГЦА [17]. По данным J. H. Foster et al. (1994), этот риск сохраняется даже при длительном периоде наблюдения стабильного состояния опухоли [18].

Дифференциальная диагностика ГЦА сопряжена с определенными трудностями. В частности, ГЦА и гепатоцеллюлярные карциномы (ГЦК) имеют много общих признаков не только при использовании различных методов медицинской визуализации, но и при их морфологическом анализе [10, 18] специфичные лабораторные симптомы отсутствуют. Уровни альфа-фетопротеина остаются в пределах нормы как при ФНГ, так и при аденоме печени. Только в 50% случаев может наблюдаться повышение уровня печеночных ферментов, что само по себе малоспецифично. Другие лабораторные показатели остаются в пределах нормы.

Преимущества и недостатки методов инструментальной диагностики хорошо известны [19]. Следует отметить, что при проведении дифференциальной диагностики этих двух новообразований ультразвуковая картина, полученная при помощи традиционного ультразвукового исследования (УЗИ), неспецифична. До последнего времени считалось, что распознавание большинства ГЦА, а также дифференциальная диагностика аденом и нодулярной гиперплазии с помощью УЗИ невозможна. Изображения ГЦА и ФНГ, получаемые при помощи компьютерной томографии (КТ), тоже имеют много общего. При исследовании в нативную фазу плотность этих новообразований не имеет достоверных различий, а показатели динамики контрастных препаратов достаточно близки. На сегодняшний день наиболее информативным методом визуализации является МРТ, однако, по данным литературы, определенные морфологические подтипы аденом могут вызывать серьезные сложности в дифференциальной диагностике с ГЦА и ФНГ [20].

По сравнению со стандартными референсными методами (гистологические исследования, КТ или МРТ), контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) имеет сопоставимые показатели информативности, но при этом проще в применении и экономически выгоднее [21]. При использовании КУУЗИ основой для проведения дифференциальной диагностики между различными морфологическими типами новообразований печени являются различные качественные и количественные характеристики, а также типы сосудистых рисунков новообразований, которые имеют много общего с таковыми при КТ и МРТ с контрастированием. Однако для правильной интерпретации изображений необходимо учитывать ряд особенностей, связанных с фармакодинамикой контрастных препаратов. Ультразвуковые контрастные препараты (УЗКП), в частности, препарат гексофторид серы «Соновью» BRACCO SUISSE (Швейцария), находят-

ся исключительно в просвете сосудов. При этом йодсодержащие контрастные средства, применяемые при КТ, и гадолиний-содержащие контрастные агенты, используемые в МРТ, распределяются в межклеточном пространстве [22].

Цель исследования: повышение эффективности дифференциальной диагностики доброкачественных очаговых новообразований с помощью КУУЗИ.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 37 пациентов с доброкачественными очаговыми новообразованиями печени, находившихся на лечении в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края в 2015–2017 гг. Среди них было 10 мужчин и 27 женщин, возраст пациентов находился в пределах от 23 до 78 лет. Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения пациентов в группы было наличие морфологической верификации новообразований. Критерием исключения пациентов из исследования являлось наличие грубой соматической патологии, прежде всего связанной с нарушением центральной гемодинамики, которая могла влиять на кинетику и динамику УЗКП в сосудистом русле [23]. Все пациенты в зависимости от морфологического заключения были разделены на 2 группы: 22 чел. — с ФНГ и 15 чел. — с ГЦА. Пациентам выполнялось мультипараметрическое ультразвуковое исследование, включающее в себя КУУЗИ печени. В своей работе мы использовали ультразвуковые сканеры Aixplorer «Super Sonic Imagine» (Франция) и Acuson S2000 «Siemens» (Германия), имеющие режимы работы с ультразвуковыми контрастными препаратами. Ультразвуковое исследование с контрастным усилением выполнялось после получения предварительного информированного согласия, в стандартном положении пациента — лежа на спине или на левом боку с запрокинутой за голову правой рукой. В качестве контрастного агента использовался ультразвуковой контрастный препарат «Соновью», который вводился внутривенно болюсно в объеме 1,0–1,5 мл через периферический катетер 18–20 G, установленный в кубитальную вену. После введения контрастного препарата катетер промывался 1–3 мл 0,9% раствора хло-

рида натрия в соответствии с рекомендациями WFUMB-EFSUMB 2012 г. Запись видеоклипа исследования начиналась непосредственно с момента введения УЗКП. Оценка артериальной фазы (АФ) проводилась без перерыва, при оценке портальной и поздней фаз (ПФ) в сканировании делались перерывы. Ни одного осложнения, связанного с применением УЗКП, зафиксировано не было.

После проведения КУУЗИ всем пациентам была выполнена чрескожная биопсия печени под УЗ-контролем. Для ее выполнения использовалась полуавтоматическая система VitesseBiopsyGun «OptiMed» (Германия) с иглой 16 G. Критериями включения пациентов в исследование были отсутствие асцита, уровень тромбоцитов не менее 80×10^9 , МНО — менее 2,5. Полученный при биопсии материал помещался в 10% раствор нейтрального забуференного формалина. Препарат фиксировался в течение 12–24 часов. Спиртовая проводка осуществлялась по стандартной методике. После приготовления серийных срезов толщиной 3–5 мкм осуществлялась окраска

препарата гематоксилин-эозином, пикрофуксин по Ван Гизону. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 6 и SPSS 17.0.

Результаты и обсуждения

Для решения поставленных в исследовании задач в группах оценивались качественные и временные параметры динамики УЗКП, представленные в таблице 1.

Полученные показатели динамики поступления и вымывания УЗКП в очаге в зависимости от нозологии представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным, феномен WASH-OUT не наблюдался в группе больных с ФНГ и у 9 пациентов (60%) с ГЦА.

