

# Клинические рекомендации EASL по диагностике и лечению доброкачественных опухолей печени<sup>#</sup>

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL)\*

## Введение

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 [1]. Благодаря повсеместному использованию визуализирующих методов исследования такие опухоли нередко обнаруживаются случайно. Течение их доброкачественно. Одни виды подобных опухолей имеют важное значение в клинической практике, другие для нее менее значимы. В данной статье представлены современные рекомендации по диагностике и лечению наиболее распространенных доброкачественных опухолей печени: гемангиом, очаговой узловой гиперплазии печени (ОУГ) и гепатоцеллюлярной аденомы (ГЦА).

Рекомендации и исследования, на которые они опираются, классифицированы по уровню доказательности соответственно системе GRADE [2]. Эта система предполагает два уровня рекомендаций: сильный (1) и слабый (2) (табл. 1). В клинической практике следует иметь в виду, что рекомендации сильного уровня опираются на надежные доказательства и потому наиболее настоятельны, рекомендации же слабого уровня менее настоятельны, т. к. опираются на исследования с широким разбросом результатов и предпочтений или не позволившие сделать однозначные выводы.

Получено 5 апреля 2016 г.; принято в печать 5 апреля 2016 г.

<sup>#</sup> Clinical Practice Guideline Panel: Massimo Colombo (Chairman), Alejandro Forner, Jan Ijzermans, Valerie Paradis, Helen Reeves, Valerie Vilgrain, Jessica Zucman-Rossi.

\* Автор, ответственный за переписку. Адрес: European Association for the Study of the Liver (EASL), The EASL Building - Home of European Hepatology, 7 rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Tel.: +41 (0) 22 807 03 60; fax: +41 (0) 22 328 07 24.

E-mail: easloffice@easloffice.eu.

**Сокращения:** β-ГЦА — β-катенин-активированная гепатоцеллюлярная аденома; СРБ — С-реактивный белок; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; HNF — ядерный фактор гепатоцитов; LFABP — печеночный белок, связывающий жирные кислоты; MODY3 — сахарный диабет зрелого возраста 3-го типа; SAA — сывороточный амилоид А; ГС — глутаминсинтетазы; ГЦА — гепатоцеллюлярная аденома; ГЦА-В — гепатоцеллюлярная аденома воспалительного типа; ГЦА-Я — гепатоцеллюлярная аденома, связанная с инактивацией ядерного фактора гепатоцитов; ГЦР — гепатоцеллюлярный рак; МГС — многопрофильная группа специалистов; ОУГ — очаговая узловая гиперплазия печени; СКМ — синдром Казабаха—Мерритт.

## Принципы диагностики «узлов печени»

Узловые образования печени в большинстве случаев первоначально обнаруживают при УЗИ, предпринятом в связи с жалобами на боль в животе или похудение, увеличением размеров печени, аномальными биохимическими показателями ее функции, но иногда их выявляют случайно, при УЗИ по другим поводам, например в связи с инфекцией мочевых путей. Оценка жалоб и анамнеза должна быть направлена на выявление возможной причины возникновения этих узлов. Природу ультразвукографических изменений печени может прояснить указание на злокачественное новообразование в анамнезе или свойственные ему симптомы общего характера (анорексия, похудение, слабость). Лихорадка может свидетельствовать об онкологическом заболевании или инфекции. Наличие в анамнезе поездок в развивающиеся страны или перенесенной дизентерии дает основания предположить амебный абсцесс. При сборе анамнеза необходим целенаправленный поиск симптомов внепеченочного злокачественного новообразования (в частности, жалоб на запор, уплотнение в молочной железе, поражение кожи). Анамнез важен всегда, но в случаях обнаружения «узла печени» необходимо обращать особое внимание на применение пероральных контрацептивов и факторы риска хронического поражения или злокачественного новообразования печени: вирусные гепатиты, цирроз, гемотрансфузии, нанесение татуировок, введение инъекционных наркотиков, наследственная отягощенность заболеваниями или злокачественными новообразованиями печени, злоупотребление алкоголем, курение, проявления метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания), прием таких препаратов, как метотрексат, тамоксифен или андрогены.

После физикального исследования и основных исследований, необходимых для исключения хронических заболеваний, способных послужить причиной образования узла, для уточнения его характера показано визуализирующее исследование (УЗИ, КТ или МРТ) с контрастным усилением. КТ — широко доступный и не требующий много времени метод для оценки образования при подозрении на его злокачественность. Процедура МРТ более длительна и вызывает дискомфорт у людей, склонных к клаустрофобии, но не сопряжена с воздействием ионизирующего облучения. В МРТ для визуализации

используется ядерно-магнитный резонанс (регистрируется отклик ядер атомов, в первую очередь водорода, на электромагнитные волны при помещении больного в напряженное магнитное поле). Картина зависит от магнитных свойств тканей и содержания в тканях воды. МРТ дает более детальное изображение, чем КТ. По упомянутым причинам при подозрении на доброкачественную опухоль, особенно у молодых людей, МРТ как диагностический метод первой линии предпочтительна. При неотягощенном анамнезе и отсутствии отклонений от нормы по данным физикального и лабораторного исследований визуальной картины часто достаточно для постановки диагноза доброкачественной опухоли печени и выбора соответствующей ее характеру стратегии ведения. Однако важно не пропустить злокачественное новообразование. При существенных сомнениях показана биопсия или резекция, но эти инвазивные вмешательства сопряжены с определенным риском и оценивать показания к ним должна многопрофильная группа опытных специалистов (МГС).

*Ведение доброкачественных опухолей печени многопрофильной группой специалистов (МГС)*

МГС должна быть компетентна в вопросах ведения доброкачественных опухолей печени. Она должна включать гепатолога, хирурга-гепатолога, рентгенологов, владеющих диагностическими и интервенционными методами, и патоморфолога. Все эти специалисты должны иметь образование, квалификацию и опыт в диагностике и ведении доброкачественных опухолей, соответствующие возложенным на них задачам, а также обладать навыками ведения известных, хотя и редких, осложнений диагностических и интервенционных вмешательств.

**Таблица 1. Уровни доказательности исследований и рекомендаций по стандартной классификации GRADE**

Уровень доказательности исследований	
I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные исследования и исследования «случай-контроль»
II-3	Многочисленные серии наблюдений, неконтролируемые исследования с очень наглядными результатами
III	Мнения авторитетных экспертов, описательная эпидемиология
Уровень рекомендации	
1	Сильная рекомендация: высокое качество лежащих в ее основе исследований, учет важных для больных исходов и стоимости
2	Слабая рекомендация: разброс предпочтений и оценок или неопределенность данных исследований, лежащих в основе рекомендаций. Неопределенность рекомендации: высокая стоимость или ограниченность ресурса

В данных рекомендациях кратко представлены эпидемиология, гистология, патогенез и естественное течение распространенных доброкачественных опухолей, особенности картины каждой из них при визуализирующих исследованиях, диагностические критерии и принципы ведения.

**Гемангиомы печени**

*Эпидемиология*

Гемангиомы печени — наиболее распространенные из ее первичных опухолей. Они обнаруживаются у 0,4–20,0 % населения, обычно случайно, при обследовании по поводу не связанных с ними симптомов со стороны органов брюшной полости [3–5]. Гемангиомы печени выявляются приблизительно в 5 % случаев визуализирующих исследований [6], но частота их обнаружения при аутопсии составляет 20 % [4, 7]. Гемангиомы диагностируются у лиц любого возраста, но чаще у женщин 30–50 лет. По разным данным, отношение женщины/мужчины среди больных составляет от 1,2:1 до 6:1 [7]. Обычно гемангиомы печени единичные, диаметром менее 4 см, но иногда достигают 20 см. В большинстве случаев гемангиомы, даже крупные, остаются бессимптомными [4, 7].

*Патогенез, естественное течение и гистология*

Гемангиомы печени принадлежат к неэпителиальным опухолям. Их очень часто обнаруживают в препаратах печени, резецированной по другим поводам. Гемангиомы диаметром 10 см и более, относимые к гигантским, могут сопровождаться клиническими проявлениями: болью, синдромом воспалительной реакции и коагулопатией (так называемым синдромом Казабаха—Мерритт [СКМ]). Патогенез гемангиомы недостаточно ясен. Предполагается, что это врожденная опухоль, на рост которой влияют гормональные факторы [8, 9]. Термин «СКМ» относят к любым сосудистым образованиям, сопровождающимся тромбоцитопенией с коагулопатией потребления и пурпурой. СКМ может осложнять любые гемангиомы, но его типичная картина наблюдается, как правило, при крупных (диаметром более 5 см) гемангиомах [10, 11]. Особенно характерен он для двух форм: капилярной гемангиоэндотелиомы и пучковой ангиомы [11]. СКМ обусловлен задержкой, активацией и разрушением тромбоцитов в аномальных сосудистых структурах. В основе его патогенеза — взаимодействие тромбоцитов с эндотелием. Нарушение целостности эндотелия в аномальных сосудистых структурах приводит к взаимодействию субэндотелиального коллагена и тканевых факторов с тромбоцитами, агрегации тромбоцитов и активации коагуляционного каскада [10, 11].

Макроскопически гемангиома представляет собой четко очерченное плоское образование красно-синего цвета, частично спадающееся при рассечении. В размере гемангиомы бывают от менее 3 (капиллярные) до 10 см (кавернозные и гигантские). Кавернозные гемангиомы могут иметь неровные края и многочисленные прилежа-

