

## Глава 2. Первичный и метастатический рак печени

### 2.1. Статистика, эпидемиология и этиопатогенез рака печени

Первичным опухолевым поражением печени следует считать такое поражение, при котором полностью исключено вовлечение в процесс других органов. В современной клинической онкологии первичные злокачественные новообразования печени остаются наименее изученными. До настоящего времени трудности ранней диагностики первичного рака печени приводят к тому, что основная масса больных поступает в хирургические и онкологические стационары в иноперабельном состоянии, а современные методы лечения как первичного, так и метастатического поражения органа малоэффективны.

Отсутствие до недавнего времени достоверных методов исследования, способствующих раннему выявлению первичного рака печени, привело к тому, что о частоте рака этой локализации в нашей стране и за рубежом судили в основном по результатам патологоанатомических исследований, выявляющих первичный рак органа в 0,25–1 % случаев от общего числа вскрытий. Если учесть, что не все умершие подвергались вскрытию, то приведенные данные являются в значительной степени заниженными.

В последние годы наряду с увеличением общего количества больных злокачественными новообразованиями возросло и число больных первичным и метастатическим раком печени, а также смертность от них. По данным ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируется четверть миллиона новых случаев первичных опухолей печени, а их отношение ко всем другим опухолям составляет 5–11 %. Если в 1985 г. первичный рак печени занимал 8-е место в мире среди часто встречающихся онкологических заболеваний, то в 1995 г. ПРП занимал уже 5-е место в мире. В 2000 г. заболеваемость раком печени, по оценке МАИР, достигла 564 тыс. вновь зарегистрированных случаев. И в том же году от него погибло 549 тыс. человек, т.е. показатели заболеваемости и смертности при раке печени сходны. В общей сложности по количеству смертей за год рак печени стоит на 3-м месте после рака легкого и желудка (Н.П. Напалков, 2004). Географическое распространение и час-

тота заболеваемости весьма неравномерны. Так, относительная частота ПРП составляет в Сенегале 67 %, в Южной Африке — 51 %, в Малайзии — 41,6 %, в Китае — 30 %, в Индии и на Филиппинах — 20 %, в США — 2,5 %, в Европе — 1,2 %.

В СНГ самая высокая заболеваемость ПРП отмечена в Тюменской области. В Ханты-Мансийске, Октябрьском и Ханты-Мансийском районах стандартизованные показатели заболеваемости составили 44,4–58,7 на 100 тыс. населения (А.А. Шайн, 1979). По данным Д.В. Комова (1996), ПРП в этом регионе составляет 18,7 % среди всех опухолевых заболеваний. При этом по заболеваемости холангиоцеллюлярным раком печени, который наряду с описторхозом является краевой патологией, Ханты-Мансийский национальный округ занимает 1-е место в мире.

Рак печени чаще возникает у мужчин. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 4 : 1, за исключением Тюменской области, где рак печени чаще встречается у женщин, страдающих описторхозом. Наиболее часто рак печени наблюдается у лиц в возрасте 51–60 лет, несколько реже — в возрасте 61–70 и 41–50 лет. Следует отметить, что при вирусном циррозе рак печени развивается раньше, средний возраст больных составляет 60 лет, при алкогольном — позже (средний возраст 65 лет). Как исключение ПРП встречается также у лиц молодого возраста и в раннем детском возрасте.

Данные ряда авторов (Н.Н. Блохин с соавт., 1981; А.А. Клименков, А.Б. Итин, 1981; А.Ф. Блюгер с соавт., 1984; О.А. Дунаевский, 1985; А.И. Хазанов, 1995; Б.И. Шулутко, 1995; Д.В. Комов, 1996) свидетельствуют, что за последние 10–15 лет ПРП составляет от 0,02 до 3,7–5 % и даже 11 % среди всех злокачественных опухолей. В возрасте до 15 лет злокачественные опухоли печени составляют 3–4 % всех злокачественных образований у детей (В.Г. Акопян, 1982; Л.А. Дурнов, 1985).

Заболеваемость раком печени и внутрипеченочных желчных протоков населения Украины (на 100 тыс.) в 1997 году составила: обычные показатели — 4,9, стандартизованные — 3,2, при этом среди мужского населения — 6,0; 4,6; среди женского — 4,0; 2,2 соответственно (З.П. Федоренко с соавт., 1998). Таким образом, приведенные данные не дают оснований считать рак печени редким заболеванием.

Неравномерная распространенность первичного рака печени на земном шаре позволяет говорить об эпидемиологии заболевания, в развитии которого определенное значение имеет среда обитания, обусловленный ею характер питания, а также специфика заболеваний печени, предшествующих развитию первичного рака органа.

Эпидемиология ПРП является классическим объектом эпидемиологических исследований в онкологии. В частности, в зонах высокой забо-

леваемости раком печени (например, Лоренсу-Маркиш) опухолевое поражение печени встречается в 1000 раз чаще, чем в зонах низкой заболеваемости, таких как Норвегия, Швеция или штат Нью-Йорк. В последние годы отмечается значительное учащение ПРП в странах Европы и Северной Америки, где ранее заболевание считалось довольно редким. Существует мнение, что этому в значительной мере способствует увеличение числа больных, страдающих алкогольным циррозом печени, переходящим из предопухолевого состояния в рак, а также удлинение жизни больных циррозом различной этиологии в результате современных методов лечения.

По данным К. Лапиш с соавт. (1989), основными этиопатогенными факторами первичного рака печени являются: вирусный гепатит В (80 %), алкоголизм, цирроз печени, афлатоксины, лекарственные препараты, половые гормоны и нарушение метаболизма. Все исследователи, занимающиеся этиологией ПРП, утверждают, что она до конца не изучена. Однако с большой уверенностью можно считать, что развитию ПРП всегда предшествуют воспалительные или паразитарные заболевания, а также алкогольная или другая интоксикация. Особое место занимает частое развитие ПРП у страдающих циррозом (от 50 до 97 % больных с гепатоцеллюлярным раком). Наибольшее значение в развитии опухоли имеют вирус гепатита В (HBV) и вирус гепатита С (HCV), которые являются сильными антигенными факторами и, внедряясь в печеночные клетки, вызывают опухолевый процесс (R. Palmer Beasley, 1988).

Установлено, что вирус гепатита В играет важную роль в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. Риск возникновения рака печени при хроническом вирусоносительстве в 150–200 раз выше, чем у здоровых людей (Б.И. Шулуток, 1995), особенно в странах с высокой заболеваемостью гепатитом. По другим данным, риск развития гепатоцеллюлярной карциномы при инфицировании HBV составляет 5–7 % и может достигать 30 % при инфицировании HCV. Риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы увеличивается у больных, инфицированных одновременно двумя или тремя вирусами.

Среди заболеваний, способствующих возникновению рака печени, на первом месте остается цирроз. По данным С.Д. Подьмовой (1993), Б.И. Шулуток (1995), в 80 % случаев гепатоцеллюлярная карцинома — это рак печени, формирующийся на фоне цирроза. Причем патогенез рака печени на фоне цирроза обусловлен регенераторно-пролиферативными процессами. В ходе выраженной регенерации могут возникать структуры с неограниченным злокачественным ростом.