Из таблицы 2 видно, что статистически значимые различия выявлены у параметра «начало контрастирования в очаге» между группами ФНГ и ГЦА ($p < 0,005$). Достоверных различий среди параметров: «время максимального накопления УЗКП в очаге» и «время выравнивания

Таблица 1. Качественные и временные параметры динамики УЗКП
Table 1. Qualitative and temporal parameters of ultrasound contrast agent dynamics

1. Артериальная фаза (АФ)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ «начало контрастирования» в очаге ✓ «время максимального накопления УЗКП в очаге» ✓ «время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени»
2. Контрастирование очага в АФ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ да ✓ нет
3. Время вымывания УЗКП из очага (WASH-OUT)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ «начало вымывания» ✓ «время максимального вымывания»
4. Интенсивность накопления контрастного препарата в очаге в сравнении с паренхимой печени	<ul style="list-style-type: none"> ✓ более интенсивно ✓ менее интенсивно ✓ синхронно
5. Характеристика сосудистого рисунка в опухоли (наличие специфических симптомов)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ накопление контраста в виде «глыбок» по периферии образования ✓ гиперэхогенный ободок в позднюю фазу (ПФ) исследования ✓ относительная гиперэхогенность в ПФ исследования ✓ наличие симптома «спиц колеса» ✓ наличие симптома «лампочки» ✓ наличие центрального рубца ✓ асимметричный «хаотичный» сосудистый рисунок ✓ наличие зон гипоперфузии ✓ кольцевидное усиление по периферии новообразования ✓ единичные сигналы контраста в ПФ исследования ✓ симптом «черной дыры»
6. Контрастирование центральных отделов новообразования	<ul style="list-style-type: none"> ✓ да ✓ нет
7. Характер заполнения новообразования контрастом	<ul style="list-style-type: none"> ✓ от периферии к центру ✓ от центра к периферии

Таблица 2. Показатели динамики поступления и вымывания УЗКП в очаге в зависимости от нозологии
Table 2. Dynamics of the ultrasound contrast agent WASH IN and WASH OUT depending on the nosology

Показатели [^]	Me (LQ-UQ) Min-Max				
	Начало ¹	Max ²	Выравнивание ³	WASH-OUT	
				Начало ⁴	Max ⁵
ФНГ (n=22)	11* (9–12) 6–25	20 (15–22) 11–40	25 (23–28) 16–45	-	-
ГЦА (n=15)	15 (13–17) 11–19	22 (18–25) 14–31	28 (26–31) 24–36	160# (139–210) 76–240	210# (180–290) 103–320
p-level ФНГ & ГЦА	0,006293	0,411198	0,231612	-	-

Примечания: # — WASH-OUT наблюдался у 6 пациентов с аденомами; ^ — показатели представлены в секундах; ¹ — «начало контрастирования в очаге»; ² — «время максимального накопления УЗКП в очаге»; ³ — «время выравнивания контрастирования в очаге и паренхиме печени»; ⁴ — «начало вымывания»; ⁵ — «время максимального вымывания УЗКП»; * — различия между ФНГ и ГЦА p<0,005.

Notes: # — WASH-OUT was observed in 6 patients with adenomas; ^ — indicators are presented in seconds; ¹ — “onset of contrasting in the focus”; ² — “time of maximum accumulation of USCA in the focus”; ³ — “time of contrast alignment in the focus and liver parenchyma”; ⁴ — “onset of WASH-OUT”; ⁵ — “time of maximum USCA WASH-OUT”; * — differences between FNH and HCA p<0.005.

Таблица 3. Характеристика сосудистого рисунка
Table 3. Characteristics of the vascular pattern

Характеристика	ФНГ 22	ГЦА 15
Относительная гиперэхогенность в ПФ* исследования	2 (9%)	6 (40%)
«симптом спиц колеса»	21 (96%)	-
«симптом лампочки». Наличие питающего сосуда	8 (36%)	-
контрастирование центральных отделов ДА	17 (77%)	15 (100%)
наличие центрального рубца	5 (23%)	-
от периферии к центру	3 (14%)	12 (80%)
от центра к периферии	19 (86%)	3 (20%)
Более интенсивное накопление УЗКП в очаге	21 (96%)	12 (80%)
Менее интенсивное накопление УЗКП в очаге	1 (4%)	-
Синхронное накопление УЗКП в очаге	-	3 (20%)

Примечание: * — поздние фазы исследования.

Note: * — late research phases.

контрастирования в очаге и паренхиме печени» между группами не выявлено. Таким образом, у пациентов с ФНГ наблюдается достоверно более быстрое поступление УЗКП в очаг, чем у пациентов с ГЦА. Отличительным признаком у 40% пациентов с ГЦА от ФНГ являлся феномен WASH-OUT.

Результаты анализа характеристик сосудистого рисунка представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что только у ГЦА отсутствует какой-либо специфический признак сосудистого рисунка при использовании УЗКП, что затрудняет дифференциальную диагностику с ФНГ, основываясь только на качественных признаках.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить: полученные нами результаты у пациентов с ФНГ в целом сопоставимы с данными других исследований. Из литературных источников известно, что по картине контрастного усиления ФНГ делится на два типа: классический и неклассический. В свою очередь, неклассический тип делится на 3 подтипа: телеангиэктатический (склонный к кровотечениям), аденоматозный и ФНГ с клеточной атипией [24].

В 2011 году была предложена новая классификация аденом печени, основанная на цитогенетике и патологической анатомии [24]. На основании геномного анализа четко идентифицировано три основных молекулярных подтипа ГЦА и еще один пока не охарактеризован.