## Клинические рекомендации

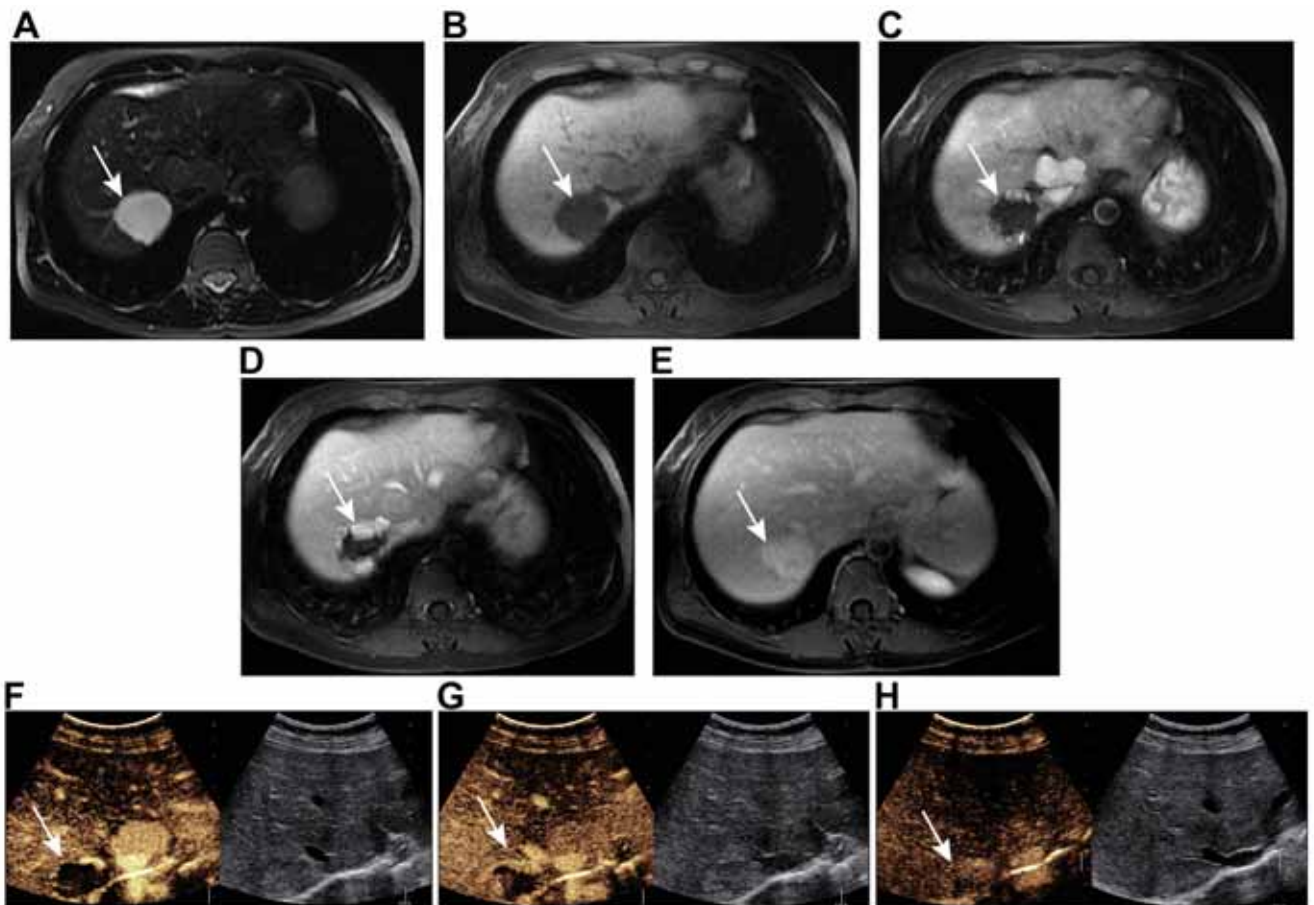
щие гемангиомоподобные сосуды [12]. Обнаруживаются, преимущественно в крупных гемангиомах, выраженные в разной степени фиброз, кальцификация и тромбоз. Микроскопически гемангиома состоит из сосудистых кавернозных полостей, выстланных уплощенным эндотелием, покрывающим фиброзные перегородки разной толщины. Мелкие гемангиомы могут полностью подвергаться фиброзу, превращаясь в отдельные фиброзные узлы, которые описывают как склерозированные гемангиомы и иногда ошибочно принимают за злокачественные фиброзные опухоли [13].

### Визуализация и диагноз

Типичная ультразвукографическая картина гемангиомы — гомогенное гиперэхогенное образование диаметром менее 3 см с четкими гиперэхогенными краями. При атипичной ультразвукографической картине показаны контрастные визуализирующие исследования (УЗИ с контрастированием, КТ или МРТ) (рис. 1). Они выявляют периферическое и сферическое накопление контраста с последующим центральным накоплением в отсроченных фазах [14]. МРТ, наиболее информативное

при гемангиомах печени визуализирующее исследование, дает также типичную предконтрастную картину (гипоинтенсивность на T1-взвешенных последовательностях и четкая гиперинтенсивность на T2-взвешенных последовательностях) [15–17]. При диффузно-взвешенной МРТ, где значение  $b$  отражает силу и длительность градиента, создающего изображение, с увеличением значений  $b$  сигнал от гемангиомы затухает. В результате этого измеряемый коэффициент диффузии — высокий. Гемангиомы, особенно с интенсивным кровотоком, могут давать атипичную картину при МРТ с контрастированием гадооксетовой кислотой (средство для магнитно-резонансного контрастирования гепатобилиарной системы) — относительную слабость сигнала по отношению к окружающей нормальной паренхиме печени в равновесной (отсроченной на 3 мин) фазе. Такое ложное затухание дает картину, имитирующую гиперваскуляризованную печеночную опухоль. Однако гемангиому можно распознать по очень высокой интенсивности сигнала на T2-взвешенном изображении и усилению доминантного сигнала в артериальной фазе изображения [18].

Быстро заполняющимся и гигантским гемангиомам соответствует два наиболее распространенных типа ано-



**Рис. 1.** МРТ (A) и УЗИ с контрастированием (B) типичной гемангиомы, прилежащей к ОУГ. Гемангиома (белая стрелка) резко гиперинтенсивна в режиме T2 и гипоинтенсивна в режиме T1 (C–E). На МРТ с контрастным усилением видно периферическое прерывающееся усиление с последующим завершающим заполнением в отсроченной фазе (F–H). Такое же усиление видно и на ультразвукограммах с контрастированием. Заметно, что прилежащая к ОУГ гемангиома не содержит ее центрального элемента.

мальной картины МРТ, легко диагностируемых с ее помощью [19–21]. Для быстро заполняющейся гемангиомы характерны резкая гиперинтенсивность T2-взвешенных изображений за счет усиления сигнала от артериальных структур и сохранение усиления изображения в отсроченной фазе. Гигантские гемангиомы имеют неоднородный центр из-за тромбоза или фиброза. Острый тромбоз можно диагностировать по снижению сигнала на КТ с контрастированием и гиперинтенсивности T1-взвешенного изображения на МРТ. Изображение периферической части гемангиомы обычно остается типичным для этой опухоли (резкая гиперинтенсивность на T2 и сферическое усиление). Другие атипичные гемангиомы встречаются очень редко. В их числе очень медленно заполняющиеся и кальцифицированные или гиалинизированные, называемые также склерозированными, гемангиомы. Изредка гемангиомы бывают кистозными, на ножке, имеющими уровень жидкость-жидкость или связанными с втяжением капсулы. В подобных, очень редких, ситуациях визуализирующие исследования, в т. ч. МРТ, менее надежны. Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике гемангиом печени превышают 90 % [16]. Особенности усиления при МРТ гемангиом печени с контрастированием гадооксетовой кислотой могут стать причиной диагностических ошибок [22].

При сомнительных результатах визуализирующего исследования требуется чрескожная биопсия. Игольная биопсия повышает точность диагноза до 96 % и при проведении иглы в гемангиому через слой паренхимы печени, отделяющей ее от капсулы, противопоказаний не имеет [23].

### Ведение

Бессимптомные гемангиомы, обычно выявленные случайно, при длительном наблюдении могут меняться в размерах [24]. Осложнения с размером гемангиом не связаны. Жалобы мало зависят от характера гемангиомы. Преимущества хирургического лечения больших или сопровождающихся легкими клиническими проявлениями гемангиом спорны [25, 26]. Рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущества резекции перед консервативным ведением, среди опубликованных нет [26]. В большинстве случаев уместно консервативное ведение. Беременность и пероральная контрацепция при устойчиво бессимптомных гемангиомах не противопоказаны. Описаны единичные случаи развития СКМ во время беременности при гемангиомах диаметром более 5 см [27].

Гемангиомы с клиническими проявлениями или гигантские, требующие обследования и наблюдения МГС по доброкачественным опухолям печени, относительно редки. Еще раз отметим, что хирургическая резекция бывает показана редко, только при СКМ [10, 11]. Но и при СКМ возможна транскатетерная эмболизация [10, 29, 30] и медикаментозная терапия кортикостероидами или винкристином. В редких случаях, при осложненных больших или не поддающихся резекции из-за гигантских размеров гемангиомах, может потребоваться трансплантация печени [32, 33].

### Гемангиома печени

В отсутствие заболеваний печени гиперэхогенное образование, скорее всего, является гемангиомой. При типичной ультрасонографической картине образований диаметром менее 3 см (однородной гиперэхогенности, четких краях, последующем усилении и отсутствии симптома нимба) для постановки диагноза достаточно УЗИ (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

При наличии злокачественного новообразования или заболевания печени необходимо визуализирующее исследование с контрастированием (усиленное контрастированием УЗИ, КТ или МРТ) (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

Критерием диагноза при визуализирующем исследовании с контрастированием является типичный сосудистый профиль, характеризующийся периферическим и сферическим усилением в артериальной фазе, за которым следует центральное усиление в отсроченной фазе. МРТ дает дополнительную информацию о характере сигнала на T1-, T2-взвешенных последовательностях и картине диффузной МРТ (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

Учитывая доброкачественность течения, повторные визуализирующие исследования в процессе наблюдения при типичной гемангиоме не требуются (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

Беременность и пероральная контрацепция не противопоказаны (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

В типичных случаях уместно консервативное ведение (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

При синдроме Казабаха—Меррит, росте опухоли или жалобах вследствие сдавления опухолью показано направление на обследование и ведение в МГС по доброкачественным опухолям печени (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 1**).

### Очаговая узловатая гиперплазия

#### Эпидемиология

ОУГ — вторая наиболее распространенная доброкачественная опухоль печени. По данным аутопсий, ее распространенность составляет 0,4–3,0 %. Распространенность клинически значимой ОУГ значительно меньше — 0,03 % [34, 35]. Среди больных преобладают женщины (90 %). Средний возраст обнаружения ОУГ — 35–50 лет. В большинстве случаев имеется единичный узел диаметром менее 5 см, хотя встречаются и более крупные. В 20–30 % случаев узлы множественные, в 20 % — ОУГ сопутствует гемангиома печени [36–38]. Сочетание ГЦА и ОУГ встречается реже [39] (и наоборот, при ранее диагностированной ГЦА ОУГ обнаруживается относительно часто). Полагают, что ОУГ представляет собой пролиферативную клеточную реакцию на дистрофичные aberrантные артерии [40] и может сопутствовать другим патологическим состояни-

## Клинические рекомендации

ям, для которых характерно повреждение артерий, — наследственной геморрагической телеангиэктазии или солидным опухолям, потребовавшим лечения в детстве [42]. Беременность и пероральная контрацепция не играют роли в возникновении и прогрессировании ОУГ [43–45].