Повышение риска возникновения злокачественных новообразований в основном зависит от этиологии и длительности цирротического процесса.

Особое значение в возникновении ПРП придается постгепатитному циррозу, в ряде случаев осложняющему исход вирусного гепатита, что позволяет отнести инфекционный гепатит к числу заболеваний, способствующих развитию гепатоцеллюлярной формы рака печени.

По данным ВОЗ, во всех странах мира отмечается рост инфекционного гепатита, ведущего к циррозу печени, параллельно с увеличением которого растет заболеваемость раком печени. В тех регионах, где часто наблюдается первичный рак печени, отмечается наибольшая частота носительства HBsAg среди населения (G.M. Dusheiko, 1990, и др.). Данные Ш.Х. Ганцева (2007) свидетельствуют, что вирусоносительство антигена гепатита В обнаруживают у 70–90 % больных ПРП.

Хотя алкоголь не является прямым канцерогеном, он может усиливать канцерогенный эффект других факторов окружающей среды (винилхлорида, соединений мышьяка, торотраста) путем повышения чувствительности к ним клеточных мембран и трансформации микросом, участвующих в детоксикации химических соединений (С.Д. Подымова, 1993). Сочетание вирусного поражения печени с хроническим алкоголизмом наиболее опасно для развития гепатоцеллюлярного рака (А.С. Мухин с соавт., 1983). Имеются сведения, что ПРП у больных алкоголизмом в 60–90 % случаев развивается на фоне алкогольного цирроза печени (Б.И. Шулушко, 1995).

Одним из основных этиологических моментов в возникновении ПРП считается белковое голодание, перенесенное в раннем детском возрасте, а также преобладание в пищевом рационе углеводов, обуславливающих развитие дистрофических изменений в печени и атрофических процессов в поджелудочной железе и других эндокринных органах. Определенное значение в возникновении рака печени придается афлотоксинам, являющимся токсическими продуктами жизнедеятельности плесневых грибов, попадающих в пищу человека с заплесневевшим рисом, арахисом, мукой. Такое же действие может оказывать агликон цикозина, содержащийся в плодах одного из видов пальм. Известно также, что в эксперименте новообразования печени могут возникнуть в результате воздействия аминозо-, нитрозосоединений, применяемых в качестве красителей в пищевой промышленности, отравления гепатотропными ядами и пестицидами (ДДТ). Высокий процент ПРП, по мнению Asana Metal (1982), может быть связан с повышенным уровнем радиации и с облучением.

Роль описторхоза в возникновении рака печени доказана многочисленными патогистологическими исследованиями на материалах при изучении эпидемиологии рака печени в Тобольске. Длительное паразитирование печеночной двуустки в желчных протоках вызывает воспалительный процесс, что ведет к пролиферации эпителия протоков, появлению аденоматозных

разрастаний и образованию ложных желчных протоков в междольковой соединительной ткани печени. В склерозированной и утолщенной стенке желчных протоков гистологически обнаруживаются признаки структурного атипизма и картины перехода аденоматозных разрастаний в опухолевые, преимущественно холангиоцеллюлярного строения. Частота рака печени в очагах описторхоза составляет 6,7 %, в то время как в случаях отсутствия описторхоза, по данным А.А. Пономарева с соавт. (2002), этот показатель равен 0,7 %. По данным А.А. Шайна (2000), наиболее крупный эпидемический очаг описторхоза — в гг. Тобольске, Ханты-Мансийске, Салехарде и прилегающих к ним районах, где заболеваемость раком печени в 10 и более раз выше, чем на остальной территории России.

Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака выявлены на основе молекулярно-генетических, эпидемиологических и экспериментальных данных.

*Основные факторы риска:*

- вирусные гепатиты В, С и др.;
- цирроз печени любой этиологии;
- наследственные метаболические заболевания печени (поздняя кожная порфирия, острая перемежающаяся порфирия, смешанная порфирия, гликогеноз I типа, гликогеноз III типа, гиперцитруллинемия, фруктоземия, тирозинемия, недостаточность альфа-1-антитрипсина, идиопатический гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона — Коновалова), прогрессирующий внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера), артериопеченочная дисплазия);
- венозное полнокровие печени при синдроме Бадда — Киари;
- экзогенные (пероральные) стероидные гормоны (например, доказана связь гепатоцеллюлярного рака с применением половых стероидных гормонов в регионах, не эндемичных по вирусному гепатиту В);
- пищевые митотоксины (афлотоксины);
- химические агенты разных групп: торотраст — коллоидный раствор диоксида радиоактивного тория, применяемый ранее как рентгеноконтрастный препарат, винилхлорид, алкалоиды пирролизидина, дубильная кислота, ароматические азосоединения (моноазобензол, N,N-диметил-4-аминоазобензол), сафрол, ароматические аминсоединения (2-нафтиламин, производные 2-флуоренилацетамида и др.), нитрозамины (нитрозодиметиламин, нитрозодиэтиламин, нитрозоморфолин и др.), азатиоприн и др.;
- эндогенные метаболиты тирозина (параоксифенилмолочная кислота, параоксифенилпировиноградная кислота);
- наследственный анамнез, отягощенный первичным раком печени.

### *Холангиоцеллюлярный рак (внутрипеченочная холангиокарцинома)*

Существенно уступает по частоте гепатоцеллюлярным формам рака, одинаково часто встречается у мужчин и у женщин. Факторами риска являются первичный склерозирующий холангит, паразитарная инвазия с поражением печени (описторхоз, клонорхоз, шистосомоз), введение торотраста.

Рядом авторов замечено, что желчные камни, особенно внутрипеченочный литиаз, вызывая метаплазию эпителия желчных протоков, впоследствии трансформируются в карциному.

Таким образом, при диагностике ПРП необходимо учитывать фактор риска (цирроз печени различного генеза, алиментарный фактор, глистные инвазии, нарушения эмбриогенеза, инфекционные болезни и др.).

Следует отметить, что дальнейшее изучение проблемы красовой патологии рака печени, иммунизации населения эпидемических районов, а также влияния инфекционных и хронических гепатитов, циррозов печени и особенностей питания населения имеет большое значение в организации мероприятий, направленных на профилактику первичного рака печени.

В процессе поиска первичного опухолевого очага, по мнению большинства онкологов, цитологический и гистологический методы не являются взаимоисключающими, а дополняют друг друга.

Среди доброкачественных новообразований печени наиболее часто встречаются опухоли из эпителиальной ткани — аденомы. Из доброкачественных опухолей неэпителиальной природы (гемангиомы, лимфангиомы, фибромы, липомы, миксомы) наиболее часто наблюдаются гемангиомы, исходящие из венозных сосудов органа. Опухоли смешанного строения (гамартомы) в большинстве случаев эмбриональной природы и могут наблюдаться как у детей, так и у взрослых. Следует отметить, что в последние годы также увеличивается и число больных с доброкачественными опухолями печени, такими как гемангиомы и аденомы. По клиническому материалу из 227 больных с доброкачественными опухолями гемангиомы выявлены у 84,6 %, а аденомы печени — у 5,3 % (В.А. Вишнеvский с соавт., 2003). По секционным данным Б.И. Альперовича с соавт. (1998), в среднем частота гемангиом печени составляет 2 %. Аденомы печени являются вторыми по частоте после гемангиом.