Воспалительные аденомы (подтип ГЦА-В), 40–55% ГЦА

ГЦА-В — неоднородная в отношении генных мутаций группа, но все описанные при этом подтипе мутации приводят к активации сигнального пути JAK/STAT. В частности, мутации *gp130* (*IL6ST*), *FRK*, *STAT3*, *GNAS* и *JAK1* идентифицированы приблизительно в 65, 10, 5, и 2% случаев ГЦА-В соответственно [25, 26]. Почти все эти мутации взаимоисключающие. Подтип ГЦА-В чаще встречается при ожирении и/или метаболическом синдроме, а также при злоупотреблении алкоголем. После удаления ГЦА могут исчезнуть такие признаки системной воспалительной реакции, как повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена. Ранее этот подтип аденом описывался как «телеангиоэктатическая нодулярная гиперплазия». Позднее, основываясь на молекулярных маркерах, характеризующихся клинически более высоким риском кровотечения, он был отнесен к одной из разновидностей аденом печени (Т-FNH-вариант). Морфологически он характеризуется скоплениями мелких артерий, окруженных внеклеточным матриксом и воспалительными инфильтратами, сопровождающимися очагами расширенных синусоидов. Иммуногистохимическое окрашивание на СРБ, по-видимому, более чувствительно, но менее специфично, т. к. положительную реакцию демонстрируют и гепатоциты прилежащей к аденоме ткани печени. Как сказано выше, при подтипе ГЦА-В обнаруживаются та или иная степень стеатоза и особенно ГЦА, связанные с дополнительными мутациями β -катенина.

ГЦА, лишенные активности HNF-1 α (подтип ГЦА-Я), 30–40% ГЦА

ГЦА-Я характеризуется инактивацией HNF-1 α , транскрипционного фактора, участвующего в дифференцировке и регуляции метаболизма гепатоцитов [27]. В большинстве случаев ГЦА-Я имеют место соматические мутации HNF-1 α , но при аденоматозе и сахарном диабете MODY3 наблюдаются генеративные мутации, возможно, наследуемые. Морфологически ГЦА подтипа ГЦА-Я отличаются стеатозом, как правило, весьма интенсивным. Однако стеатоз может быть слабым при ГЦА-Я и значительным при ГЦА других подтипов, особенно ГЦА-В. Для ГЦА-Я патогномично отсутствие в опухолевых гепатоцитах экспрессии генов, регулируемых HNF-1 α , в частности печеночного белка, связывающего жирные кислоты (LFABP), обильно представленного в гепатоцитах нормальной печеночной ткани [27].

 β -катенин-активированные ГЦА (β -ГЦА), приблизительно 20% ГЦА

β -ГЦА диагностируются по активации β -катенина в гепатоцитах опухоли. Первоначально локализацию мутаций гена β -катенина (*CTNNB1*) относили к «горячим точкам» экзона 3, позднее — экзонов 7 и 8. Мутации гена β -катенина касаются исключительно HNF-1 α , но они могут сочетаться с мутациями, активирующими сигнальный путь JAK/STAT, характерными для подтипа ГЦА-В, поэтому до 50% β -НСА являются также воспалительными [25, 26]. β -ГЦА чаще наблюдаются у мужчин и сопровождаются высоким риском перехода в гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Морфологически β -ГЦА характеризуется наличием клеточной атипии, псевдожелезистых образований и холестаза. Иммунофенотипический профиль гепатоцитов опухоли специфичен: диффузная, обычно резко выраженная ГС-позитивность (мишень β -катенина) и экспрессия β -катенина ядром. И то, и другое — высокоспецифичные маркеры мутаций β -катенина, но их чувствительность, особенно экспрессии β -катенина, для использования в качестве биомаркеров недостаточна, т. к. β -катенин-позитивностью обладает небольшая часть ядер [27].

Неклассифицируемые, приблизительно 5–10% ГЦА

Небольшая подгруппа ГЦА не обладает какими-либо специфическими морфологическими чертами или ранее описанными генными мутациями.

Визуальная картина ГЦА характеризуется полиморфизмом и зависит от подтипа опухоли. Наиболее важными характеристиками подтипа являются присутствие жира или телеангиоэктатический компонент.

Общепринятым мнением является то, что патогномичным признаком для ФНГ и ГЦА является повышенная васкуляризация опухоли в АФ исследованиях. Классический тип ФНГ характеризуется контрастным усилением в виде «колеса со спицами». Такие опухоли часто имеют центральный рубец [28]. В нашем исследовании каждый из этих признаков, характеризующих «классический тип» ФНГ, встретился у 96% пациентов (рис. 1, 2).

По мнению B.N. Nguyen et al. (1999), центральный рубец присутствует в 65% наблюдений, в нашем исследовании этот признак встретился только у 23% пациентов, у 8 (36%) пациентов при исследовании новообразования нами был визуализирован питающий сосуд и диагностирован так называемый «симптом лампочки». Как было сказано выше, в случае с ГЦА каких-либо специфических сосудистых рисунков при

использовании УЗКП нами выявлено не было, что совпадает с литературными данными. При этом, согласно полученным нами данным, при практически равной интенсивности заполнения ФНГ и ГЦА контрастным препаратом (96 и 80% соответственно) для ФНГ характерно более раннее начало контрастирования очага в сравнении с ГЦА ($p < 0,005$).

В работе ряда авторов имеется акцент на ключевой, с их точки зрения, признак в дифференциальной диагностике ФНГ — сохранении усиления в портальную и паренхиматозную фазы, нехарактерном для метастазов и аденом. В нашем исследовании относительную гиперэхогенность в ПФ исследования имели только 9% ФНГ. В случае ГЦА, напротив, эта особенность динамики контрастного препарата имела место у 40% пациентов (рис. 3).

