

Компьютерно-томографические характеристики гемодинамики в узлах гепатоцеллюлярной карциномы зависят от степени гистологической дифференцировки

У.Н. Туманова¹, Н.И. Яшина¹, Е.А. Дубова², Г.Г. Кармазановский¹, А.И. Щеголев²

¹ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Computer-tomography features of hemodynamics in hepatocellular carcinoma foci depend on the stage of histological differentiation

U.N. Tumanova¹, N.I. Yashina¹, Ye.A. Dubova², G.G. Karmazanovsky¹, A.I. Schegolev²

¹ Vishnevsky institute of surgery of the Russian academy of medical sciences, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² Federal government-financed institution «Kulakov Federal Center on Obstetrics, Gynecology and Perinatology» Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Определение компьютерно-томографических (КТ) денситометрических характеристик гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) разной степени гистологической дифференцировки и корреляций в оценке степени васкуляризации при КТ и морфологическом исследовании.

Материал и методы. Работа основана на клинико-морфологических сопоставлениях, выполненных у 19 больных (12 мужчин и 7 женщин в возрасте 18–72 лет), страдающих ГЦР без сопутствующего цирроза печени. На дооперационном этапе всем больным проводилась спиральная КТ с болюсным контрастным усилением (по четырем фазам исследования), на основании которой рассчитывали значения артериального и венозного КТ-приростов плотности образования, а также КТ-показатель степени васкуляризации. Морфометрический анализ кровеносных сосудов в ткани ГЦР проводили на иммуногистохимических препаратах, окрашенных CD34 и CD105.

Результаты. По данным КТ и результатам иммуногистохимических исследований наиболее васку-

Aim of investigation. To define computer-tomography (CT) densitometry features of *hepatocellular carcinoma* (HCC) at different stages of histological differentiation and to correlate CT vascularisation degree to morphological features.

Material and methods. The study was based on the clinical and morphological data of 19 patients (12 men and 7 women, aged 18–72 years), with *hepatocellular carcinoma* (HCC) without coexistent liver cirrhosis. At a preoperative stage all patients underwent helical CT with bolus contrast enhancement (four phases study), with estimation of arterial and venous density gain of the lesion and CT-vascularization index. The morphometric analysis of HCC blood vessels was carried out in immunohistochemical specimens stained for CD34 and CD105.

Results. According to CT and immunohistochemistry data highly differentiated carcinomas were the most vascularized (hypervascular), while poorly differentiated HCC were the least vascularized. Hemodynamic functionality in moderately-differentiated tumor nodes was significantly higher as compared to well differentiated

Туманова Ульяна Николаевна — младший научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского». Контактная информация: u. n.tumanova@gmail.com; 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Tumanova Ulyana N. — junior research associate, department of radiological methods of diagnostics and treatment, Vishnevsky institute of surgery. Contact information: u.n.tumanova@gmail.com; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27

ляризованным (гиперваскулярным) является высокодифференцированный, а наименее васкуляризованным — низкодифференцированный ГЦР. Гемодинамическая функциональность в узлах умереннодифференцированной опухоли значительно выше по сравнению с высокодифференцированной. Низкодифференцированный вариант характеризуется снижением как общего числа сосудов, так и количества новообразованных сосудов, что лежит в основе перехода клеток на анаэробный путь функционирования.

Заключение. Снижение гистологической дифференцировки и соответственно повышение степени злокачественности новообразования сочетается с уменьшением суммарной площади артериальных сосудов. Компьютерно-томографические показатели следует использовать в качестве дополнительных критериев степени злокачественности карциномы, а также для оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: васкуляризация, гемодинамика, гепатоцеллюлярный рак, компьютерная томография, степень дифференцировки.

tumor. The poorly differentiated tumor was characterized by decrease in both total number of blood vessels, and the quantity of neovasculatures that underlies transition of cells to anaerobic way of metabolism.

Conclusion. Decrease in histological differentiation grade and concomitant gain of malignant potential of neoplasm is associated to reduction of the total area of arterial blood vessels. Computer - tomography scores should be applied as additional criteria of the tumor malignant potential and for estimation of treatment efficacy as well.