Нужно подчеркнуть, что все больные с доброкачественными опухолями печени должны периодически обследоваться через 3–6 месяцев или хотя бы 1 раз в год с определением содержания в сыворотке крови билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ), глутаматдегидрогеназы (ГЛДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), альфа-фетопротеина (АФТ) и раково-эмбрионального антигена (РЭА), а также прохо-

дить ультразвуковое исследование (УЗИ) печени и органов живота. Однако большие компенсаторные возможности печени на ранних этапах роста опухоли обуславливают сохранение ее функций и несостоятельность многих не только клинических, но и биохимических методов исследования. Поэтому, развиваясь на фоне хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей, рак органа часто маскируется их симптомами.

Гепатоцеллюлярная карцинома длительное время протекает асимптомно, поэтому чаще всего больные за медицинской помощью обращаются в запущенном инкурабельном состоянии. Для печеночно-клеточного рака характерны внутриспеченочные метастазы и более позднее появление внепеченочных метастазов. При холангиоцеллюлярном раке внутриспеченочные метастазы наблюдаются редко, но зато рано возникают внепеченочные метастазы. При этом заболевании очень рано возникает желтуха, и в большинстве случаев больные приходят к врачу еще в операбельном состоянии. Может наблюдаться двойная локализация опухоли, т.е. рак печени может сочетаться с раком других внутренних органов, одновременно обнаруживается вторая первичная злокачественная опухоль.

## **2.2. Метастазы первичного рака печени и частота метастатического поражения печени при опухолях различных локализаций**

Число больных с метастазами в печень составляет одну треть от количества всех больных злокачественными опухолями и наряду с первичным поражением органа представляет сложную проблему для клинической онкологии с точки зрения как своевременной диагностики заболевания, так и поиска наиболее эффективного способа лечения (РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, М.И. Давыдов, 2004). Наиболее частая локализация первичной опухоли при метастазах в печень: толстая кишка, легкие, желудок, поджелудочная железа, молочная железа. Более редкая локализация первичных опухолей, метастазирующих в печень: желчевыводящие пути, пищевод, яичники, кожа (меланома), предстательная железа, почки. Наиболее значимый путь метастазирования — портальная эмболия опухолевых клеток в печень.

Первичный рак печени наиболее часто метастазирует в регионарные лимфатические узлы, внутренние органы и кости (внутри печени — до 80 %, в череп, позвоночник, трубчатые кости, легкие, плевру, крупные вены, брюшину, сальник, диафрагму). Следует подчеркнуть, что практически все типы новообразований, кроме первичных опухолей мозга, могут метастазировать в печень. Относительная пропорция частоты поражения печени первичными и вторичными новообразованиями, по данным Б.В. Петровского (1972),

составляет 1 : 36; по другим данным, вторичный рак печени встречается в 60–100 раз чаще первичного, в последние годы этот показатель снизился. Так, по данным А.И. Хазанова (1995), А.А. Шайна (2002) и др., первичные злокачественные опухоли печени встречаются в 10–20 раз реже, чем метастазы. По данным Ш.Х. Ганцева (2004), более 90 % среди всех злокачественных новообразований печени составляют вторичные, или метастатические, злокачественные опухоли. Причем по локализации метастатического рака печень занимает первое место среди всех органов. Метастазирование обычно происходит по печеночной артерии, воротной вене и по протяжению. Выявление метастазов в печень имеет не только диагностическое значение, но и прогностическое, а также определяет выбор тактики лечения. Клиническое проявление метастатических опухолей печени зависит от ряда факторов: величины опухолевых узлов, их количества, локализации, быстроты роста, гистологической структуры опухоли и степени функциональных нарушений печени.

В зависимости от клинического проявления Б.В. Петровский (1972) различает следующие клинические соотношения:

1. Первичная опухоль и метастазы в печени клинически явно определяются.
2. Первичная опухоль распознается, метастазы в печени находят во время операции или на вскрытии.
3. Поражение печени распознается, первичный очаг клинически ничем не проявляется.
4. Метастазы в печени выявляются через некоторое время после излечения первичного очага.

Наибольший интерес представляют две последние группы вторичных опухолей печени, которые более трудны для диагностики.

Термин «метастаз» обозначает «изменение места», «перемещение» или «остановившийся в другом месте». Метастазирование — это транспортировка клеток первичного очага злокачественной опухоли лимфогенным или гематогенным путем с образованием одного или множественных очагов опухоли в регионарных лимфоузлах или в какой-либо отдаленной области тела (отдаленные метастазы), инфильтрацией окружающих тканей и превращением (при определенных условиях) в новый, активно пролиферирующий метастатический очаг. Метастазирование является особым свойством злокачественных опухолей наряду со способностью к неконтролируемому росту. Гистологическое строение метастазов чаще всего сходно со строением первичной злокачественной опухоли, но изредка в них могут возникать изменения, затрудняющие идентификацию первичного очага. Поэтому на основании данных гистологического исследования биопсийно-



го материала (из метастатического очага) можно высказать лишь предположение о локализации первичного очага поражения, при этом наиболее достоверными являются патоморфологические данные при метастазах рака желудочно-кишечного тракта. По сравнению с другими гистологическими структурами рака несколько чаще метастазирует в печень аденокарцинома.

Пути проникновения раковых клеток в печень различны. Метастазы злокачественных новообразований могут попадать в печень по системе воротной вены, по лимфатическим путям, брюшине и печеночной артерии. Печень может быть поражена злокачественным процессом в результате распространения опухоли из соседних органов — желудка, желчного пузыря и внепеченочных протоков, толстого кишечника, что наиболее часто приводит к обширному вторичному раку печени. Ведущую роль в метастатическом поражении печени при опухолях желудочно-кишечного тракта играет система воротной вены и лимфатическая система. Полагают, что метастазирование опухоли глаза, щитовидной железы, легких, кожи и некоторых других органов происходит преимущественно через артериальную сеть.

Данные различных авторов о частоте выявления метастазов в печень разноречивы. Так, А.Х. Трахтенберг (1987) считает, что при далеко зашедшем раке легкого метастазы в печени обнаруживаются в 30–58 % случаев и их частота зависит от гистологической структуры опухоли. По данным Г. Наумова (1991), наиболее часто метастазы в печени возникают при раке поджелудочной железы и желчных протоков — 58,5 %, прямой кишки — 50 %, молочной железы — 44,2 %, легких — 41 %, яичников — 35 %, поперечно-ободочной кишки — 30 %, почек — 28 %, желудка — 20,8 %, пищевода — 20 %, матки (хориокарцинома) — 16 %, при меланоме кожи — 7,14 %. Возможно также метастазирование в печень и злокачественных опухолей другой локализации (рака щитовидной железы, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки, надпочечника, яичка, предстательной железы, костей, нейробластомы надпочечника и др.).

По данным А.П. Баженовой с соавт. (1985), частота метастазов в печень у умерших от рака молочной железы составила 62,5 %. В то же время, по данным А.И. Хазанова (1995), опухоли желчного пузыря метастазируют в печень в 75 % случаев, поджелудочной железы — в 70 %, толстой кишки, молочной железы, яичников — в 50 %, желудка и легких — в 40 % случаев.