### Патогенез, естественное течение и гистология

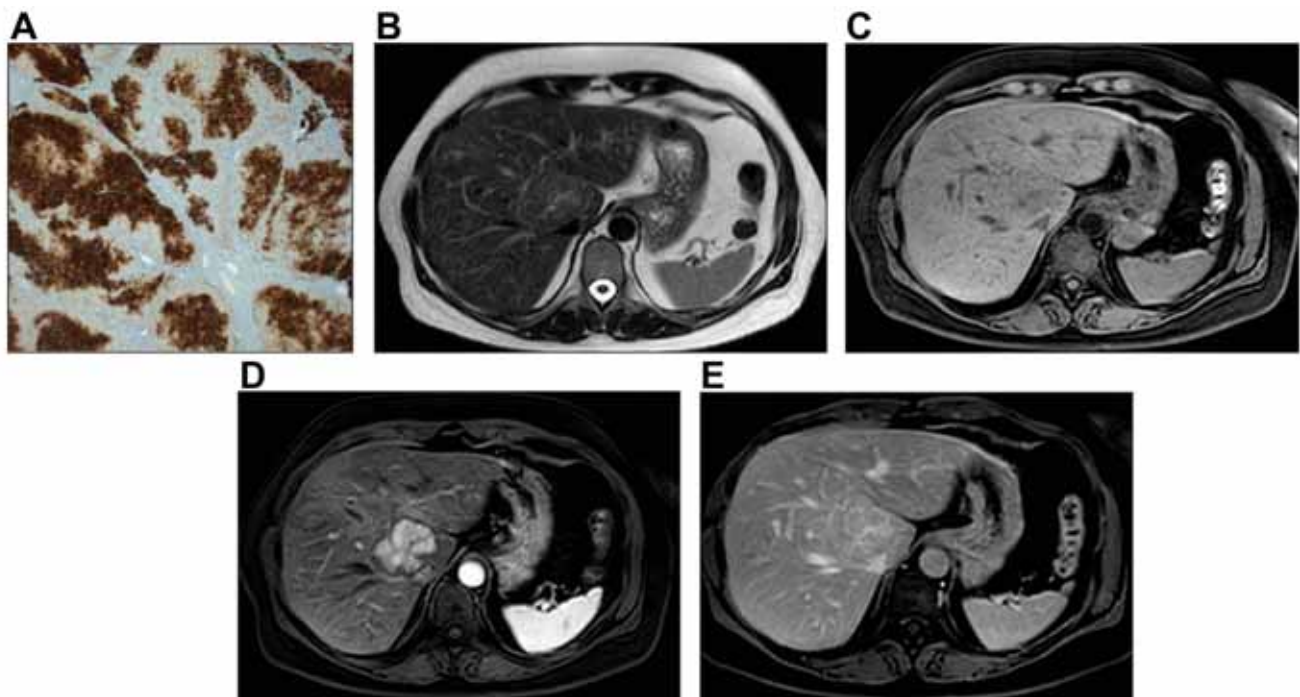
ОУГ возникает в результате поликлональной гепатоцеллюлярной пролиферации, обусловленной, по-видимому, артериальной мальформацией. На обоснованность этой теории указывает отсутствие соматических мутаций, играющих роль в возникновении опухолей печени и вызывающих дисрегуляцию генов, кодирующих белки — стимуляторы ангиогенеза, например ангиопоэтины [46]. Узлы ОУГ в отличие от других опухолевых образований в подавляющем большинстве случаев не увеличиваются в размерах. Клинических проявлений они, как правило, не вызывают, осложнения дают чрезвычайно редко [44, 47]. Наблюдающееся в отдельных случаях медленное увеличение узла не должно вызывать опасений при уверенности в диагнозе. Обычно узел представляет собой одиночное, четко отграниченное образование без капсулы, в центре которого фиброзный рубец, содержащий дистрофичную артерию. Узел образован не имеющими признаков опухолевых клеток гепатоцитами, обычно частично ограниченными фиброзными перегородками, которые исходят из центрального рубца. В перегородках выражена до некоторой степени пролиферация дуктального эпи-

телиа и воспалительная клеточная реакция. Встречаются атипичные формы ОУГ, чаще всего узлы без центрального рубца, в большинстве своем диаметром менее 3 см, и узлы со значительным стеатозом [48]. Молекулярный анализ выявил активацию генов внеклеточного матрикса, сопровождающуюся активацией сигнального пути трансформирующего фактора роста  $\beta$  и гиперэкспрессией генов мишеней Wnt/ $\beta$ -катенина в т. ч. *GLUL*, кодирующего глутаминсинтетазу (ГС) [49]. Подобная активация  $\beta$ -катенина в отсутствие активирующих его мутаций приводит к характерному «географическому» распределению сверхэкспрессии ГС по периферии узла, тесно прилегающей к сосудам [50]. Это «географическое» распределение экспрессии ГС специфично для ОУГ (рис. 2, А). Иммуногистохимическое окрашивание на ГС широко используют для подтверждения диагноза в трудно поддающихся гистологической оценке случаях [51].

Множественная ОУГ наблюдается в особых клинических ситуациях, преимущественно при поражении сосудистой системы печени: синдроме Бадда—Киари, облитерирующей портальной венопатии и врожденных аномалиях, в т. ч. наследственной геморрагической телеангиэктазии и агенезии воротной вены [52].

### Визуализация и диагноз

Изображение ОУГ при визуализирующих исследованиях (рис. 2, В–Е) соответствует ее гистологическому строению. При УЗИ она выглядит слегка гипоехогенной или изоэхо-



**Рис. 2. Типичный пример ОУГ.** (А) «Географический» тип экспрессии глутаминсинтетазы в гепатоцитах ОУГ при иммуногистохимической окраске. Области гепатоцитов с положительной реакцией обычно располагаются вокруг печеночных вен. (В и С) На МРТ узел едва заметен на изображениях в режимах T2 и T1. (D и E) На МРТ с контрастированием — резко и равномерно усиленное изображение в артериальной фазе с переходом в изо- и гипointенсивное изображение относительно ткани печени в портальной венозной фазе. При использовании внеклеточного контрастного препарата изображение центрального элемента гиперинтенсивно в режиме T2 и усиливается в отсроченной фазе.

генной, очень редко — гиперэхогенной. Иногда визуализируется только псевдокапсула, образовавшаяся вследствие давления на окружающую ткань печени или сосуды. При цветном доплеровском картировании центральные артерии образуют фигуру колеса со спицами. Независимо от метода визуализирующее исследование выявляет несколько характерных для ОУГ черт: 1) гомогенное образование, в центре которого рубцовая ткань; 2) незначительное отличие ткани образования от ткани печени при УЗИ без контрастирования, КТ или МРТ [53, 54]; 3) сильное равномерное усиление изображения в артериальной фазе при УЗИ с контрастированием за счет поступления контрастного препарата из центрального сосуда и исчезновение усиления в портальной и отсроченной фазах [36, 55, 56]; 4) наиболее отчетливая визуализация рубцового центра при МРТ (гипоинтенсивность сигнала на предконтрастных T1-взвешенных томограммах, резкая гиперинтенсивность на T2-взвешенных томограммах и появление гиперинтенсивности в отсроченной фазе при использовании препарата, усиливающего сигнал от внеклеточного матрикса, за счет его накопления в рубцовой ткани [57, 58]); 5) отсутствие капсулы при дольчатых во многих случаях контурах. Диагноз ОУГ опирается на сочетание указанных признаков, каждый из которых сам по себе для ОУГ не строго специфичен. При диффузно-взвешенной МРТ ОУГ выглядит гиперинтенсивной при высоких значениях b, соответствующих легкому диффузному ограничению. Тем не менее измеряемый коэффициент диффузии узла обычно близок к таковому ткани печени [59].

МРТ имеет почти 100%-ю специфичность в диагностике ОУГ. Ее чувствительность выше, чем у УЗИ и КТ, но недостаточно высокая (70–80 %), особенно при мелких узлах, в которых часто не визуализируется рубцовый центр. В отсутствие характерных для ОУГ черт на МРТ наиболее высокую диагностическую точность дает сочетание УЗИ с контрастированием и МРТ [60]. УЗИ с контрастированием точнее МРТ в диагностике узлов диаметром менее 3 см, тогда как при более крупных узлах ситуация обратная [61, 62].

Для более четкой визуализации узлов, имеющих гепатоцеллюлярное происхождение, можно использовать при МРТ препараты, контрастирующие гепатобилиарную систему. В большинстве случаев ОУГ изо- или гиперинтенсивна в гепатобилиарной фазе, иногда гиперинтенсивность акцентирована по краю в виде ободка [63, 64]. При использовании гепатобилиарных контрастных препаратов чувствительность МРТ в диагностике ОУГ возрастает до 90 %. Опирающиеся на интенсивность изображения в гепатобилиарной фазе чувствительность и специфичность дифференциального диагноза ОУГ и ГЦА при использовании GD-BOPTA достигают 92–96,9 %, гадоксетовой кислоты — 91–100 % [63, 65, 66]. Недавний метаанализ подтвердил высокую точность МРТ с контрастированием гадоксетовой кислотой в дифференциальной диагностике ОУГ и ГЦА. Однако авторы обзора подчеркивают, что опубликованные исследования немногочисленны и неоднородны, а также несвободны от высокого риска искажений [67].

Атипичная визуальная картина, сходная с ГЦА, чаще всего обусловлена стеатотической ОУГ, которая наблюдается преимущественно при стеатозе печени. Визуализирующие методы при стеатотической ОУГ высокоспецифичны при наличии всех характерных для ОУГ

особенностей изображения. В числе других атипичных находок — резкая гиперинтенсивность T2-взвешенного изображения, псевдокапсула, имитирующая истинную капсулу, и угасание сигнала. При атипичной визуальной картине показана биопсия печени.

### Ведение

Данных о преимуществах плановой хирургической резекции ОУГ или отказа от нее недостаточно [68]. Учитывая, как правило, бессимптомное течение и редкость осложнений, рекомендуется консервативное ведение. Жалобы, если они имеются, обычно слабо коррелируют с характером ОУГ, поэтому лечение последней требуется редко. Оно показано в исключительных случаях (узел на ножке или экзофитный, увеличение узла в размерах) и состоит обычно в резекции. При невозможности резекции используют нехирургические методы [69–73].

При уверенности в диагнозе и отсутствии жалоб последующие наблюдения и контрольные визуализирующие исследования не требуются (рис. 3). Противопоказанием к пероральной контрацепции ОУГ не является, специального наблюдения во время беременности не требуется. При нехарактерной для ОУГ визуальной картине или наличии жалоб (боль или симптомы сдавления) больного направляют для обследования и ведения в МГС по доброкачественным опухолям печени.

#### Очаговая узловая гиперплазия

УЗИ с контрастированием, КТ и МРТ по специфичности диагностики ОУГ близки к 100 % (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации I**).

МРТ обладает самой высокой диагностической точностью. УЗИ с контрастированием достигает наивысшей диагностической точности при размерах узлов ОУГ < 3 см (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации I**).

В отсутствие сопутствующего заболевания сосудов печени при типичной картине ОУГ наблюдение не требуется (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

Лечение не показано (**уровень доказательности исследований II-3, уровень рекомендации 2**).

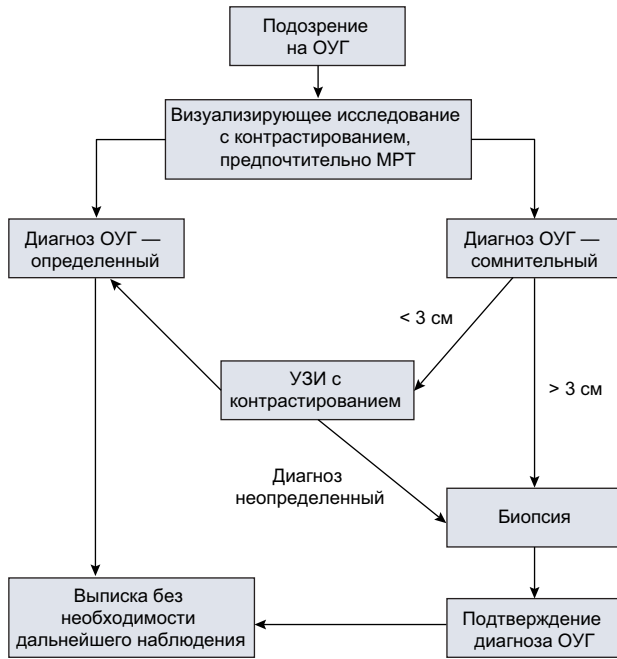
При атипичной визуальной картине или наличии клинических проявлений показано ведение МГС (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации I**).