Мы разделяем мнение W. Wermke et al. (2006) о том, что причиной этому служат эктазированные синусоиды, являющиеся морфологической особенностью строения ГЦА [29]. Их наличие приводит к удержанию контрастного вещества и, как следствие, относительной гиперэхогенности опухоли в поздние фазы исследования. Одним из основных, на наш взгляд, признаков, позволяющих дифференцировать эти новообразования между собой, является направление заполнения очага контрастным препаратом. В случае ФНГ заполнение образования контрастом «от центра к периферии» имело место у 86% пациентов, неклассический «эксцентричный» тип контрастирования встретился в нашем исследовании у 3 (14%) пациентов. В случае ГЦА направление заполнения образования контрастом «от периферии к центру» было определено у 12 (80%) пациентов. Этот эффект обусловлен большим количеством тонких артерий, имеющих более высокую плотность, особенно по периферии, в сравнении с ФНГ [23]. Ряд исследователей в качестве классификационного признака ФНГ указывают на вероятность вымывания контрастного препарата в поздней фазе исследования, связанного, по их мнению, с процессами дегенерации в новообразовании [28]. В нашем исследовании ни в одном случае морфологически верифицированной ФНГ не был зарегистрирован феномен WASH-OUT. В случае ГЦА эффект WASH-OUT, начинающийся Me (LQ-UQ) — 160 (139–210) сек. и достигающий максимума Me (LQ-UQ) — 210 (180–290) сек. исследования, был зарегистрирован нами у 6 (40%) пациентов. По мнению С.Ф. Dietrich, это связано с особенностями кровоснабжения аденом, а именно отсутствием кровоснабжения по системе воротной вены и кровоснабжением опухоли исключительно

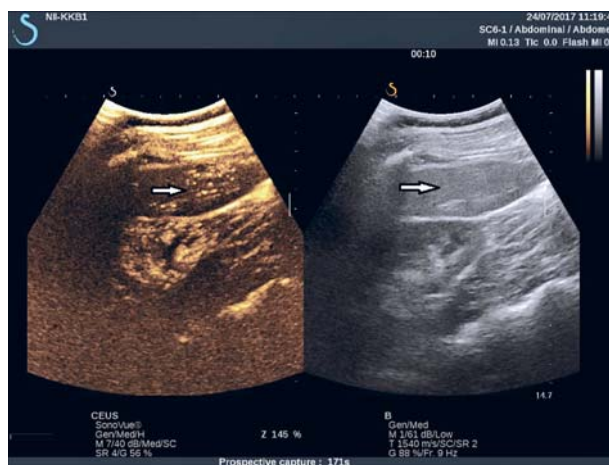


Рис. 1. ФНГ. КУУЗИ. Симптом «спиц колеса» (10 с исследования).

Fig.1. FNH. CEUS. The spoke-wheel pattern (10s of the study).

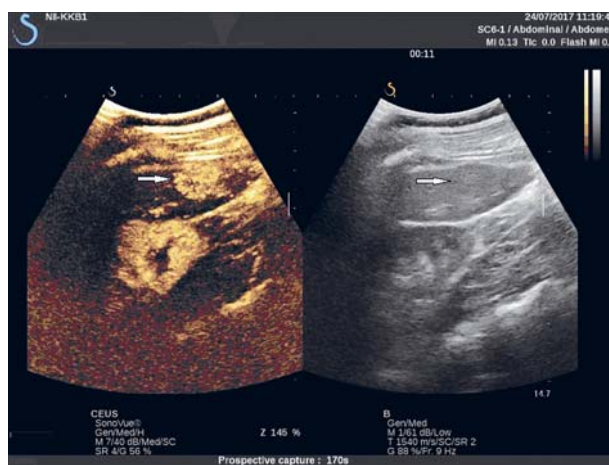


Рис. 2. ФНГ. КУУЗИ. Повышенная васкуляризация новообразования в раннюю АФ (11 с исследования).

Fig. 2. FNH. CEUS. Increased vascularization of the lesion in early AF (11s of the study).

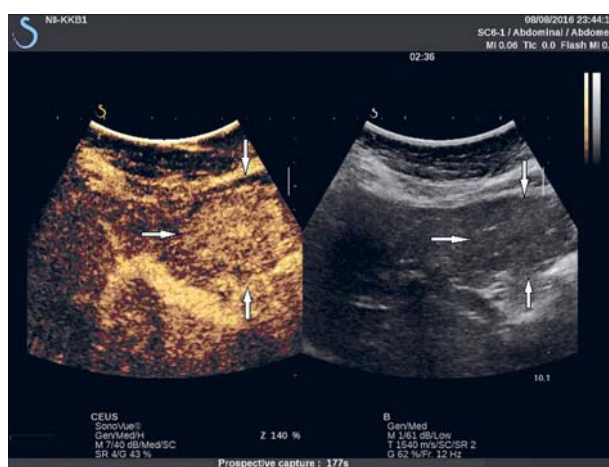


Рис. 3. ГЦА. КУУЗИ. Относительная гиперэхогенность новообразования в ПФ (156 с исследования).

Fig. 3. FNH. CEUS. A relatively hyperechoic lesion in the PF (156 s of the study).

но из периферических артериальных сосудов (рис. 4) [30].

Мы разделяем мнение авторов о том, что явление вымывания контрастного препарата (вызванное несоблюдением техники исследования, явлениями дегенерации в очаге или другими причинами) существенно затрудняет интерпретацию полученной картины и может сделать невозможным проведение дифференциальной диагностики между ФНГ, ГЦА и злокачественной опухолью печени и, как следствие, потребовать проведения инвазивной диагностики образования. Следует сказать, что работа морфолога с «малыми» образцами материала (стержневая биопсия) и вынесение морфологического заключения также сопряжены с определенными трудностями. Например, единственной, но ключевой гистологической особенностью ГЦА, позволяющей отличать ее от нодулярной гиперплазии, является отсутствие в структуре желчных протоков [29] (рис. 5).

Трудности дифференциальной диагностики ГЦА могут быть продемонстрированы на клиническом примере.