Таким образом, по литературным данным, среди умерших от рака различной локализации у 50–70 % больных обнаруживаются отдаленные метастазы в печени. Чаще всего в печень метастазируют опухоли желудочно-кишечного тракта, затем опухоли молочной железы, преобладают аденокарциномы различных степеней зрелости.

У детей метастатические опухоли печени встречаются в 10 раз чаще, чем первичные. Наиболее часто в печень дают метастазы нефробластома,

нейробластома и тератобластома, а также системные поражения печени — лимфогранулематоз, ретикулосаркома и лейкоз (В.Г. Акоюн, 1982).

Метастазирование рака внутри самой печени происходит в основном по кровеносной системе и лимфатическим путем. Чрезвычайная предрасположенность печени к распространению в ней метастазов объясняется исключительно богатым двойным кровоснабжением органа. Опухолевые клетки, внедряясь в сосуд, образуют внутрисосудистые тромбы. Через печеночные вены уносимые кровью группы клеток дают множество отдаленных метастазов.

Отмечено также, что первичная опухоль часто может оказаться незначительных размеров, а метастазы в печени будут превышать ее в несколько раз.

По данным А.А. Клименкова с соавт. (1980), множественные метастазы в печени (19,5 %) сочетаются с метастазами в других органах и системах. Последние нередко отмечаются при раке билиопанкреатодуоденальной зоны и желудка. Солитарные метастазы в печени составляют 4,8–8,5 %. Причем наиболее часто они наблюдаются у больных, оперированных по поводу рака ободочной и прямой кишки.

Метастазы в печени имеют ряд особенностей: они локализуются не только в самой печеночной ткани, но и в просвете лимфатических и аортальных сосудов, а также в глиссоновой капсуле.

Непосредственное врастание раковых опухолей в печень извне может сочетаться с воспалительным процессом, а не только с опухолевой инфильтрацией. Отмечено также, что при поражении карциномой тонкого кишечника печень довольно быстро поражается метастазами опухоли. Клинические наблюдения подтверждают, что метастазы могут развиваться в различные сроки по отношению к первичным поражениям. Метастазы в печени иногда могут выявляться раньше, чем первичный очаг поражения.

Чаще всего метастазы проявляются вскоре после развития первичной опухоли. Однако известны случаи появления метастазов в печени спустя многие годы после обнаружения и извлечения первичной опухоли (В.П. Ахметов, 1984; А.А. Пономарев с соавт., 2000, и др.).

По данным Ю.И. Патютко (2005), наиболее часто в печени определялись солитарные метастазы — 61,6 %, на втором месте единичные метастазы — 24,2 %, на третьем — множественные — 14,1 %.

Метастазы, выявленные до удаления первичной опухоли или в течение первых 3 месяцев после этого, расценивались как синхронные. Метастазы в печень носили синхронный характер у 45 % и метакронный — у 55 % больных.

Первое место по частоте заняли метастазы до 3 см в диаметре — 33,75 %, на втором месте — до 10 см — 31,25 %, далее следуют метастазы до 6 см — 23,75 %, затем более 16 см — 7,5 %, и наконец, до 15 см —

3,75 %. Минимальный размер метастатического узла составил 0,2 см, максимальный — 28 см. Средний размер метастазов у исследуемых больных составил  $6,74 \pm 4,5$  см.

По материалам И.Г. Комарова с соавт. (2002), поражение печени зарегистрировано в 20 % случаев изолированного поражения органов и тканей (метастазы без выявленного первичного очага).

При распределении метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага по гистологическому строению (A.G. Maiche, 1993) установлено, что аденокарцинома составила 34 %, недифференцированный рак — 28 %, плоскоклеточный рак — 31 %, меланома — 4 %. В результате комплексного клинического обследования (R.J. Leonard, J.S. Nystrom, 1993) первичный опухолевый очаг был найден в легких в 18 % случаев, в поджелудочной железе — в 20 %, в печени — в 11 %, в толстой кишке — в 10 %, в желудке — в 8 %, в почках — в 6 % случаев.

### **2.3. Классификации новообразований печени**

Согласно *клинико-анатомической классификации* ПРП выделяются следующие макроскопические формы роста:

1. Узловая форма:
  - а) уницентрический рост;
  - б) мультицентрический рост.
2. Массивная форма:
  - а) одиночный узел;
  - а) с сателлитами;
  - в) полостная форма.
3. Диффузная форма.
4. Цирроз-рак.

Наиболее часто встречается узловая (гепатомегалитическая) форма — 52,3–84,3 %. Опухоль исходит из собственно печеночных клеток. При этой форме происходит обсеменение печени множественными узлами белесовато-желтого цвета различных размеров. На поверхности печени узлы имеют вид пупкообразных втяжений («раковые пупки»).

Массивная (метастатическая) форма выявляется в 10,1–43,7 % случаев первичного рака печени и имеет вид крупного солитарного узла, занимая какую-то часть печени (сегмент или долю). Имеет белесовато-серый или желто-серый цвет. При холангиоцеллюлярном раке — зеленоватый цвет от

подкрашивания желчью. Вокруг узла нередко наблюдаются внутripеченочные метастазы.

Диффузный рак и цирроз-рак встречаются редко, составляя 3,9–19,6 %. Выявляются рассеянные по всей паренхиме органа мелкие сливающиеся между собой опухолевые узелки различных размеров. Рак растет инфильтративно, без больших узлов. Печень внешне не отличается от цирротической печени.

Цвет ткани опухоли зависит от секреции желчи, участков кровоизлияний, некроза и может изменяться от серовато-белого до зеленовато-коричневого.

Опухоли печени (злокачественные и доброкачественные) исходят из гепатоцитов, эпителия желчных протоков и мезенхимальной ткани.

Гистологическая классификация ВОЗ (Дж.Б. Гибсон, Л.Г. Собин, Женева, 1983) предлагает следующее разделение опухолей печени на группы:

#### **I. Эпителиальные опухоли.**

##### *A. Доброкачественные.*

1. Печеночноклеточная аденома (гепатоцеллюлярная аденома).
2. Аденома внутripеченочных желчных протоков.
3. Цистаденома внутripеченочных желчных протоков.

##### *B. Злокачественные.*

1. Гепатоцеллюлярный рак (печеночноклеточный рак).
2. Холангиокарцинома (рак внутripеченочных желчных протоков).
3. Цистаденокарцинома желчных протоков.
4. Смешанный гепатохолангиоцеллюлярный рак.
5. Гепатобластома.
6. Недифференцированный рак.

#### **II. Неэпителиальные опухоли.**

##### *A. Гемангиома.*

##### *B. Инфантильная гемангиоэндотелиома.*

##### *B. Гемангиосаркома.*

##### *Г. Эмбриональная саркома.*

##### *Д. Другие.*

#### **III. Различные другие типы опухолей.**

##### *A. Тератома.*

##### *B. Карциносаркома.*

##### *B. Другие.*

#### **IV. Неклассифицируемые опухоли.**

## **V. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей.**

## **VI. Метастатические опухоли.**

## **VII. Аномалии эпителия.**

*А. Дисплазия печеночных клеток.*

*Б. Аномалии желчного протока.*

## **VIII. Опухолеподобные процессы.**

*А. Гамартомы.*

1. Мезенхимальная гамартома.