### Гепатоцеллюлярная аденома

#### Эпидемиология и этиология

Заболеваемость ГЦА и ее распространенность изучены недостаточно. По опубликованным данным, распространенность составляет 0,001–0,004 % [74, 75]. ГЦА встречается приблизительно в 10 раз реже, чем ОУГ [75, 76], и чаще обнаруживается у женщин 35–40 лет. У женщин ГЦА встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин. Данные неко-

## Клинические рекомендации



**Рис. 3. Последовательность действий при ведении ОУГ.** Визуализирующие методы исследования: УЗИ, УЗИ с контрастированием, КТ с контрастированием и МРТ контрастированием. При крупных (> 3 см в диаметре) узлах МРТ высокочувствительна. Как дополнительные используют другие визуализирующие методы; при диаметре узлов менее 3 см, когда чувствительность и надежность МРТ ниже, как дополнительное исследование рекомендуется УЗИ с контрастированием. Если совместное применение обоих методов не устраняет сомнений, больного следует направить в специализированный центр для чрескожной или резекционной биопсии.

торых исследований указывают на возможную роль половых гормонов в развитии ГЦА. Длительное применение пероральных контрацептивов повышает заболеваемость ГЦА в 30–40 раз [9, 77]. Связь высокого риска ГЦА у женщин с пероральной контрацепцией получила дальнейшее подтверждение, когда была выявлена зависимость риска от дозы контрацептивов и были описаны эпизодические наблюдения регресса ГЦА после их отмены [78–80]. Примечательно, что расширение применения анаболических в спорте и анаболических андрогенных стероидов в бодибилдинге сопровождается повышением заболеваемости ГЦА у мужчин [80–83]. Кроме того, известно, что ГЦА может возникнуть при лечении андрогенными стероидами апластической анемии [84] или пароксизмальной ночной гемоглобинурии [85]. Описаны спорадические случаи ГЦА при эндогенном повышении уровня андрогенов [86–88] и состояниях, сопровождающихся дисбалансом половых гормонов (синдроме поликистозных яичников, синдроме Клайнфелтера) [86, 88]. В последнее время отмечена связь роста распространенности ГЦА с повышением ожирения и метаболического синдрома [89–93]. Клиническое значение имеет выявление семейных случаев ГЦА с сахарным диабетом зрелого возраста 3-го типа (MODY3), перегрузкой железом при β-талассемии и гемохроматозе [94–97], синдромом Мак-Кьюна—Олбрайта [98], гликогенозом I, III и IV типов [99]. Особенно высок риск возникно-

вения ГЦА на протяжении жизни при гликогенозе. Часто она возникает во втором-третьем десятилетии жизни и почти в половине случаев классифицируется как ГЦА воспалительного типа (ГЦА-В). Неизвестно ни одного случая ГЦА, связанного с инактивацией ядерного фактора 1α гепатоцитов (HNF-1α, ГЦА-Я). Рекомендуется УЗИ органов брюшной полости в первые 10 лет после постановки диагноза ежегодно, затем — 1 раз в 2 года. При надлежательной коррекции метаболических расстройств наблюдается уменьшение размера и/или количества аденом [100–103].

### Патогенез, естественное течение и гистология

Термин «ГЦА» относится к разным типам доброкачественных клональных гепатоцеллюлярных пролифераций нескольких молекулярных подгрупп. Это связано с присущими им морфологическими особенностями и значительным риском осложнений, в первую очередь кровотечений и малигнизации [104, 105]. ГЦА обычно представляет собой разное по размеру единичное образование, иногда располагающееся на ножке. Размеры ГЦА колеблются от нескольких миллиметров до 30 см. При макроскопическом исследовании в них часто обнаруживаются крупные субкапсулярные сосуды. На разрезе ГЦА четко отграниченная, иногда — заключенная в капсулу мясистая опухоль от белого до коричневого цвета, нередко неравномерно окрашенная из-за очагов некроза и/или кровоизлияний. Гистологически она представляет собой пролиферацию нормальных гепатоцитов, располагающихся трабекулярно, обычно пронизанную тонкими кровеносными сосудами.

Несмотря на доброкачественную природу, ГЦА представляет опасность кровотечения и малигнизации [106, 107]. Спонтанным разрывом и кровотечением ГЦА осложняется почти исключительно при диаметре 5 см и более [108], но при экзофитных аденомах даже меньшего размера риск значительно выше [109]. Малигнизация имеет место относительно редко. Она чаще наблюдается при ГЦА с мутациями, активирующими β-катенин [104, 110], тогда как ГЦА с мутациями HNF-1α малигнизируются реже [111, 112]. Более детально молекулярная классификация ГЦА изложена ниже. Практически важно, что у женщин ГЦА имеют более доброкачественное течение, а у мужчин малигнизация наблюдается значительно чаще [113]. Это, по крайней мере отчасти, связано с преобладанием разных молекулярных подтипов у мужчин и женщин [114].

### Молекулярная классификация ГЦА

На основании геномного анализа четко идентифицировано три основных молекулярных подтипа ГЦА и еще один, пока не охарактеризованный.

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

ГЦА-Я характеризуется инактивацией HNF-1α, транскрипционного фактора, участвующего в дифференцировке и регуляции метаболизма гепатоцитов [104, 115]. В большинстве случаев ГЦА-Я имеют место соматические мутации HNF-1α, но при аденоматозе и сахарном диабете MODY3 наблюдаются генеративные мутации, возможно наследуемые [115–117].

Морфологически ГЦА подтипа ГЦА-Я отличаются стеатозом [104], 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 $\alpha$ , в частности печеночного белка, связывающего жирные кислоты (LFABP), обильно представленного в гепатоцитах нормальной печеночной ткани [104, 118].

2. *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 [119]. В частности, мутации *gp130 (IL6ST)*, *FRK*, *STAT3*, *GNAS* и *JAK1* идентифицированы приблизительно в 65, 10, 5, 5 и 2 % случаев ГЦА-В соответственно [98, 120–122]. 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 и фибриногена. Морфологически подтип ГЦА-В, первоначально описанный как телеангиэктотическая форма ОУГ, но впоследствии переклассифицированный как телеангиэктотическая ГЦА, характеризуется скоплениями мелких артерий, окруженных внеклеточным матриксом и воспалительными инфильтратами, сопровождающимися очагами расширенных синусоидов. Иммуногистохимическое исследование выявляет в цитоплазме гепатоцитов опухоли сывороточный амилоид А (SAA) и С-реактивный белок (СРБ) — белки острой фазы воспаления, образование которых запускается активацией STAT3. 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 особенности ГЦА, связанные с дополнительными мутациями  $\beta$ -катенина.

3.  *$\beta$ -катенин-активированные ГЦА ( $\beta$ -ГЦА), приблизительно 20 % ГЦА.*

$\beta$ -ГЦА диагностируются по активации  $\beta$ -катенина в гепатоцитах опухоли. Первоначально локализацию мутаций гена  $\beta$ -катенина (*CTNNB1*) относили к «горячим точкам» экзона 3, позднее — экзонов 7 и 8 [104, 122, 123]. Мутации гена  $\beta$ -катенина касаются исключительно HNF-1 $\alpha$ , но они могут сочетаться с мутациями, активирующими сигнальный путь JAK/STAT, характерными для подтипа ГЦА-В, поэтому до 50 %  $\beta$ -НСА являются также воспалительными [119, 120, 122].  $\beta$ -ГЦА чаще наблюдаются у мужчин и сопровождаются высоким риском перехода в гепатоцеллюлярный рак (ГЦР). Морфологически  $\beta$ -ГЦА характеризуются наличием клеточной атипии, псевдожелезистых образований и холестаза. Иммунофенотипический профиль гепатоцитов опухоли специфичен: диффузная, обычно резко выраженная ГС-позитивность (мишень  $\beta$ -катенина) и экспрессия  $\beta$ -катенина ядром. И то, и другое — высо-

коспецифичные маркеры мутаций  $\beta$ -катенина, но их чувствительность, особенно экспрессии  $\beta$ -катенина, для использования в качестве биомаркеров недостаточна, т. к.  $\beta$ -катенин-позитивностью обладает небольшая часть ядер [104]. Недавно путем секвенирования экзонов 7 и 8 идентифицировали дополнительные мутации  $\beta$ -катенина в клетках ГЦА, ранее относимых к неклассифицируемым или ГЦА-В [122]. Эти мутации были взаимоисключающими по отношению к мутациям HNF-1 $\alpha$  и мутациям  $\beta$ -катенина в экзоне 3. Морфологических отличий эти ГЦА не имеют или демонстрируют черты ГЦА-В, обусловленные активацией сигнального пути JAK/STAT. Высоким риском малигнизации такие ГЦА не сопровождаются. При иммуногистохимическом окрашивании их гепатоциты демонстрируют слабую очаговую ГС-позитивность без какой-либо  $\beta$ -катенин-позитивности ядер.

4. *Неклассифицируемые, приблизительно 5–10 % ГЦА.*

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

Молекулярная классификация ГЦА внесла весомый вклад в понимание путей онкогенеза, вовлеченных в их образование. Оценивая риск осложнений, как кровотечения, так и малигнизации, в зависимости от размера ГЦА, за пороговый принимают клинически значимый уровень 5 см, в то время как риск малигнизации в большей степени зависит не от размера, а от молекулярного подтипа опухоли. Выше всего он при подтипе  $\beta$ -ГЦА, в т. ч. с двойным,  $\beta$ -катениновым и воспалительным, фенотипом. Преобладанием подтипа  $\beta$ -ГЦА у мужчин объясним, по крайней мере отчасти, более высокий, чем у женщин, риск малигнизации. Пока методы молекулярного анализа ГЦА недостаточно чувствительны для повсеместного применения, но полученные с их помощью данные облегчают оценку риска по гистологической картине доступными в настоящее время методами, достаточными для определения основных подтипов, в частности иммуногистохимическим окрашиванием комбинацией антител (к LFABP, ГС,  $\beta$ -катенину, SAA и/или СРБ). Является ли активация  $\beta$ -катенина в гепатоцитах ГЦА независимым от идентифицированных клинически (пола, размера, выраженности изменений) фактором риска кровотечения или малигнизации, пока неизвестно, поэтому нет оснований рекомендовать гистологическое или молекулярное типирование ГЦА как обязательное в клинической практике. По мере накопления данных о факторах риска и повышения чувствительности методов рекомендации могут быть пересмотрены.

### Визуализация и диагноз

ГЦА больше не считаются единообразными по визуальной картине. Последняя соответствует подтипу опухоли. Поскольку наиболее важными характеристиками подтипа являются присутствие жира или телеангиэктотический компонент, метод визуализации должен обладать чувствительностью, достаточной для выявления стеатоза и (при контрастировании) расширенных сосудистых



## Клинические рекомендации

пространств. При УЗИ с контрастированием эхоплотность ГЦА, как правило, гомогенно усиливается в артериальной фазе по мере быстрого заполнения от периферии к центру. В ранней портальной венозной фазе ГЦА обычно становится изоэхогенной, реже — слегка гиперэхогенной. При УЗИ с контрастированием ГЦА отличаются от ОУГ отсутствием признака «колеса со спицами», но точно определить подтип ГЦА этот метод не позволяет [124].