Пациентка О. 1977 г.р. Диагноз: аутоиммунный гепатит с прогрессированием высокой степени активности (А3F3 по METAVIR). В 2010 г. выявлено небольшое очаговое образование в левой доли печени, выполнена пункционная биопсия. Заключение: гемангиома (данные ПГИ не предоставлены). Тенденция к увеличению с 2016 г. AFP — за весь период наблюдения в пределах нормы. Поступила для верификации очагового образования печени. 26.05.2017 г. выполнены: трансабдоминальное УЗИ, КУУЗИ печени. Заключение: УЗ-признаки объемного образования левой доли печени, усиленного в сравнении с паренхимой накопления контрастного препарата в образовании в артериальную фазу, позднего неинтенсивного вымывания контраста в поздние фазы исследования. Описанный паттерн контрастирования может соответствовать аденоме (рис. 6). 30.05.2017 г. КТ: печень не увеличена. В S2–3 определяется овальной формы объемное образование размерами 61×39 мм, в нативном виде — 24–26 ед. Н. (ранее 38 ед. Н.), в артериальную фазу — 37 ед.Н., в портальную — структура визуализируется гетерогенной, плотность до 91 ед.Н. Ворота печени структурны. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Содержимое желчного пузыря однородное. Заключение: объемное образование S3–2 печени. Наличие усиления в АФ исследования, наличие эффекта WASH-OUT в поздней фазе исследования, неоднозначные данные КТ заставили нас прибегнуть к проведению ин-

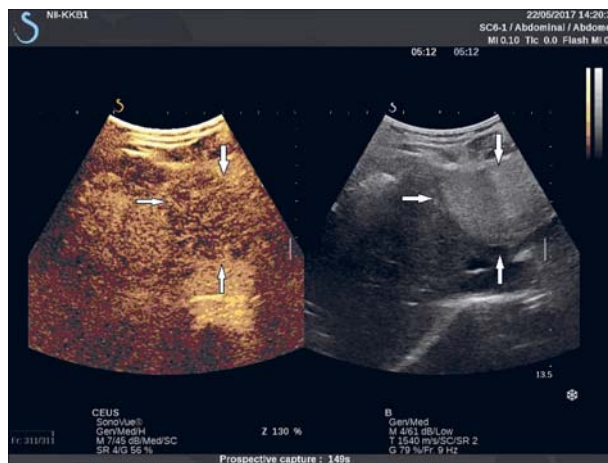


Рис. 4. ГЦА. КУУЗИ. Эффект WASH-OUT (372 с исследования), равномерное «вымывание» УЗКП.
Fig. 4. FNH. CEUS. WASH-OUT effect (372s of the study) — uniform washout of the USCA.

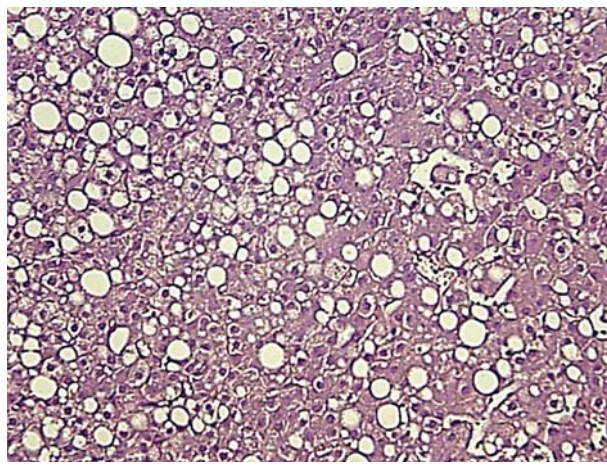


Рис. 5. ГЦА ПГИ. Увеличение ×200, окраска гематоксилин-эозином.
Крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, отсутствие ядерной атипии, нарушение дольковой структуры — отсутствие портальных трактов.
Fig. 5. HCA histological examination. Magn. ×200, staining with hematoxylin eosin. Globular fatty degeneration of hepatocytes, absence of nuclear atypia, lobular structure disruption — no portal tracts.

вазивной диагностики — чрезкожной стержневой биопсии опухоли. Микроскопическое описание: фрагмент ткани печени трабекулярного строения, представленный гепатоцитами без атипии, с округлыми правильной формы ядрами, в цитоплазме крупно- и среднекапельная жировая и вакуольная дистрофия. Первоначально было сделано заключение: жировой гепатоз. При мультидисциплинарном обсуждении, принимая во внимание данные инструментальных методов исследования, гистологические препараты были пересмотрены, были выявлены нарушения

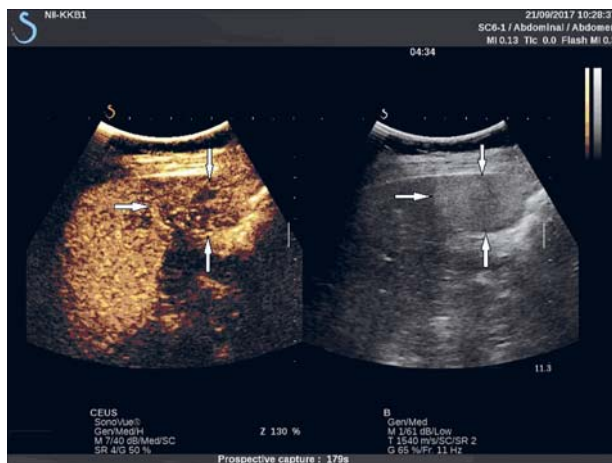


Рис. 6. ГЦА КУУЗИ. Эффект WASH-OUT (274 с исследования), неравномерное «вымывание» УЗКП.
Fig. 6. HCA CEUS. WASH-OUT effect (274s of the study) — non-uniform washout of the USCA.

архитектоники — отсутствие портальных трактов и центральных вен, что позволило сделать заключение о наличии у пациентки аденомы печени с жировой и баллонной дистрофией.