2. Билиарная гамартома (микрогамартома, комплекс вон Мейенбурга).

*Б. Врожденные билиарные кисты.*

*В. Очаговая узловатая гиперплазия.*

*Г. Компенсаторная долевая гиперплазия.*

*Д. Пурпурная печень.*

*Е. Гетеротопия.*

*Ж. Другие.*

Следует отметить, что понятие «опухолеподобный» применяется для обозначения процессов, которые клинически или морфологически сходны с опухолями, но в биологическом плане не имеют черт, присущих новообразованиям. Опухолеподобные процессы включены в настоящую классификацию вследствие важности проведения дифференциальной диагностики между упомянутыми процессами и опухолями и отсутствия в некоторых случаях четкой границы между новообразованиями и заболеваниями неопухолевой природы.

Более поздняя *гистологическая классификация ВОЗ (С.М. Leevy et al., 1994)* предусматривает злокачественные опухоли печени:

1. Эпителиальные:

— гепатоцеллюлярная карцинома;

— холангиокарцинома;

— цистаденокарцинома желчных протоков;

— смешанная гепатоцеллюлярная и холангиоцеллюлярная карцинома;

— гепатобластома;

— недифференцированная карцинома.

2. Неэпителиальные опухоли:

— ангиосаркома;

— недифференцированная саркома (эмбриональная саркома);

— рабдомиосаркома;

— другие.

3. Смешанные опухоли:

- карциносаркома;
- саркома Капоши;
- рабдоидная опухоль;
- другие.

4. Неклассифицируемые опухоли.

5. Гемопозитические и лимфоидные опухоли.

6. Метастатические опухоли.

Морфологически первичный рак печени может развиваться из печеночных клеток и эпителия желчных протоков. В связи с этим различают:

1. ПРП из аденомы или собственно печеночных клеток — гепатоцеллюлярный рак. Для этих форм рака характерно распространение по системе воротной вены, печеночным венам, печеночной артерии, а также через малый круг кровообращения.

2. ПРП, возникающий из эпителия внутривенных желчных ходов — холангиоцеллюлярный рак, который составляет 5–25 %. Эта форма первичного рака печени представляет собой уницентрический очаг, достигающий больших размеров. Этот вид рака чаще наблюдается у женщин. Для холангиоцеллюлярного рака характерен лимфогенный путь метастазирования.

3. В случаях когда в структуре опухоли обнаруживают признаки, характерные для гепато- и холангиоцеллюлярного рака, говорят о смешанных формах первичного рака печени.

4. Если опухолевые клетки мало дифференцированы и решить вопрос о природе опухоли не представляется возможным, то такие раки относят к низкодифференцированным.

В печени также могут встречаться опухоли, имеющие строение карцином, опухолей надпочечников, хорионэпителиомы.

Гепатоцеллюлярный рак часто сочетается с циррозом печени. Характерной для гепатоцеллюлярного рака является степень дифференцировки клеток опухоли. К. Лапиш и В. Серов (1989) различают 4 степени дифференцировки:

1-я степень — клетки опухоли высокодифференцированы и напоминают нормальные гепатоциты.

2-я степень (умеренно дифференцированный гепатоцеллюлярный рак) — ядра опухолевых клеток более крупные и гиперхромные по сравнению с нормальными гепатоцитами, цитоплазма часто содержит гликоген и желчные пигменты. Клетки опухоли часто формируют трубочки и ацинусы.

3-я степень подразумевает еще более крупные клетки, с более ярко выраженной гиперхромией, ядерно-цитоплазматическое отношение увеличивается, цитоплазма менее ацидофильна. Трабекулярный рост опухолевых клеток нарушен, клетки часто расположены изолированно.

4-я степень (недифференцированный гепатоцеллюлярный рак) — опухолевые клетки с большими ядрами, цитоплазма имеет базофильную окраску, опухолевые клетки никогда не образуют трабекул.

У больных с высокодифференцированными опухолевыми клетками прогноз, как правило, лучше. Однако некоторые авторы (Т. Haratake et al., 1988; Т. Takashi et al., 1991) считают, что степень дифференцировки опухоли не оказывает влияния на продолжительность жизни больных ПРП.

Из злокачественных новообразований неэпителиального генеза в печени обнаруживаются саркомы. Последние возникают из эндотелия и перителия сосудов. Рост и распространение сарком в печени и за ее пределы такие же, как и при раке. Опухоль наблюдается у лиц молодого возраста.

Среди множества клинических классификаций ПРП наиболее удачной является *классификация В.С. Шапкина (1970)*. Согласно этой классификации, ПРП может протекать в виде типичного рака (гепатомегалическая форма), рака-цирроза, осложненного рака, маскированного или метастатического рака и бессимптомного, скрыто протекающего. Чаще наблюдается сочетание проявлений различных форм ПРП с преобладанием симптоматики одной из его разновидностей.

В СНГ наиболее часто для практической работы применялась классификация В.С. Шапкина (1970), которую мы приводим в сокращенном виде.

#### **А. Первичные**

##### **I. Рак печени:**

1. Гепатоцеллюлярный рак.
2. Холангиоцеллюлярный рак.
3. Злокачественная гепатохолангиома — рак смешанного строения.

II. Злокачественные опухоли печени, не содержащие специфических печеночных элементов:

1. Саркома печени.
2. Злокачественная гемангиоэндотелиома (ангиосаркома).
3. Гипернефрома печени (первичная).
4. Хорионэпителиома.
5. Меланома (первичная).
6. Смешанные опухоли (тератомы) и опухоли неясного гистогенеза.

## **Б. Вторичные, или метастатические.**

1. Рак.
2. Саркома.
3. Меланома.

Однако различные попытки клинических классификаций опухолей печени не нашли практического применения.

В 1985 г. К. Okuda предложил систему стадий, состоящую из 4 прогностических факторов: асцит, размер опухоли больше или меньше чем 50 % размера печени; уровень альбумина в сыворотке ниже 30 г/л и уровень билирубина выше 30 мкмоль/л.

*Классификация гепатоцеллюлярного рака по К. Okuda:*

I стадия — указанные признаки отсутствуют;

II стадия — не более двух признаков;

III стадия — имеются все признаки.

В настоящее время все большее признание получает Международная классификация опухолей печени по системе TNM пятого пересмотра (1997), где T — распространение первичной опухоли; N — состояние регионарных лимфатических узлов; M — наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

*Клинико-анатомическая классификация ПРП по TNM (5-я редакция, 1997) (рис. 13–23).*

### **Критерий T:**

T<sub>1</sub> — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов;

T<sub>2</sub> — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли до 2 см без инвазии сосудов, ограниченные одной долей, или солитарная опухоль более 2 см без инвазии сосудов;

T<sub>3</sub> — солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, или множественные опухоли не более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, ограниченные одной долей, или ограниченные одной долей множественные опухоли, любая из которых более 2 см с инвазией сосудов или без таковой;

T<sub>4</sub> — множественные опухоли в обеих долях или опухоль, поражающая основную ветвь портальной или печеночной вены. Прорастание висцеральной брюшины.