Для ГЦА с инактивацией HNF-1 $\alpha$  характерен выраженный стеатоз. На МРТ он выглядит гомогенным и имеет разную интенсивность сигнала на T2-взвешенных последовательностях: дает слегка гиперинтенсивное изображение на подавляемых жиром T2-взвешенных последовательностях и изо- или гипоинтенсивное — на подавляемых. Наиболее наглядно диффузное и гомогенное исчезновение сигнала на T1-взвешенных последовательностях с химическим сдвигом [125, 126]. ГЦА этого подтипа обычно умеренно гиперваскуляризованы и часто демонстрируют вымывание в портальной и/или отсроченной фазе при использовании для усиления изображения внеклеточных контрастирующих средств. При диффузно-взвешенной МРТ на высоких значениях b они изо- или умеренно гиперинтенсивны. При использовании диффузного и гомогенного падения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях с химическим сдвигом чувствительность МРТ в диагностике ГЦА с инактивацией HNF-1 $\alpha$  составляет 87–91 %, а специфичность — 89–100 % [125, 126]. Две указанных серии включали только случаи ГЦА (50 и 44 соответственно).

Для МРТ-картины ГЦА-В характерны признаки телеангиэктазии. Они демонстрируют резкую гиперинтенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях (такую же, как сигнала селезенки), диффузную или в виде ободка по краю (так называемый признак атолла) [111, 125, 126]. На T1-взвешенных последовательностях интенсивность сигнала колеблется от изо- до гиперинтенсивности. При нали-

чи гиперинтенсивности она сохраняется на подавленных жиром и противоположных по фазе последовательностях. Контрастирование внеклеточным контрастным препаратом выявляет заметную гиперваскуляриность и стойкое усиление в отсроченной фазе. При использовании двух убедительных визуальных признаков (резкой гиперинтенсивности сигнала на T2-взвешенном изображении и стойкого усиления в отсроченной фазе) в диагностике ГЦА-В чувствительность МРТ с внеклеточным контрастным препаратом составляет 85–88 %, специфичность — 88–100 % [125, 126]. ГЦА-В иногда содержат жир, но падение интенсивности сигнала на T1-взвешенных последовательностях с химическим сдвигом неоднородно и умеренно. По последним данным, ГЦА-В почти в половине случаев в гепатобилиарной фазе на МРТ с контрастированием Gd-ВОРТА или гадоксетовой кислотой дают изо- или гиперинтенсивное изображение, имитирующее ОУГ [112, 127–129]. По данным Ba-Ssalamah et al., чувствительность и специфичность МРТ с контрастированием гадоксетовой кислотой при ГЦА-В составляют 80,9 и 77,3 % соответственно, т. е. они ниже, чем при использовании внеклеточных контрастных препаратов.

МРТ-изображение двух других подтипов ГЦА менее характерно, что не дает возможности отличить их от ГЦР.  $\beta$ -ГЦА диагностируются в основном по неоднородной гиперинтенсивности на T2-взвешенных последовательностях и гипоинтенсивности — на T1-взвешенных и по рубцовому центру, но не по исчезновению сигнала на последовательностях с химическим сдвигом. Использование контрастных препаратов усиливает интенсивность сигнала в артериальной фазе и может продемонстрировать устойчивость или падение интенсивности сигнала в портальной венозной фазе [129]. По данным Ba-Ssalamah et al., 5 из 6  $\beta$ -ГЦА удерживают гадоксетовую кислоту в гепатобилиарной фазе. Таким образом, удержание гадоксетовой кислоты наблюдается как в ГЦА-В, так и в  $\beta$ -ГЦА

**Таблица 2. Важнейшие особенности ГЦА соответственно молекулярным подтипам**

Характерные особенности				
Генетические	Гистологические	ИГХ	Клинические	МРТ <sup>b</sup>
Мутации <i>HNF1-A</i> (30–40 %)	Распространенный стеатоз	LFABP (–)	Аденоматоз, MODY3	Диффузное и гомогенное исчезновение сигнала в противофазе T1
Воспалительные <i>Gp 130</i> (65 %), <i>GNAS</i> (5 %), <i>STAT3</i> (5 %), <i>FRK</i> (10 %), <i>JAK1</i> (2 %)	Воспалительная инфильтрация Скопление сосудов Расширенные синусоиды	LFABP (+) SAA ( $\pm$ СРБ) (+)	Ожирение Злоупотребление алкоголем	Резкая гиперинтенсивность на T2 и сохранение усиления в отсроченной фазе при использовании внеклеточных контрастных препаратов
Мутации $\beta$ -катенина <sup>a</sup> в экзоне 3 (5–10 %)	Клеточная атипия Псевдожелезистые образования Холестаз	LFABP (+) ГС (+) (диффузная) $\beta$ -катенин ядер (+)	Мужской пол Применение андрогенов повышает риск ГЦР	Специфических особенностей нет. Часто гетерогенность на T1 и T2. Нет исчезновения сигнала в противофазе T1
Мутации $\beta$ -катенина в экзонах 7–8 (5–10 %)	Отсутствие характерных особенностей или воспалительный фенотип	ГС (+) (слабая, местами) Ядерный $\beta$ -катенин (–)		Специфических особенностей нет
Неклассифицируемые (5–10 %)	Нет	LFABP (+) SAA/СРБ (–) Ядерный $\beta$ -катенин (–)		Специфических особенностей нет

ИГХ — иммуногистохимические.

<sup>a</sup> 50 % ГЦА с мутациями  $\beta$ -катенина также демонстрируют воспалительный фенотип.

<sup>b</sup> На МРТ с использованием гепатоспецифических контрастных препаратов и гепатобилиарных последовательностей большинство ГЦА выглядит гипоинтенсивными. Тем не менее некоторые ГЦА на этих последовательностях изо- или гиперинтенсивны и кажутся в основном относящимися к воспалительному подтипу. Контрастирование Gd-ВОРА дает возможность исследовать их как в отсроченной, так и гепатобилиарной фазе.

и связано с неоднозначной или усиленной экспрессией транспортера желчных кислот OATP1B1/B3 [129].

Как и другие гепатоцеллюлярные опухоли, неклассифицируемые ГЦА демонстрируют после введения препаратов гадолиния резкое усиление изображения в артериальной фазе и отсутствие какого-либо усиления — в отсроченной. Никаких диагностически значимых особенностей МРТ-изображений неклассифицируемых ГЦА пока не описано. Как и при других подтипах, изображение включает геморрагические компоненты [107, 121].

Хотя определение подтипов ГЦА по картине МРТ представляется перспективным и уже вошло в повседневную практику некоторых специализированных центров, полезность повсеместного применения гепатобилиарных контрастных препаратов при МРТ нуждается в дальнейшем подтверждении и оценке.

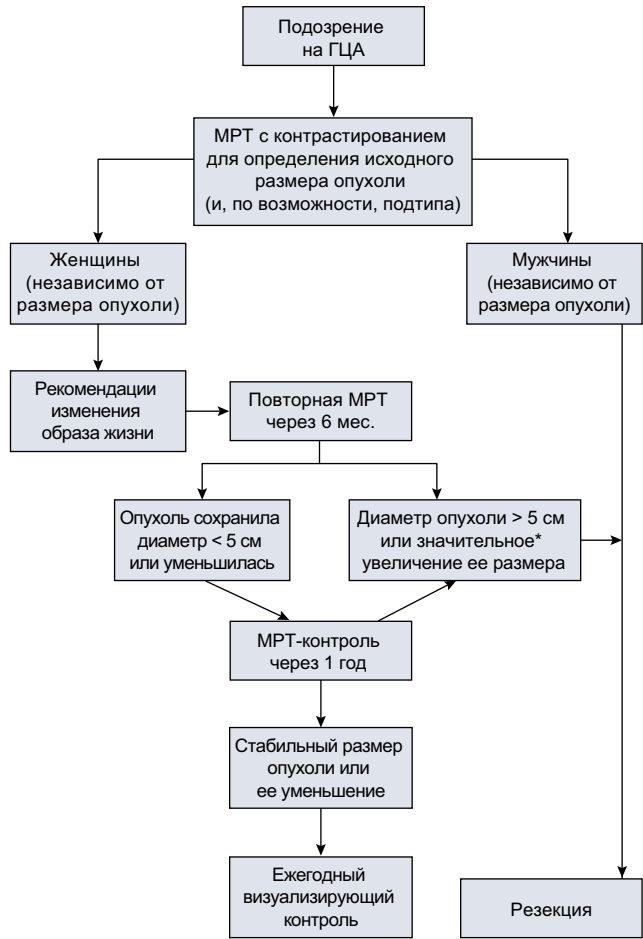
Основные характеристики ГЦА соответственно молекулярным подтипам представлены в табл. 2.

### Ведение

В связи с риском кровотечения и малигнизации диагностика, исходная оценка и выработка плана наблюдения (кратко представленного на рис. 4) всегда требуют участия МГС по доброкачественным опухолям печени. Учитывая, что кровотечение более вероятно при ГЦА  $\geq 5$  см и ее экзофитном выпячивании, при исходном визуализирующем исследовании важно отметить размер ГЦА и признаки экзофитного роста, если они есть [108, 109]. У мужчин во всех случаях ГЦА, независимо от размера опухоли, показаны резекция или радикальное лечение из-за весьма высокой частоты малигнизации [113]. У женщин ГЦА, исходный размер которых по данным визуализирующего исследования меньше 5 см, редко разрываются [130] и относительно редко претерпевают малигнизацию. Женщинам рекомендуют прекращение гормональной контрацепции и изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела.

Во всех случаях предполагаемой ГЦА через 6 мес. после ее обнаружения повторяют МРТ с контрастированием. Если ГЦА не стала меньше 5 см или увеличилась в диаметре ( $\geq 20\%$ , согласно критериям злокачественности солидных опухолей RECIST [131]), показаны, независимо от молекулярного и гистологического подтипов, резекция или радикальное лечение из-за высокого риска кровотечения.

МГС по доброкачественным опухолям решает вопрос о биопсии для исключения злокачественного новообразования. По результатам исследования биоптата радикальное лечение рекомендуют при ГЦА любого размера с активирующими  $\beta$ -катенин мутациями. ГЦА-Я диаметром менее 5 см и ГЦА-В или негативные по активирующим  $\beta$ -катенин мутациям можно вести консервативно. Эти ГЦА могут продолжать увеличиваться в размере, несмотря на отказ от пероральной контрацепции и прекращение увеличения массы тела. Необходимо визуализирующее исследование каждые 6 мес. для оценки динамики размера опухоли и признаков возможной малигнизации. Через какой срок можно быть уверенным в стабильности ГЦА, надежных данных нет. При стабильной картине



**Рис. 4. Тактика при подозрении на ГЦА.** Для подтверждения диагноза ГЦА и установления ее характеристик необходима МРТ. Мужчинам, как правило, показана резекция. Женщинам уместно рекомендовать прекращение пероральной контрацепции и изменение образа жизни для снижения массы тела и провести 6-месячное наблюдение. Если опухоль сохраняет размер более 5 см или увеличивается, показана резекция. При меньших размерах принят консервативный подход с периодическим визуализирующим контролем. В специализированных центрах, практикующих определение подтипа ГЦА по МРТ-характеристике, при подтипе ГЦА-Я предпочитают контроль через более длительные интервалы времени. Биопсия требуется в случаях, когда диагноз ГЦА остается неопределенным и необходимо исключить злокачественное новообразование. \*  $\geq 20\%$  диаметра.