Учитывая молодой возраст пациентки (38 лет), размер образования (более 50 мм), его локализацию (край левой доли печени) и быстрый рост, пациентке было предложено оперативное лечение. 05.06.2017 г. выполнена операция: лапароскопическая резекция SII–III печени, дренирование брюшной полости.

ПГИ № 13190. Макроскопическое описание: фрагмент ткани печени 7×5×4 см с узлом 5×4×3 см в четкой капсуле и фрагмент жировой ткани 4×4×2 см. Маркировка биопсийного материала: 1. Образование левой доли печени — S2–3 (аденома?). Маркировка блоков узел 13190/1; 13190/2; 13190/3; 13190/4–4/4 жировая ткань 13190/5.

Микроскопическое описание: опухоль трабекулярного строения, представлена гепатоцитами с диффузной жировой и баллонной дистрофией, с округлыми правильной формы ядрами, с отсутствием портальных трактов и желчных протоков. Прилежащая ткань печени с сохраненной дольковой структурой, с дисконфлексацией

печеночных балок, с единичными лобулярными некрозами, портальные тракты не расширены со слабой лимфоцитарной инфильтрацией. Зрелая жировая ткань с сохраненной гистологической структурой. Заключение: гепатоцеллюлярная аденома печени с жировой и баллонной дистрофией. Хронический порто-лобулярный гепатит минимальной степени активности. Индекс Knodell 2 балла. Фиброз 0.

Заключение

В нашей работе КУУЗИ зарекомендовало себя достаточно быстрым и эффективным методом дифференциальной диагностики ФНГ и ГЦА. Характерными признаками ФНГ являются: более раннее начало контрастирования очага в сравнении с ГЦА ($p < 0,005$), повышенная васкуляризация в АФ исследования, контрастное усиление в виде «колеса со спицами» — 96% случаев, заполнение образования контрастом «от центра к периферии» — 86% пациентов. По-нашему мнению, отсутствие характерного сосудистого рисунка, присутствие таких признаков, как усиленное и интенсивное заполнение новообразования УЗКП в АФ исследования (в нашем исследовании 80% пациентов), присутствие признака «относительная гиперэхогенность в ПФ исследования» (40%), а также феномен «вымывания контрастного препарата», который в нашем исследовании присутствовал у 40% пациентов с ГЦА, делает дифференциальную диагностику аденом печени одной из самых сложных среди всех очаговых новообразований печени. На наш взгляд, любые сомнения в дифференциальной диагностике очагов печени должны решаться в сторону их морфологической верификации. При выборе лечебной тактики в отношении очаговых образований печени очень важны междисциплинарные обсуждения, в представленном клиническом примере при обсуждении лечебной тактики было изменено патологоанатомическое заключение. Материал пункционных биопсий патолог должен оценивать, основываясь на клинико-морфологических сопоставлениях. Все вышесказанное подчеркивает необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Список литературы

1. Гарин А.М., Базин И.С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей: монография. 2-е издание. М.: МАКС Пресс; 2010. 380 с.
2. Claudon M., Dietrich C.F., Choi B.I., Cosgrove D.O., Kudo M., Nolsoe C.P., Piscaglia F., Wilson S.R., Barr R.G., Chammas M.C., Chaubal N.G., Chen M.H., Clevert D.A., Correas J.M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J.B., Gibson R.N., Goldberg B., Lassau N., Leen E.L.S., Mattrey R.F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H.P., Xu H.X. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound*

- Med. Biol.* 2013; 39(2): 187–210. DOI: 10.1016/j.ultras-medbio.2012.09.002
3. Marrero J.A., Ahn J., Rajender Reddy K., American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am. J. Gastroenter.* 2014; 109(9): 1328–1347. DOI: 10.1038/ajg.2014.213
 4. Buscarini E., Danesino C., Plauchu H., de Fazio C., Olivieri C., Brambilla G., Menozzi F., Reduzzi L., Blotta P., Gazzaniga P., Pagella F., Grosso M., Pongiglione G., Cappiello J., Zambelli A. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30(9): 1089–1097. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004
 5. Mindikoglu A.L., Regev A., Levi J.U., Casillas J., Schiff E.R. Focal nodular hyperplasia in identical twins. *Am. J. Gastroenter.* 2005; 100(7): 1616–1619. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41898
 6. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
 7. Paradis V., Benzekri A., Dargere D., Bieche I., Laurendeau I., Vilgrain V., Belghiti J., Vidaud M., Degott C., Bedossa P. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology.* 2004; 126(5): 1323–1329. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.005
 8. Скипенко О.Г., Чардаров Н.К., Шатверян Г.А., Багмет Н.Н., Беджанян А.Л., Федоров Д.Н., Ховрин В.В., Фисенко Е.П. Фокальная нодулярная гиперплазия печени. *Хирургия.* 2012; 6: 73–82.
 9. Bonder A., Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *J. Clin. Liver Dis.* 2012; 16(2): 271–283. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.001
 10. Лукьянченко А.Б., Медведева Б.М. Современные возможности лучевой диагностики гепатоцеллюлярных аденом (обзор литературы и собственные наблюдения). *Медицинская визуализация.* 2013; 1: 33–43.
 11. Agnello F., Ronot M., Valla D.C., Sinkus R., Van Beers B.E., Vilgrain V. High b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology.* 2012; 262(2): 511–519. DOI: 10.1148/radiol.11110922
 12. Grazioli L., Federle M.P., Brancatelli G., Ichikawa T., Olivetti L., Blachar A. Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings. *RadioGraphics.* 2001; 21(4): 877–892. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01j04877
 13. Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E., Cervello M., D'Alessandro N., Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *J. Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1089(1): 228–236. DOI: 10.1196/annals.1386.044
 14. Ribeiro Junior M.A., Chaib E., Saad W.A., D'Albuquerque L.A., Cecconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics.* 2009; 64(8): 775–779. DOI: 10.1590/s1807-59322009000800011
 15. Bieze M., Phoa S.S., Verheij J., van Lienden K.P., van Gulik T.M. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br. J. Surg.* 2014; 101(7): 847–855. DOI: 10.1002/bjs.9493
 16. Reeves H., Manas D.M., Lochan R. *Liver tumors — epidemiology, diagnosis, prevention and treatment.* In: Tech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0. 184 p. DOI: 10.5772/56514
 17. Farges O., Ferreira N., Dokmak S., Belghiti J., Bedossa P., Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *J. Gut.* 2011; 60(1): 85–89. DOI: 10.1136/gut.2010.222109
 18. Foster J.H., Berman M.M. The malignant transformation of liver cell adenomas. *J. Arch. Surg.* 1994; 129(7): 712–717. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420310044007
 19. Труфанов Г.Е., Багненко С.С., Рудь С.Д. *Лучевая диагностика заболеваний печени.* СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2011. 415 с.
 20. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
 21. Westwood M., Joore M., Grutters J., Redekop K., Armstrong N., Lee K., Gloy V., Raatz H., Misso K., Severens J., Kleijnen J. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *J. Health Tech. Ass.* 2013; 17(16): 1–243. DOI: 10.3310/hta17160
 22. «Соновью». Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. М.: Враско; 2014. 45 с.
 23. Weskott H.-P. *Контрастная сонография.* Бремен: UNI-MED; 2014. 284 с.
 24. Katabathina V.S., Menias C.O., Shanbhogue A.K., Jagirdar J., Paspulati R.M., Prasad S.R. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics.* 2011; 31(6): 1529–1543. DOI: 10.1148/rg.316115527
 25. Nault J.C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors—from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology.* 2013; 144(5): 888–902. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.032
 26. Pilati C., Letouze E., Nault J.C., Imbeaud S., Boulai A., Calderaro J., Poussin K., Franconi A., Couchy G., Morcrette G., Mallet M., Taouji S., Balabaud C., Terris B., Canal F., Paradis V., Scoazec J.Y., de Muret A., Guettier C., Bioulac-Sage P., Chevet E., Calvo F., Zucman-Rossi J. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant trans-