### **Критерий N:**

N<sub>0</sub> — лимфоузлы ворот печени и гепатодуоденальной связки не поражены;

N<sub>1</sub> — имеется поражение метастазами лимфоузлов ворот печени или гепатодуоденальной связки (при патологоанатомическом исследовании материала лимфаденэктомии (pN) должно быть исследовано не менее 3 лимфоузлов).



### Критерий М:

$M_0$  — нет данных о наличии отдаленных метастазов;

$M_1$  — наличие отдаленных метастазов.

### Группировка по стадиям

Стадия I	$T_1$	$N_0$	$M_0$
Стадия II	$T_2$	$N_0$	$M_0$
Стадия IIIA	$T_3$	$N_0$	$M_0$
Стадия IIIB	$T_{1-3}$	$N_1$	$M_0$
Стадия IVA	$T_4$	$N_{0-1}$	$M_0$
Стадия IVB	$T_{1-4}$	$N_{0-1}$	$M_1$

Для оценки критериев T, N и M применяются следующие методы:

T-критерий — физикальный осмотр, визуализация и/или хирургическая ревизия.

N-критерий — физикальный осмотр, визуализация и/или хирургическая ревизия.

M-критерий — физикальный осмотр, визуализация и/или хирургическая ревизия.

Отличие двух систем стадирования TNM и Okuda состоит в том, что раньше основным фактором считали макроскопическое вовлечение печени в функциональный статус неопухолевой ткани, а затем — распространенность опухолевого процесса по организму на момент постановки клинического диагноза (сTNM) или патологического исследования (pTNM). Стадирование, предложенное Okuda, более полезно при планировании хирургического лечения, тогда как TNM более важна в определении однородных групп больных для проведения лечения.

Частота IV стадии по классификации TNM колеблется от 43 % (H. Shijo et al., 1991) до 79,3 % (S.T. Fan, S. Wong, 1994). По данным Международного противоракового союза (2001), в странах, где проводится активная скрининговая программа (Китай и Япония), выявляются ранние стадии гепатоцеллюлярного рака и повышается резектабельность.

**Примечание:** хотя наличие цирроза является важным прогностическим фактором, он не влияет на классификацию TNM, имеющую независимые прогностические вариации.

*Классификация Американского объединенного комитета по раку (AJCC) 1992 г.* применима только к первичному раку печени и холангиоцеллюлярной карциноме печени (при этом должно быть гистологическое подтверждение заболевания).

### Анатомические области.

1. Печень (155.0).
2. Внутривенеченные желчные протоки (155.1).

### Регионарные лимфоузлы.

Регионарными являются лимфоузлы ворот печени (включая гепатодуоденальную связку).

T<sub>x</sub> — первичная опухоль недоступна оценке.

T<sub>0</sub> — нет признаков первичной опухоли.

T<sub>1</sub> — солитарная опухоль ≤ 2 см без инвазии сосудов.

T<sub>2</sub> — солитарная опухоль ≤ 2 см с инвазией сосудов, или мультицентричная в одной доле ≤ 2 см без инвазии сосудов, или солитарная > 2 см без инвазии сосудов.

T<sub>3</sub> — солитарная опухоль > 2 см с инвазией сосудов, или мультицентричная в одной доле ≤ 2 см с сосудистой инвазией, или мультицентричная в одной доле > 2 см с сосудистой инвазией или без таковой.

T<sub>4</sub> — мультицентрично в обеих долях или инвазия крупных ветвей портальной или печеночной вены.

N<sub>x</sub> — регионарные лимфоузлы недоступны оценке.

N<sub>0</sub> — нет регионарных метастазов.

N<sub>1</sub> — метастазирование в регионарные лимфоузлы.

M<sub>x</sub> — неизвестно, есть ли отдельные метастазы.

M<sub>0</sub> — метастазов нет.

M<sub>1</sub> — имеются отдельные метастазы.

### Распределение по стадиям

Стадии	I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	III	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	III	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	IVA	T <sub>4</sub>		M <sub>0</sub>
	IVB	Любое T	Любое N	M <sub>1</sub> /наличие отдаленных метастазов

### Классификации метастатического поражения печени

#### 1. Классификация mTNM для колоректальных метастазов

mT<sub>1</sub> — солитарный ≤ 2 см.

mT<sub>2</sub> — солитарный > 2 см, множественный унилобарный ≤ 2 см.

mT<sub>3</sub> — множественные > 2 см, унилобарный.

$mT_4$  — солитарный или множественный, билобарный, инвазия главных ветвей воротной и печеночных вен.

$N_1$  — метастазы в абдоминальных лимфоузлах.

$M_1$  — внепеченочные метастазы или прямая инвазия в окружающие органы.

### Распределение по стадиям

Стадии	I	$mT_1$	$N_0$	$M_0$
	II	$mT_2$	$N_0$	$M_0$
	III	$mT_3$	$N_0$	$M_0$
	IVA	$mT_4$	$N_0$	$M_0$
	IVB	Любое $mT$	$N_1, N_0, N_1$	$M_0$

## 2. Классификация метастазов в печени по L. Gennary с соавт. (1982, 1984)

$H$  (объем опухоли):

$H_1$  — менее 25 % печени;

$H_2$  — 25–50 %;

$H_3$  — более 50 % печени.

$S$  — одиночный узел,  $m$  — множественные узлы,  $b$  — билобарное поражение,  $I$  — инфильтрация соседних органов и тканей,  $f$  — нарушение функции печени,  $A$  — небольшое внепеченочное поражение,  $B$  — значительное внепеченочное распространение рака.

I стадия —  $H_1s$  (5-летняя выживаемость после резекции печени — 20–42 %);

II стадия —  $H_2s, H_1m, b$  (средняя выживаемость после резекции — 10–14 мес., рецидив возникает у большинства больных);

III стадия —  $H_2m, b$  или  $H_3s, m, b, I$  (прогноз после резекции плохой из-за развития рецидива в печени у 100 % оперированных);

IV стадия — то же, что и при III стадии, +  $A$  или  $B$  (неоперабельные больные, хотя при  $A$  прогноз несколько лучше).

### Рак общего печеночного протока (опухоль Клатскина)

Типы роста опухоли:

1. Нодулярный.

2. Инфильтративный (склерозирующий) — худший результат.

3. Папиллярная карцинома (в 10 % случаев отмечается мультифокальный рост).

Классификация по расположению опухоли (по Bismuth — Corlette):

Тип I — опухоль общего печеночного протока без инфильтрации бифуркации.

- Тип II — переход на конглоэнс.
- Тип IIIa — преимущественная инвазия правого печеночного протока.
- Тип IIIb — преимущественная инвазия левого печеночного протока.
- Тип IV — опухоль растет вдоль обоих печеночных протоков.

### TNM-классификация опухолей внепеченочных желчных протоков

Регионарными лимфоузлами (рис. 13) являются узлы пузырного протока, перихоледохеальные, ворот печени, перипанкреатические (только головка), перидуоденальные, перипортальные, чревные и верхние мезентериальные.

T<sub>x</sub> — распространенность опухоли неизвестна.

T<sub>0</sub> — опухоль не определяется.