на протяжении 12 мес. допустим контроль 1 раз в год. Предпочтительным методом контрольного исследования, благодаря невысокой стоимости и четкой визуализации опухоли, является УЗИ. При стабильном размере опухоли или его уменьшении на протяжении 5 лет можно рекомендовать контроль 1 раз в 2 года [132]. Определение подтипа ГЦА в общеврачебную практику не вошло, хотя в некоторых специализированных центрах его используют для обоснования более редкого контроля, например увеличения интервалов между визуализирующими исследованиями. Чтобы рекомендовать его широкое внедрение, необходимо подтверждение достоверности определения подтипов на основе визуальных признаков проспективным исследованием.

## Клинические рекомендации

Общепринятый в настоящее время подход — резекция крупных (> 5 см в диаметре) и растущих ГЦА, цель которой в полном удалении опухоли, способной к малигнизации. Нехирургические методы, такие как эмболизация при больших размерах опухоли или абляция — при малых, следует иметь в виду как альтернативу резекции у больных с высоким риском периоперационных осложнений. Не рекомендуется до подтверждения диагноза абляция мелких опухолей, характер которых не установлен. Мелкие очаги кровоизлияний в ГЦА обнаруживаются часто и не служат показанием к активному вмешательству [89] (серии случаев, уровень доказательности исследований 4). При клинической картине кровотечения показано наблюдение в больничных условиях и КТ с контрастным усилением, при обильной кровопотере — трансфузия компонентов крови и транспортировка в специализированный центр, где возможно выполнение эмболизации для остановки кровотечения [133]. После его остановки необходимо обследование для исключения малигнизации и выбора тактики дальнейшего наблюдения, гарантирующего безопасность.

При ГЦА у беременной необходимо тщательное наблюдение с УЗИ-контролем размеров опухоли каждые 6–12 нед. При увеличении опухоли, сопряженном с риском разрыва, обязательно тесное сотрудничество с акушерами [134]. Данных, свидетельствующих о преимуществах планового кесарева сечения или родоразрешения влагалищным путем при неэкзофитных аденомах и аденомах диаметром менее 5 см, нет. При растущих ГЦА показана эмболизация. При сроках беременности до 24 нед. предпочтительна хирургическая резекция, особенно при относительно небольших размерах опухоли и ее периферическом расположении, т. к. трансартериальная эмболизация требует опасного для плода рентгенологического контроля с внутривенным введением контрастного препарата [135].

### Гепатоцеллюлярная аденома

МРТ — наиболее информативный метод визуализации, т. к. дает возможность видеть жир и сосудистые пространства, благодаря чему в 80 % случаев удается определить подтип ГЦА (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

Специфичность МРТ при идентификации подтипа ГЦА-Я или ГЦА-В превышает 90 %. Идентифицировать же подтип β-ГЦА и дифференцировать его с неклассифицируемыми ГЦА и ГЦР не способен ни один из существующих методов визуализации (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

Тактику ведения выбирают, исходя из пола больного, размера опухоли и динамики его изменения (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

Женщинам, у которых диагностирована ГЦА, рекомендуется отмена пероральной контрацепции и изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела (**уровень доказательности исследований II-2, уровень рекомендации 1**).

При ГЦА у мужчин рекомендуется резекция независимо от размера опухоли и наличия или отсутствия активирующих β-катенин мутаций (**уровень доказательности исследований II- доказательности рекомендации 2**).

У женщин резекция показана, если при 6-месячном наблюдении после отмены пероральной контрацепции и изменения образа жизни ГЦА имеет размер 5 см и более или продолжает увеличиваться (**уровень доказательности исследований II-3, уровень рекомендации 2**).

При ГЦА диаметром менее 5 см у женщин необходим контроль динамики в течение 1 года, а затем ежегодно (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

При кровотечении из ГЦА с нестабильностью гемодинамики необходимы эмболизация и последующее наблюдение под контролем визуализации оставшейся опухоли для определения показаний к резекции (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

## Тактика при множественной ГЦА

По данным ретроспективных исследований серий случаев ГЦА, подвергшихся резекции, почти в половине из них опухолевый узел был неединичным; множественная ГЦА чаще наблюдалась у женщин, пользовавшихся гормональной контрацепцией и/или страдавших метаболическим синдромом, но представляла чрезвычайную редкость у мужчин [89, 91, 110, 136]. В ряде случаев одновременно с ГЦА обнаруживались другие опухоли, например ОУГ или гемангиома [90]. Вместо термина «аденоматоз печени», которым прежде обозначали случаи ГЦА с более 10 опухолевых узлов [89] (серии случаев, уровень доказательности исследований 4), в настоящее время используют термин «множественные ГЦА», т. к. признано, что оценка числа узлов по визуальной картине недостоверна. При множественной ГЦА обеих долей печени микроскопические ее очаги, не выявленные визуализирующим исследованием, обнаруживаются в резецированной ткани печени в 20 % случаев [89].

Клиническая картина и риск кровотечения и малигнизации при множественной ГЦА не отличаются от таковых при единичной ГЦА и зависят скорее от размера наиболее крупного узла, чем от числа узлов [89, 110]. Приблизительно в  $\frac{1}{3}$  случаев после прекращения приема пероральных контрацептивов или снижения массы тела количество и размеры узлов уменьшались, тогда как ожирение сопровождалось прогрессированием ГЦА [110]. Учитывая вышесказанное, мы рекомендуем в выборе тактики ведения множественной ГЦА исходить из размера наиболее крупного опухолевого узла.

Если поражение ограничивается одной долей печени, возможна ее резекция. При локализации множественной ГЦА в обеих долях возможный вариант — резекция наиболее крупных аденом [137]. Поскольку резекция всех аденом в подобных случаях часто невозможна, предлагают проводить трансплантацию печени, но она показана только у больных с более 10 аденом на фоне сопутствующего заболевания печени [138].

**Ведение множественной ГЦА**

В выборе тактики ведения множественной ГЦА следует исходить из размера самого крупного у данного больного аденоматозного узла (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

Резекция печени возможна, если аденомы локализируются только в одной доле. При поражении обеих долей возможен вариант — резекция наиболее крупных узлов (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

Трансплантацию печени при множественной ГЦА, как правило, не рекомендуют, но она показана в отдельных случаях, при множественной ГЦА на фоне сопутствующего заболевания печени (**уровень доказательности исследований III, уровень рекомендации 2**).

**Узелковая регенеративная гиперплазия**

Узелковая регенеративная гиперплазия служит причиной нецирротической портальной гипертензии. Гистологически она доброкачественна, но по клиническому течению и тактике ведения отличается от других доброкачественных образований, рассмотренных в этих рекомендациях. Узелковой регенераторной гиперплазии, ее диагностике и ведению посвящен ряд других публикаций [139–143].

**Конфликты интересов**

M. Colombo получает финансовую поддержку от BMS и Gilead Science; является консультантом Merck, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Tibotec, Vertex, Janssen Cilag, Achillion, Lundbeck, GSK, GenSpera, Abbve, AlfaWasserman и Jannerex; читает спонсируемые лекции для Tibotec, Roche, Novartis, Bayer, BMS, Gilead Science, Vertex, Merck, Janssen и Sanofi. Jessica Zucman-Rossi получает финансовую поддержку от IntegraGen; является консультантом IntegraGen, Astellas, Celgene, Blueprint и Pfizer; читает спонсируемые лекции для Bayer. A. Forner является консультантом Bayer Healthcare и читает для нее спонсируемые лекции. J. Ijzermans, V. Paradis, H. Reeves и V. Vilgrain заявили об отсутствии конфликтов интересов в отношении этой статьи.

**Благодарности**

Мы благодарим Carmen Ayuso, Peter Galle и Dominique Valla, не пожалевших времени на рецензирование этих «Клинических рекомендаций».

**Литература**

[1] International Working P. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22:983–993.  
 [2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.

[3] Reddy KR, Schiff ER. Approach to a liver mass. *Semin Liver Dis* 1993;13:423–435.  
 [4] Bahirwani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:953–965.  
 [5] Rungsinaporn K, Phaisakamas T. Frequency of abnormalities detected by upper abdominal ultrasound. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1072–1075.  
 [6] Horta G, Lopez M, Dotte A, Cordero J, Chesta C, Castro A, et al. Benign focal liver lesions detected by computed tomography: review of 1,184 examinations. *Rev Med Chil* 2015;143:197–202.  
 [7] Gandolfi L, Leo P, Solmi L, Vitelli E, Verros G, Colecchia A. Natural history of hepatic haemangiomas: clinical and ultrasound study. *Gut* 1991;32:677–680.  
 [8] Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352–1355.  
 [9] Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089:228–236.  
 [10] Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001;112:851–862.  
 [11] O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon. *Br J Haematol* 2015;171:38–51.  
 [12] Kim GE, Thung SN, Tsui WM, Ferrell LD. Hepatic cavernous hemangioma: underrecognized associated histologic features. *Liver Int* 2006;26:334–338.  
 [13] Wakasugi M, Ueshima S, Tei M, Tori M, Yoshida K, Tsujimoto M, et al. Multiple hepatic sclerosing hemangioma mimicking metastatic liver tumor successfully treated by laparoscopic surgery: report of a case. *Int J Surg Case Rep* 2015;8C:137–140.  
 [14] Quaia E, Bertolotto M, Dalla Palma L. Characterization of liver hemangiomas with pulse inversion harmonic imaging. *Eur Radiol* 2002;12:537–544.  
 [15] Itai Y, Ohtomo K, Furui S, Yamauchi T, Minami M, Yashiro N. Noninvasive diagnosis of small cavernous hemangioma of the liver: advantage of MRI. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:1195–1199.  
 [16] Stark DD, Felder RC, Wittenberg J, Saini S, Butch RJ, White ME, et al. Magnetic resonance imaging of cavernous hemangioma of the liver: tissue-specific characterization. *AJR Am J Roentgenol* 1985;145:213–222.  
 [17] Semelka RC, Brown ED, Ascher SM, Patt RH, Bagley AS, Li W, et al. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images. *Radiology* 1994;192:401–406.  
 [18] Doo KW, Lee CH, Choi JW, Lee J, Kim KA, Park CM. "Pseudo wash-out" sign in high-flow hepatic hemangioma on gadoxetic acid contrast-enhanced MRI mimicking hypervascular tumor. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193: W490–W496.  
 [19] Danet IM, Semelka RC, Braga L, Armao D, Woosley JT. Giant hemangioma of the liver: MR imaging characteristics in 24 patients. *Magn Reson Imaging* 2003;21:95–101.  
 [20] Coumbaras M, Wendum D, Monnier-Cholley L, Dahan H, Tubiana JM, Arrive L. CT and MR imaging features of pathologically proven atypical giant hemangiomas of the liver. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1457–1463.  
 [21] Hanafusa K, Ohashi I, Himeno Y, Suzuki S, Shibuya H. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT. *Radiology* 1995;196:465–469.  
 [22] Gupta RT, Marin D, Boll DT, Husarik DB, Davis DE, Feuerlein S, et al. Hepatic hemangiomas: difference in enhancement pattern on 3T MR imaging with gadobenate dimeglumine versus gadoxetate disodium. *Eur J Radiol* 2012;81:2457–2462.  
 [23] Caldironi MW, Mazzucco M, Aldinio MT, Paccagnella D, Zani S, Pontini F, et al. Echo-guided fine-needle biopsy for the diagnosis of hepatic angioma. A report on 114 cases. *Minerva Chir* 1998;53:505–509.