- formation. *J. Cancer Cell.* 2014; 25(4): 428–441. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.005
27. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J. T., Scoazec J. Y., Guettier C., Rebouissou S., Bacq Y., Leteurtre E., Paradis V., Michalak S., Wendum D., Chiche L., Fabre M., Mellottee L., Laurent C., Partensky C., Castaing D., Zafrani E. S., Laurent-Puig P., Balabaud C., Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology.* 2006; 43(3): 515–524. DOI: 10.1002/hep.21068
28. Yen Y. H., Wang J. H., Lu S. N., Chen T. Y., Changchien C. S., Chen C. H., Hung C. H., Lee C. M. Contrast-enhanced ultra-sonographic spoke-wheel sign in hepatic focal nodular hyperplasia. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60(3): 439–444. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.007
29. Hussain S. M., van den Bos I. C., Dwarkasing R. S., Kuiper J. W., Hollander J. Hepatocellular adenoma: Findings at state-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. *J. Eur. Radiol.* 2006; 16(9): 1873–1886. DOI: 10.1007/s00330-006-0292-4
30. Dietrich C. F., Schuessler G., Trojan J., Fellbaum C., Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br. J. Radiol.* 2005; 78(932): 704–707. DOI: 10.1259/bjr/88181612

References

- Garin A. M., Bazin I. S. Ten most common malignant tumors: monograph. 2nd ed. M.: MAKSPress; 2010. 380 p.
- Claudon M., Dietrich C. F., Choi B. I., Cosgrove D. O., Kudo M., Nolsoe C. P., Piscaglia F., Wilson S. R., Barr R. G., Chammam M. C., Chaubal N. G., Chen M. H., Clevert D. A., Correas J. M., Ding H., Forsberg F., Fowlkes J. B., Gibson R. N., Goldberg B., Lassau N., Leen E. L. S., Mattrey R. F., Moriyasu F., Solbiati L., Weskott H. P., Xu H. X. Guidelines and good clinical practice recommendations for Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS) in the liver — update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS. *Ultrasound Med. Biol.* 2013; 39(2): 187–210. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.002
- Marrero J. A., Ahn J., Rajender Reddy K., American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(9): 1328–1347. DOI: 10.1038/ajg.2014.213
- Buscarini E., Danesino C., Plauchu H., de Fazio C., Olivieri C., Brambilla G., Menozzi F., Reduzzi L., Blotta P., Gazzaniga P., Pagella F., Grosso M., Pongiglione G., Cappiello J., Zambelli A. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30(9): 1089–1097. DOI: 1016/j.ultrasmedbio.2004.08.004
- Mindikoglu A. L., Regev A., Levi J. U., Casillas J., Schiff E. R. Focal nodular hyperplasia in identical twins. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100(7): 1616–1619. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.41898
- Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
- Paradis V., Benzekri A., Dargere D., Bieche I., Laurendeau I., Vilgrain V., Belghiti J., Vidaud M., Degott C., Bedossa P. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology.* 2004; 126(5): 1323–1329. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.005
- Skipenko O. G., Chardarov N. K., Shatveryan G. A., Bagmet N. N., Bedzhanyan A. L., Fedorov D. N., Khovrin V. V., Fisenko E. P. Fokal'naya nodulyarnaya giperplaziya pecheni. *Khirurgiya.* 2012; 6: 73–82 (In Russ.).
- Bonder A., Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *J. Clin. Liver Dis.* 2012; 16(2): 271–283. DOI: 10.1016/j.cld.2012.03.001
- Luk'yanchenko A. B., Medvedeva B. M. The current approaches to the diagnosis of hepatocellular adenomas (literature review and clinical cases). *Meditsinskaya Vizualizatsiya.* 2013; 1: 33–43 (In Russ., English abstract).
- Agnello F., Ronot M., Valla D. C., Sinkus R., Van Beers B. E., Vilgrain V. High b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology.* 2012; 262(2): 511–519. DOI: 10.1148/radiol.11110922
- Grazioli L., Federle M. P., Brancatelli G., Ichikawa T., Olivetti L., Blachar A. Hepatic Adenomas: Imaging and Pathologic Findings. *RadioGraphics.* 2001; 21(4): 877–892. DOI: 10.1148/radiographics.21.4.g01j04877
- Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E., Cervello M., D'Alessandro N., Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *J. Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1089(1): 228–236. DOI: 10.1196/annals.1386.044
- Ribeiro Junior M. A., Chaib E., Saad W. A., D'Albuquerque L. A., Ceconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics.* 2009; 64(8): 775–779. DOI: 10.1590/s1807-59322009000800011
- Bieze M., Phoa S. S., Verheij J., van Lienden K. P., van Gulik T. M. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br. J. Surg.* 2014; 101(7): 847–855. DOI: 10.1002/bjs.9493
- Reeves H., Manas D. M., Lochaan R. *Liver tumors — epidemiology, diagnosis, prevention and treatment.* In: Tech, Chapters published April 10, 2013 under CC BY 3.0. 184 p. DOI: 10.5772/56514
- Farges O., Ferreira N., Dokmak S., Belghiti J., Bedossa P., Paradis V. Changing trends in malignant trans-