T<sub>is</sub> — опухоль в пределах слизистой.

T<sub>1</sub> — опухоль прорастает слизистую и мышечный слой.

T<sub>1a</sub> — опухоль прорастает слизистую.

T<sub>1b</sub> — опухоль прорастает мышечный слой.

T<sub>2</sub> — опухоль прорастает предмышечную соединительную ткань.

T<sub>3</sub> — опухоль прорастает прилегающие структуры (печень, поджелудочная железа, желчный пузырь, ободочная кишка, желудок).

N<sub>x</sub> — информации о вовлечении лимфоузлов нет.

N<sub>0</sub> — метастазы в лимфоузлах отсутствуют.

N<sub>1</sub> — метастазы в регионарные лимфоузлы.

N<sub>1a</sub> — метастазы в лимфоузлы пузырного протока, перихоледохеальные и/или ворот печени (включая гепатодуоденальную связку).

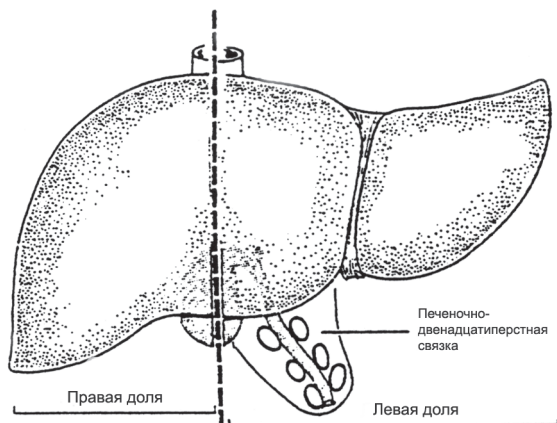
N<sub>1b</sub> — метастазы в перипанкреатические (только головка), перидуоденальные, перипортальные, чревные и/или верхнемезентериальные лимфоузлы.

M<sub>0</sub> — отдаленные метастазы отсутствуют.

M<sub>1</sub> — наличие отдаленных метастазов.

#### Распределение по стадиям

<b>Стадии</b>	0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	III	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
		T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	IVA	T <sub>3</sub>	Любое N	M <sub>0</sub>
IVB	Любое T	Любое N	M <sub>1</sub>	



**Рисунок 13**

## **TNM — клиническая классификация**

### **T — первичная опухоль**

$T_x$  — недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

$T_0$  — первичная опухоль не определяется.

$T_1$  — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов (рис. 14).

$T_2$  — солитарная опухоль до 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов (рис. 15а), или множественные опухоли до 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов, ограниченные одной долей (рис. 15б), или солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении без инвазии сосудов (рис. 16).

$T_3$  — солитарная опухоль более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов (рис. 17а), или множественные опухоли не более 2 см в наибольшем измерении с инвазией сосудов, ограниченные одной долей (рис. 17б), или ограниченные одной долей множественные опухоли, каждая из которых имеет более 2 см в наибольшем измерении, с инвазией сосудов или без нее (рис. 18, 19).

$T_4$  — множественные опухоли в обеих долях (рис. 20), и/или опухоль, поражающая основную ветвь портальной или печеночной вен (рис. 21), и/или опухоль с распространением на прилежащие органы (кроме желчного пузыря), и/или опухоль с прорастанием висцеральной брюшины (рис. 22).

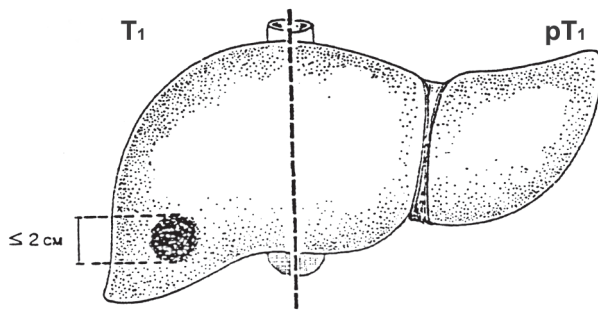


Рисунок 14

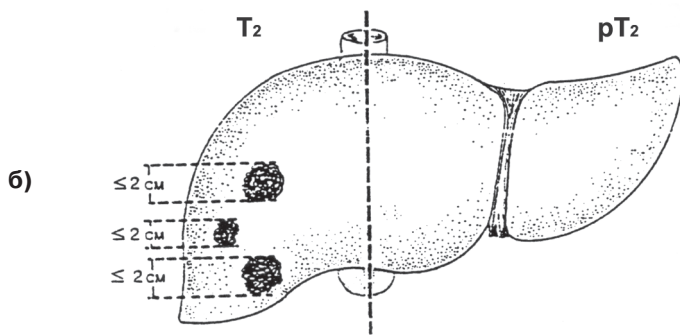
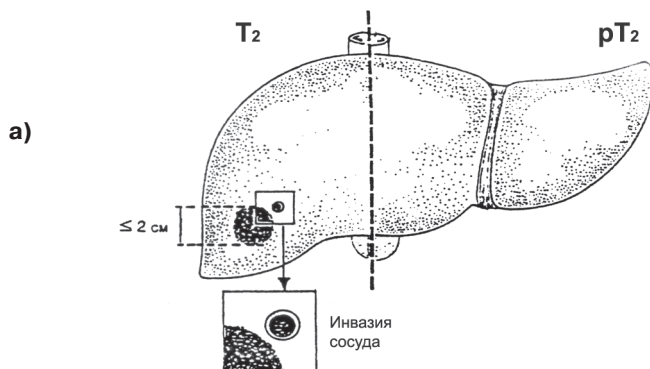


Рисунок 15

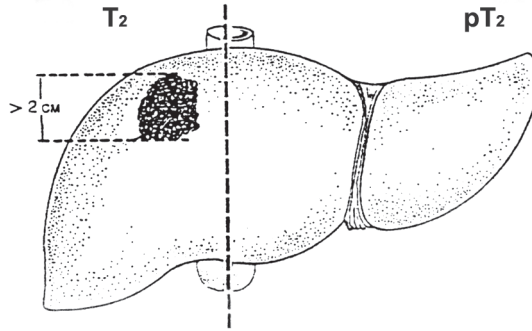


Рисунок 16

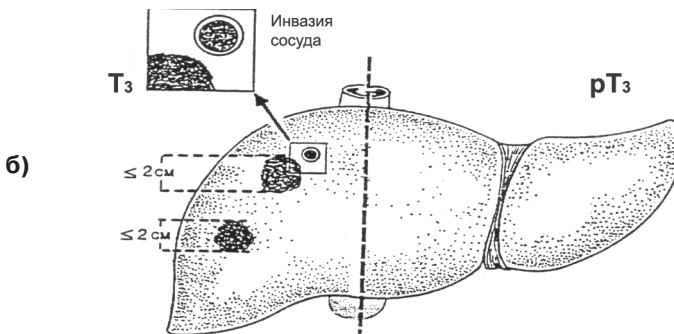
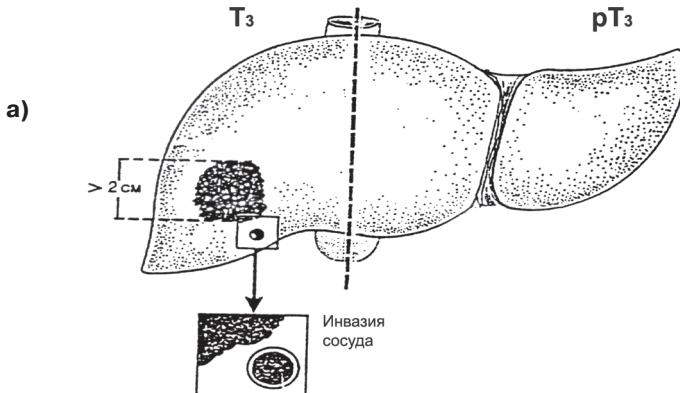