## Клинические рекомендации

- [24] Hasan HY, Hinshaw JL, Borman EJ, Gegios A, Leverson G, Winslow ER. Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up. *JAMA Surg* 2014;149:1266–1271.
- [25] Groeschl RT, Riggle KM, Quebbeman EJ, Christians KK, Turaga KK, Tsai S, et al. Hepatectomy for hemangioma; safe, but is it successful? *Hepatogastroenterology* 2014;61:2009–2013.
- [26] Miura JT, Amini A, Schmocker R, Nichols S, Sukato D, Winslow ER, et al. Surgical management of hepatic hemangiomas: a multi-institutional experience. *HPB (Oxford)* 2014;16:924–928.
- [27] Ebina Y, Hazama R, Nishimoto M, Tanimura K, Miyahara Y, Morizane M, et al. Resection of giant liver hemangioma in a pregnant woman with coagulopathy: case report and literature review. *J Prenatal Med* 2011;5:93–96.
- [28] Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giordano M, Ranucci G, Piccoli M, et al. Reappraisal of surgical indications and approach for liver hemangioma: single-center experience on 74 patients. *Am J Surg* 2011;201:741–748.
- [29] Ryan C, Price V, John P, Mahant S, Baruchel S, Brandao L, et al. Kasabach-Merritt phenomenon: a single centre experience. *Eur J Haematol* 2010;84:97–104.
- [30] Wang P, Zhou W, Tao L, Zhao N, Chen XW. Clinical analysis of Kasabach-Merritt syndrome in 17 neonates. *BMC Pediatr* 2014;14:146.
- [31] Tloughan BE, Lee MT, Drolet BA, Frieden IJ, Adams DM, Garzon MC. Medical management of tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon: an expert survey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:618–622.
- [32] Longeville JH, de la Hall P, Dolan P, Holt AW, Lillie PE, Williams JA, et al. Treatment of a giant haemangioma of the liver with Kasabach-Merritt syndrome by orthotopic liver transplant a case report. *HPB Surg* 1997;10:159–162.
- [33] Toro A, Mahfouz AE, Ardiri A, Malaguarnera M, Malaguarnera G, Loria F, et al. What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas. A review. *Ann Hepatol* 2014;13:327–339.
- [34] Rubin RA, Mitchell DG. Evaluation of the solid hepatic mass. *Med Clin North Am* 1996;80:907–928.
- [35] Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, American College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1328–1347, quiz 1348.
- [36] Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Blachar A, Peterson MS, Thaete L. Focal nodular hyperplasia: CT findings with emphasis on multiphasic helical CT in 78 patients. *Radiology* 2001;219:61–68.
- [37] Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, Belghiti J, Degott C. Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1441–1454.
- [38] Vilgrain V, Uzan F, Brancatelli G, Federle MP, Zappa M, Menu Y. Prevalence of hepatic hemangioma in patients with focal nodular hyperplasia: MR imaging analysis. *Radiology* 2003;229:75–79.
- [39] Laurent C, Trillaud H, Lepreux S, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Association of adenoma and focal nodular hyperplasia: experience of a single French academic center. *Comp Hepatol* 2003;2:6.
- [40] Bioulac-Sage P, Cubel G, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Revisiting the pathology of resected benign hepatocellular nodules using new immunohistochemical markers. *Semin Liver Dis* 2011;31:91–103.
- [41] Buscarini E, Danesino C, Plauchu H, de Fazio C, Olivieri C, Brambilla G, et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:1089–1097.
- [42] Bouyn CI, Leclere J, Raimondo G, Le Pointe HD, Couanet D, Valteau-Couanet D, et al. Hepatic focal nodular hyperplasia in children previously treated for a solid tumor: Incidence, risk factors, and outcome. *Cancer* 2003;97:3107–3113.
- [43] Rifai K, Mix H, Krusche S, Potthoff A, Manns MP, Gebel MJ. No evidence of substantial growth progression or complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:88–92.
- [44] D'Halluin V, Vilgrain V, Pelletier G, Rocher L, Belghiti J, Erlinger S, et al. Natural history of focal nodular hyperplasia. A retrospective study of 44 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1008–1010.
- [45] Ramirez-Fuentes C, Marti-Bonmati L, Torregrosa A, Del Val A, Martinez C. Variations in the size of focal nodular hyperplasia on magnetic resonance imaging. *Radiologia* 2013;55:499–504.
- [46] Paradis V, Benzekri A, Dargere D, Bieche I, Laurendeau I, Vilgrain V, et al. Telangiectatic focal nodular hyperplasia: a variant of hepatocellular adenoma. *Gastroenterology* 2004;126:1323–1329.
- [47] Perrakis A, Demir R, Muller V, Mulsow J, Aydin U, Alibek S, et al. Management of the focal nodular hyperplasia of the liver: evaluation of the surgical treatment comparing with observation only. *Am J Surg* 2012;204:689–696.
- [48] Ronot M, Paradis V, Duran R, Kerbaol A, Vullierme MP, Belghiti J, et al. MR findings of steatotic focal nodular hyperplasia and comparison with other fatty tumours. *Eur Radiol* 2013;23:914–923.
- [49] Rebouissou S, Couchy G, Libbrecht L, Balabaud C, Imbeaud S, Auffray C, et al. The beta-catenin pathway is activated in focal nodular hyperplasia but not in cirrhotic FNH-like nodules. *J Hepatol* 2008;49:61–71.
- [50] Rebouissou S, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *J Hepatol* 2008;48:163–170.
- [51] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Rullier A, Cubel G, Laurent C, Zucman-Rossi J, et al. Over-expression of glutamine synthetase in focal nodular hyperplasia: a novel easy diagnostic tool in surgical pathology. *Liver Int* 2009;29:459–465.
- [52] Sempoux C, Paradis V, Komuta M, Wee A, Calderaro J, Balabaud C, et al. Hepatocellular nodules expressing markers of hepatocellular adenomas in Budd-Chiari syndrome and other rare hepatic vascular disorders. *J Hepatol* 2015;63:1173–1180.
- [53] Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992;184:699–703.
- [54] Buetow PC, Pantongrag-Brown L, Buck JL, Ros PR, Goodman ZD. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1996;16:369–388.
- [55] Kim MJ, Lim HK, Kim SH, Choi D, Lee WJ, Lee SJ, et al. Evaluation of hepatic focal nodular hyperplasia with contrast-enhanced gray scale harmonic sonography: initial experience. *J Ultrasound Med* 2004;23:297–305.
- [56] Dietrich CF, Schuessler G, Trojan J, Fellbaum C, Ignee A. Differentiation of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma by contrast-enhanced ultrasound. *Br J Radiol* 2005;78:704–707.
- [57] Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ros PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:687–692.
- [58] Kehagias D, Mouloupoulos L, Antoniou A, Hatzioannou A, Smyrniotis V, Trakadas S, et al. Focal nodular hyperplasia: imaging findings. *Eur Radiol* 2001;11:202–212.
- [59] Agnello F, Ronot M, Valla DC, Sinkus R, Van Beers BE, Vilgrain V. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of benign hepatocellular lesions: quantitative and qualitative analysis. *Radiology* 2012;262:511–519.
- [60] Soussan M, Aube C, Bahrami S, Boursier J, Valla DC, Vilgrain V. Incidental focal solid liver lesions: diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound and MR imaging. *Eur Radiol* 2010;20:1715–1725.
- [61] Bertin C, Egels S, Wagner M, Huynh-Charlier I, Vilgrain V, Lucidarme O. Contrast-enhanced ultrasound of focal nodular hyperplasia: a matter of size. *Eur Radiol* 2014;24:2561–2571.
- [62] Roche V, Pigneur F, Tselikas L, Roux M, Baranes L, Djabbari M, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenomas with low-mechanical-index contrast-enhanced sonography (CEUS): effect of size on diagnostic confidence. *Eur Radiol* 2015;25:186–195.