- formation of hepatocellular adenoma. *J. Gut.* 2011; 60(1): 85–89. DOI: 10.1136/gut.2010.222109
18. Foster J.H., Berman M.M. The malignant transformation of liver cell adenomas. *J. Arch. Surg.* 1994; 129(7): 712–717. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420310044007
19. Trufanov G.E., Bagnenko S.S., Rud' S.D. *Lučevaya diagnostika zaboŭlevanii pečeni.* Saint-Peterburg: EL-BI-SPb.; 2011. 415 p. (In Russ.).
20. Colombo M. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J. Hepatol.* 2016; 65(2): 386–398. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.001
21. Westwood M., Joore M., Grutters J., Redekop K., Armstrong N., Lee K., Gloy V., Raatz H., Misso K., Severens J., Kleijnen J. Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue® (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver metastases: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *J. Health Tech. Ass.* 2013; 17(16): 1–243. DOI: 10.3310/hta17160
22. Sonov'yu. Nauchnaya monografiya. *Dinamicheskoe kontrastnoe usilenie v rezhime real'nogo vremeni.* Moscow: Bracco; 2014. 45 p. (In Russ.).
23. Weskott H.-P. Contrast sonography. Bremen: UNI-MED; 2014. 284 p. (In Russ.).
24. Katabathina V.S., Menias C.O., Shanbhogue A.K., Jagirdar J., Paspulati R.M., Prasad S.R. Genetics and imaging of hepatocellular adenomas: 2011 update. *Radiographics.* 2011; 31(6): 1529–1543. DOI: 10.1148/rg.316115527
25. Nault J.C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors—from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology.* 2013; 144(5): 888–902. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.032
26. Pilati C., Letouze E., Nault J.C., Imbeaud S., Bou-lai A., Calderaro J., Poussin K., Franconi A., Couchy G., Morcrette G., Mallet M., Taouji S., Balabaud C., Terris B., Canal F., Paradis V., Scoazec J.Y., de Muret A., Guettier C., Bioulac-Sage P., Chevet E., Calvo F., Zucman-Rossi J. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *J. Cancer Cell.* 2014; 25(4): 428–441. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.005
27. Zucman-Rossi J., Jeannot E., Nhieu J.T., Scoazec J.Y., Guettier C., Rebouissou S., Bacq Y., Leteurtre E., Paradis V., Michalak S., Wendum D., Chiche L., Fabre M., Mellottee L., Laurent C., Partensky C., Castaing D., Zafrani E.S., Laurent-Puig P., Balabaud C., Bioulac-Sage P. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology.* 2006; 43(3): 515–524. DOI: 10.1002/hep.21068
28. Yen Y.H., Wang J.H., Lu S.N., Chen T.Y., Chang-chien C.S., Chen C.H., Hung C.H., Lee C.M. Contrast-enhanced ultra-sonographic spoke-wheel sign in hepatic focal nodular hyperplasia. *Eur. J. Radiol.* 2006; 60(3): 439–444. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.06.007
29. Hussain S.M., van den Bos I.C., Dwarkasing R.S., Kuiper J.W., Hollander J. Hepatocellular adenoma: Findings at state-of-the-Art MR Imaging, US, CT, and Pathologic Analysis. *J. Eur. Radiol.* 2006; 16(9): 1873–1886. DOI: 10.1007/s00330-006-0292-4
30. Dietrich C.F., Schuessler G., Trojan J., Fellbaum C., Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br. J. Radiol.* 2005; 78(932): 704–707. DOI: 10.1259/bjr/88181612

Сведения об авторах / Information about the authors

Катрич Алексей Николаевич* — кандидат медицинских наук, заведующий отделением ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; ассистент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: katrich-a1@yandex.ru; тел.: +7 (918) 492-09-46;

ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия.

Aleksey N. Katrich* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai; Research Assistant, Department of Surgery No. 1, Faculty of Advanced Education, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: katrich-a1@yandex.ru, +7 (918) 492-09-46;

1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia.

Рябинин Николай Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач эндоскопист отделения эндоскопии № 2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Польшиков Сергей Владимирович — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С. В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Катрич Никита Алексеевич — студент 3 курса лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Nikolai S. Ryabinin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Endoscopy Department No. 2, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

Sergey V. Polshikov — Doctor Radiologist, Department of Ultrasound diagnostics, Research Institute — Regional Clinical Hospital 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, Ministry of Healthcare of Krasnodar Krai.

Nikita A. Katrich — Student, Medical Department, Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author