Рисунок 17

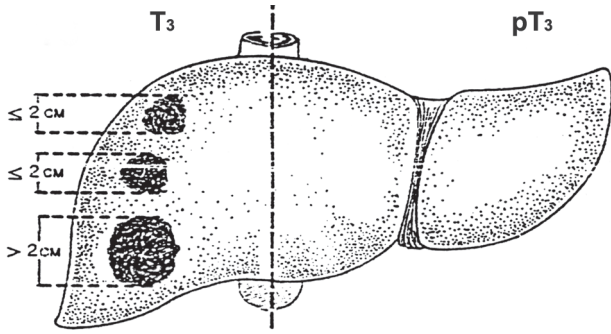


Рисунок 18

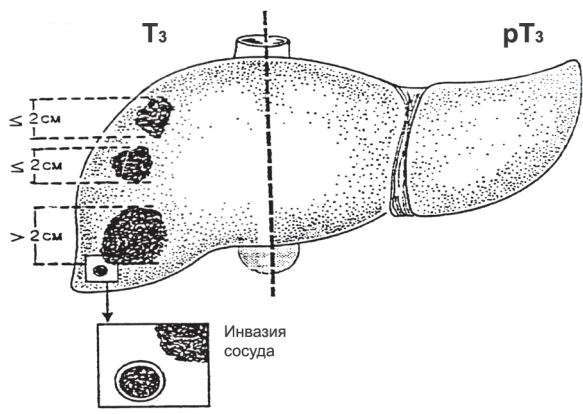


Рисунок 19

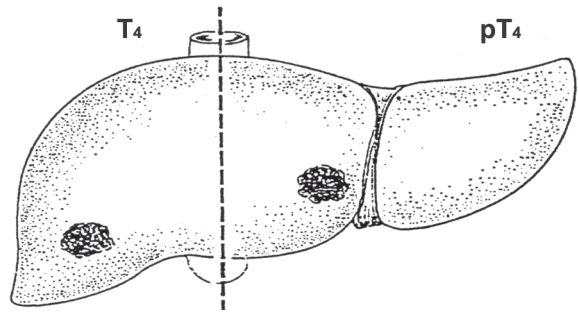


Рисунок 20



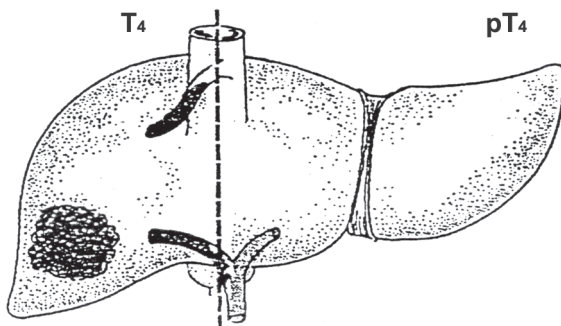


Рисунок 21

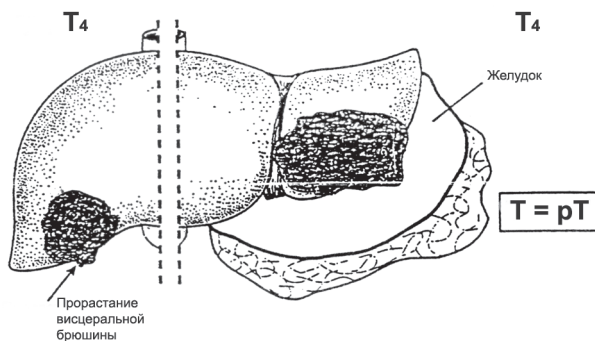


Рисунок 22

**N — регионарные лимфатические узлы**

$N_x$  — недостаточно данных для оценки регионарных лимфоузлов.

$N_0$  — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

$N_1$  — имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах (рис. 23).

**M — отдаленные метастазы**

$M_x$  — недостаточно данных для определения отдаленных метастазов.

$M_0$  — нет признаков отдаленных метастазов.

$M_1$  — имеются отдаленные метастазы.

**pTNM — патологическая классификация**

pT-, pN-, pM-критерии соответствуют T-, N-, M-критериям.

$pN_0$  — гистологическое исследование макропрепарата регионарной лимфаденэктомии обычно включает 3 и более лимфатических узла.

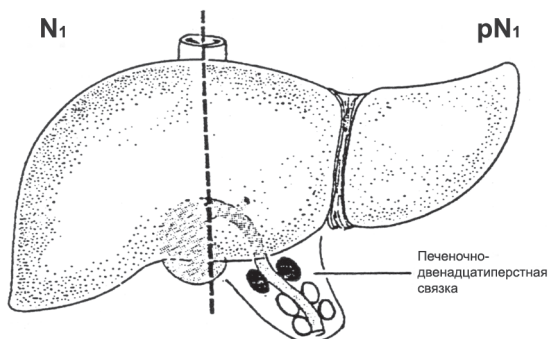


Рисунок 23

### G — гистологическая градация

$G_x$  — степень дифференцировки не установлена.

$G_1$  — высокая степень дифференцировки.

$G_2$  — средняя степень дифференцировки.

$G_3$  — низкая степень дифференцировки.

$G_4$  — недифференцированный рак.

Степени поражения печени метастазами обозначаются следующим образом:

$MH$  — внутripеченочные метастазы (определяются с помощью специальных методов исследования или после лапаротомии с патоморфологической верификацией).

$MH_0$  — внутripеченочные метастазы отсутствуют.

$MH_1$  — единичные внутripеченочные метастазы в пределах анатомической половины печени.

$MH_2$  — множественные внутripеченочные метастазы в пределах анатомической половины печени.

$MH_3$  — множественные внутripеченочные метастазы в обеих половинах печени.

Классификация может быть дополнена также обозначениями, уточняющими мишень метастазирования: PVL — легкие; OSS — кости; BRA — головной мозг; HEP — печень; MAR — костный мозг; LYM — лимфоузлы

и др.;  $M_x$  — определить наличие или отсутствие отдаленных метастазов не представляется возможным.

**Дополнительные обозначения:**

$C_1$  — данные только клинического обследования;

$C_2$  — применялись специальные диагностические процедуры;

$C_3$  — данные только пробного хирургического вмешательства;

$C_4$  — данные, полученные после радикальной операции и исследования операционного препарата;

$C_5$  — данные аутопсии.

Установление гистогенеза опухолей печени, классифицирование по TNM, также как определение макроскопической формы и стадии опухолевого роста, имеет важное значение для выбора метода лечения и прогноза заболевания.