- [63] Grazioli L, Morana G, Kirchin MA, Schneider G. Accurate differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatic adenoma at gadobenate dimeglumine-enhanced MR imaging: prospective study. *Radiology* 2005;236:166–177.
- [64] Grieser C, Steffen IG, Seehofer D, Kramme IB, Uktolseya R, Scheurig-Muenkler C, et al. Histopathologically confirmed focal nodular hyperplasia of the liver: gadoxetic acid-enhanced MRI characteristics. *Magn Reson Imaging* 2013;31:755–760.
- [65] Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, Motosugi U, Tinti R, Frittoli B, et al. Hepatocellular adenoma and focal nodular hyperplasia: value of gadoxetic acid-enhanced MR imaging in differential diagnosis. *Radiology* 2012;262:520–529.
- [66] Suh CH, Kim KW, Kim GY, Shin YM, Kim PN, Park SH. The diagnostic value of Gd-EOB-DTPA-MRI for the diagnosis of focal nodular hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:950–960.
- [67] McInnes MD, Hibbert RM, Inacio JR, Schieda N. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma: accuracy of gadoxetic acid-enhanced MR imaging—a systematic review. *Radiology* 2015;277:413–423.
- [68] Colli A, Fraquelli M, Massironi S, Colucci A, Paggi S, Conte D. Elective surgery for benign liver tumours. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005164.
- [69] Charny CK, Jarnagin WR, Schwartz LH, Frommeyer HS, DeMatteo RP, Fong Y, et al. Management of 155 patients with benign liver tumours. *Br J Surg* 2001;88:808–813.
- [70] Amesur N, Hammond JS, Zajko AB, Geller DA, Gamblin TC. Management of unresectable symptomatic focal nodular hyperplasia with arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:543–547.
- [71] Hedayati P, VanSonnenberg E, Shamos R, Gillespie T, McMullen W. Treatment of symptomatic focal nodular hyperplasia with percutaneous radiofrequency ablation. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:582–585.
- [72] Terkivatan T, Hussain SM, Lameris JS, IJzermans JN. Transcatheter arterial embolization as a safe and effective treatment for focal nodular hyperplasia of the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:450–453.
- [73] Birn J, Williams TR, Croteau D, Schwartz S, Sturza S, Getzen T. Transarterial embolization of symptomatic focal nodular hyperplasia. *J Vasc Interv Radiol* 2013;24:1647–1655.
- [74] Bonder A, Afdhal N. Evaluation of liver lesions. *Clin Liver Dis* 2012;16:271–283.
- [75] Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183–188.
- [76] Cherqui D, Mathieu D, Zafrani ES, Dhumeaux D. Focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in women. *Current data. Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:929–935.
- [77] Rooks JB, Ory HW, Ishak KG, Strauss LT, Greenspan JR, Hill AP, et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979;242:644–648.
- [78] Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976;294:470–472.
- [79] Edmondson HA, Reynolds TB, Henderson B, Benton B. Regression of liver cell adenomas associated with oral contraceptives. *Ann Intern Med* 1977;86:180–182.
- [80] Dokmak S, Belghiti J. Will weight loss become a future treatment of hepatocellular adenoma in obese patients? *Liver Int* 2015;35:2228–2232.
- [81] Creagh TM, Rubin A, Evans DJ. Hepatic tumours induced by anabolic steroids in an athlete. *J Clin Pathol* 1988;41:441–443.
- [82] Cohen C, Lawson D, DeRose PB. Sex and androgenic steroid receptor expression in hepatic adenomas. *Hum Pathol* 1998;29:1428–1432.
- [83] Socas L, Zumbado M, Perez-Luzardo O, Ramos A, Perez C, Hernandez JR, et al. Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med* 2005;39:e27.
- [84] Nakao A, Sakagami K, Nakata Y, Komazawa K, Amimoto T, Nakashima K, et al. Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol* 2000;35:557–562.
- [85] Hernandez-Nieto L, Bruguera M, Bombi J, Camacho L, Rozman C. Benign liver-cell adenoma associated with long-term administration of an androgenic-anabolic steroid (methandienone). *Cancer* 1977;40:1761–1764.
- [86] Beuers U, Richter WO, Ritter MM, Wiebecke B, Schwandt P. Klinefelter's syndrome and liver adenoma. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:214–216.
- [87] Grange JD, Guechot J, Legendre C, Giboudeau J, Darnis F, Poupon R. Liver adenoma and focal nodular hyperplasia in a man with high endogenous sex steroids. *Gastroenterology* 1987;93:1409–1413.
- [88] Triantafyllopoulou M, Whittington PF, Melin-Aldana H, Benya EC, Brickman W. Hepatic adenoma in an adolescent with elevated androgen levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:640–642.
- [89] Dokmak S, Paradis V, Vilgrain V, Sauvanet A, Farges O, Valla D, et al. A single-center surgical experience of 122 patients with single and multiple hepatocellular adenomas. *Gastroenterology* 2009;137:1698–1705.
- [90] Paradis V, Champault A, Ronot M, Deschamps L, Valla DC, Vidaud D, et al. Telangiectatic adenoma: an entity associated with increased body mass index and inflammation. *Hepatology* 2007;46:140–146.
- [91] Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, Soulen MC, Siegelman ES, Furth EE, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: the impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:664–674.
- [92] Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, Balabaud C. Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity. *Liver Int* 2012;32:1217–1221.
- [93] Chang CY, Hernandez-Prera JC, Roayaie S, Schwartz M, Thung SN. Changing epidemiology of hepatocellular adenoma in the United States: review of the literature. *Int J Hepatol* 2013;2013:604860.
- [94] Cannon 3rd RO, Dusheiko GM, Long Jr JA, Ishak KG, Kapur S, Anderson KD, et al. Hepatocellular adenoma in a young woman with beta-thalassemia and secondary iron overload. *Gastroenterology* 1981;81:352–355.
- [95] Shuangshoti S, Taicharoen A. Hepatocellular adenoma in a beta-thalassemic woman having secondary iron overload. *J Med Assoc Thai* 1994;77:108–112.
- [96] Radhi JM, Loewy J. Hepatocellular adenomatosis associated with hereditary haemochromatosis. *Postgrad Med J* 2000;76:100–102.
- [97] Ozenne V, Paradis V, Vullierme MP, Vilgrain V, Leblanc T, Belghiti J, et al. Liver tumours in patients with Fanconi anaemia: a report of three cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1036–1039.
- [98] Nault JC, Fabre M, Couchy G, Pilati C, Jeannot E, Tran Van Nhieu J, et al. GNAS-activating mutations define a rare subgroup of inflammatory liver tumors characterized by STAT3 activation. *J Hepatol* 2012;56:184–191.
- [99] Labrune P, Trioche P, Duvaltier I, Chevalier P, Odievre M. Hepatocellular adenomas in glycogen storage disease type I and III: a series of 43 patients and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:276–279.
- [100] Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b – European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr* 2002;161: S120–S123.
- [101] Lee PJ. Glycogen storage disease type I: pathophysiology of liver adenomas. *Eur J Pediatr* 2002;161:S46–S49.

## Клинические рекомендации

- [102] Calderaro J, Labruno P, Morcrette G, Rebouissou S, Franco D, Prevot S, et al. Molecular characterization of hepatocellular adenomas developed in patients with glycogen storage disease type I. *J Hepatol* 2013;58:350–357.
- [103] Sakellariou S, Al-Hussaini H, Scalori A, Samyn M, Heaton N, Portmann B, et al. Hepatocellular adenoma in glycogen storage disorder type I: a clinicopathological and molecular study. *Histopathology* 2012;60: E58–E65.
- [104] Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, Scoazec JY, Guettier C, Rebouissou S, et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 2006;43:515–524.
- [105] Nault JC, Mallet M, Pilati C, Calderaro J, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun* 2013;4:2218.
- [106] Cho SW, Marsh JW, Steel J, Holloway SE, Heckman JT, Ochoa ER, et al. Surgical management of hepatocellular adenoma: take it or leave it? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2795–2803.
- [107] Ribeiro Junior MA, Chaib E, Saad WA, D'Albuquerque LA, Ceconello I. Surgical management of spontaneous ruptured hepatocellular adenoma. *Clinics* 2009;64:775–779.
- [108] van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99:911–916.
- [109] Bieze M, Phoa SS, Verheij J, van Lienden KP, van Gulik TM. Risk factors for bleeding in hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2014;101:847–855.
- [110] Bioulac-Sage P, Laumonier H, Couchy G, Le Bail B, Sa Cunha A, Rullier A, et al. Hepatocellular adenoma management and phenotypic classification: the Bordeaux experience. *Hepatology* 2009;50:481–489.
- [111] van Aalten SM, Thomeer MG, Terkivatan T, Dwarkasing RS, Verheij J, de Man RA, et al. Hepatocellular adenomas: correlation of MR imaging findings with pathological subtype classification. *Radiology* 2011;261:172–181.
- [112] Thomeer MG, Willemssen FE, Biermann KK, El Addouli H, de Man RA, Ijzermans JN, et al. MRI features of inflammatory hepatocellular adenomas on hepatocyte phase imaging with liver-specific contrast agents. *J Magn Reson Imaging* 2014;39:1259–1264.
- [113] Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011;60:85–89.
- [114] Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. *Mod Pathol* 2014;27:420–432.
- [115] Bluteau O, Jeannot E, Bioulac-Sage P, Marques JM, Blanc JF, Bui H, et al. Bi-allelic inactivation of TCF1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002;32:312–315.
- [116] Bacq Y, Jacquemin E, Balabaud C, Jeannot E, Scotto B, Branchereau S, et al. Familial liver adenomatosis associated with hepatocyte nuclear factor 1alpha inactivation. *Gastroenterology* 2003;125:1470–1475.
- [117] Reznik Y, Dao T, Coutant R, Chiche L, Jeannot E, Clauin S, et al. Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1476–1480.
- [118] Rebouissou S, Imbeaud S, Balabaud C, Boulanger V, Bertrand-Michel J, Terce F, et al. HNF1alpha inactivation promotes lipogenesis in human hepatocellular adenoma independently of SREBP-1 and carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP) activation. *J Biol Chem* 2007;282:14437–14446.
- [119] Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors—from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology* 2013;144:888–902.
- [120] Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, et al. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009;457:200–204.
- [121] Pilati C, Amessou M, Bihl MP, Balabaud C, Nhieu JT, Paradis V, et al. Somatic mutations activating STAT3 in human inflammatory hepatocellular adenomas. *J Exp Med* 2011;208:1359–1366.
- [122] Pilati C, Letouze E, Nault JC, Imbeaud S, Boulai A, Calderaro J, et al. Genomic profiling of hepatocellular adenomas reveals recurrent FRK-activating mutations and the mechanisms of malignant transformation. *Cancer Cell* 2014;25:428–441.
- [123] Chen YW, Jeng YM, Yeh SH, Chen PJ. P53 gene and Wnt signaling in benign neoplasms: beta-catenin mutations in hepatic adenoma but not in focal nodular hyperplasia. *Hepatology* 2002;36:927–935.
- [124] D'Onofrio M, Crosara S, De Robertis R, Canestrini S, Mucelli RP. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205: W56–W66.
- [125] Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, Zucman-Rossi J, Balabaud C, Trillaud H. Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification. *Hepatology* 2008;48:808–818.
- [126] Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, Valla DC, Bedossa P, Belghiti J, et al. Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification. *Hepatology* 2011;53:1182–1191.
- [127] Agarwal S, Fuentes-Orrego JM, Arnason T, Misdraji J, Jhaveri KS, Harisinghani M, et al. Inflammatory hepatocellular adenomas can mimic focal nodular hyperplasia on gadoxetic acid-enhanced MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203:W408–W414.
- [128] Roux M, Pigneur F, Calderaro J, Baranes L, Chiaradia M, Tselikas L, et al. Differentiation of focal nodular hyperplasia from hepatocellular adenoma: role of the quantitative analysis of gadobenate dimeglumine-enhanced hepatobiliary phase MRI. *J Magn Reson Imaging* 2015;42:1249–1258.
- [129] Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, Bastati N, Hodge JC, Stift J, et al. Morphologic and Molecular Features of Hepatocellular Adenoma with Gadoxetic Acid-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2015;277:104–113.
- [130] van der Windt DJ, Kok NF, Hussain SM, Zondervan PE, Alwayn IP, de Man RA, et al. Case-orientated approach to the management of hepatocellular adenoma. *Br J Surg* 2006;93:1495–1502.
- [131] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228–247.
- [132] Chun YS, Parker RJ, Inampudi S, Ehrenwald E, Batts KP, Burgart LJ, et al. Imaging surveillance of hypervascular liver lesions in non-cirrhotic patients. *J Gastrointest Surg* 2015;20:564–567.
- [133] Huurman VA, Schaapherder AF. Management of ruptured hepatocellular adenoma. *Dig Surg* 2010;27:56–60.
- [134] Noels JE, van Aalten SM, van der Windt DJ, Kok NF, de Man RA, Terkivatan T, et al. Management of hepatocellular adenoma during pregnancy. *J Hepatol* 2011;54:553–558.
- [135] Lazarus E, Mayo-Smith WW, Mainiero MB, Spencer PK. CT in the evaluation of nontraumatic abdominal pain in pregnant women. *Radiology* 2007;244:784–790.
- [136] Furlan A, van der Windt DJ, Nalesnik MA, Sholosh B, Ngan KK, Pealer KM, et al. Multiple hepatic adenomas associated with liver steatosis at CT and MRI: a case-control study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1430–1435.
- [137] Vetelainen R, Erdogan D, de Graaf W, ten Kate F, Jansen PL, Gouma DJ, et al. Liver adenomatosis: re-evaluation of aetiology and management. *Liver Int* 2008;28:499–508.
- [138] Wellen JR, Anderson CD, Doyle M, Shenoy S, Nadler M, Turmelle Y, et al. The role of liver transplantation for hepatic adenoma-

- tosis in the pediatric population: case report and review of the literature. *Pediatr Transplant* 2010;14:E16-E19.
- [139] Arvanitaki M, Adler M. Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1425-1429.
- [140] Ames JT, Federle MP, Chopra K. Distinguishing clinical and imaging features of nodular regenerative hyperplasia and large regenerative nodules of the liver. *Clin Radiol* 2009;64:1190-1195.
- [141] Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, Olmsted WW, Ishak KG. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:717-722.
- [142] Clouet M, Boulay I, Boudiaf M, Soyer P, Nemeth J, Kiselman R, et al. Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases. *Abdom Imaging* 1999;24:258-261.
- [143] Ghabril M, Vuppalanchi R. Drug-induced nodular regenerative hyperplasia. *Semin Liver Dis* 2014;34:240-245.