Key words: vascularisation, hemodynamics, hepatocellular carcinoma, computer tomography, degree of differentiation.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — наиболее частое первичное злокачественное новообразование печени, развивающееся как правило, на фоне цирроза [1]. К сожалению, единственно эффективным методом терапии является только ранняя трансплантация печени, поскольку средняя продолжительность жизни больных после выявления ГЦР составляет в среднем 6–9 мес [2]. Прогноз заболевания и выбор тактики лечения в основном зависят также от размеров первичной опухоли и распространенности метастазов [3, 4]. При этом рост первичного узла и способность к метастазированию определяются степенью дифференцировки клеток и васкуляризацией опухоли [5].

Ведущими методами неинвазивной диагностики и соответственно определения последующей терапии и прогноза ГЦР считаются лучевые методы исследования [2, 6]. Выполнение динамической *мультиспиральной компьютерной томографии* (МСКТ) позволяет получить больше информации об особенностях васкуляризации опухолевого узла по сравнению с обычными методами, а также облегчает дифференциальную диагностику его морфологической принадлежности [7].

Цель настоящего исследования состояла в определении компьютерно-томографических денситометрических характеристик ГЦР разной степени гистологической дифференцировки и корреляций в оценке степени васкуляризации при КТ и морфологическом исследовании.

Материал и методы исследования

Работа основана на клинико-морфологических сопоставлениях у 19 больных (12 мужчин и 7

женщин в возрасте 18–72 лет), оперированных в Институте хирургии им. А.В. Вишневского по поводу ГЦР без сопутствующего цирроза печени.

На дооперационном этапе всем больным проводилась мультиспиральная КТ с болюсным контрастным усилением на аппаратах «Philips Brilliance 64 СТ». Инъекцию контрастного препарата выполняли двухголовчатым автоматическим иньектором «OptiVantage DH» (Mallinckrodt Inc) со скоростью 4 мл/с. Для запуска сканирования использовался программный пакет «bolus tracking» («погоня за болюсом»). Анализировались четыре фазы: *нативная* (НФ), *артериальная* (АР), *венозная* (ВФ), отсроченная. На полученных КТ-сканах определяли локализацию, размеры, границы и денситометрические показатели образования. Участки ткани опухоли, в которых не наблюдалось изменения картины после введения контрастного вещества, расценивали как области некроза и исключали из последующего анализа.

На основании полученных денситометрических показателей в разные фазы сканирования рассчитывали значения *артериального* (АП) и *венозного* (ВП) КТ-приростов плотности образования. Артериальный прирост определяли как разность КТ-плотностей опухоли в *артериальную* и *нативную* фазы. Венозный прирост рассчитывали как разность КТ-плотностей образования в *артериальную* и *венозную* фазы с учетом *коэффициента разницы концентрации прироста* (КРКП) по печеночной артерии и воротной вене. Отрицательные значения ВП свидетельствовали об отсутствии дополнительного притока крови и соответственно наличии оттока контрастного вещества из новообразования в венозную фазу. В этих случаях раз-

ницу КТ-плотностей в артериальную и венозную фазы расценивали как нулевую.

КРКП рассчитывается как отношение значений степени прироста плотности в аорте в артериальную фазу к значениям прироста плотности в воротной вене в венозную фазу. Использование КРКП позволяет математически нивелировать разницу концентраций контрастного вещества в приносящих кровеносных сосудах (аорте и воротной вене) и соответственно определить истинное значение КТ-показателя васкуляризации опухоли [8].

Компьютерно-томографический показатель степени васкуляризации образования, соответствующий сумме значений АП и ВП, отражает уровень накопления контрастного препарата, поступающего по печеночной артерии и воротной вене, а следовательно, позволяет косвенно судить об общем количестве притекающей крови. Оценка *отсроченной фазы* проводилась с целью идентификации узлов ГЦР, их структуры и включений (соединительная ткань, некроз, кровоизлияние, кальцинаты).

Полученный после резекции операционный материал подвергали комплексному макро- и микроскопическому анализу. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Степень гистологической дифференцировки определяли согласно рекомендациям ВОЗ по Международной гистологической классификации опухолей печени [9]. У 6 пациентов диагностирован *высокодифференцированный* (ВД), у 9 — *умереннодифференцированный* (УД), у 3 — *низкодифференцированный* (НД) вариант ГЦР.

Морфологическое исследование кровеносных сосудов в ткани опухоли осуществляли на гистологических препаратах путем иммуногистохимического анализа с использованием готовых к употреблению моноклональных мышинных антител к CD34 (клон QBEnd/10), кроличьих поликло-

нальных антител к CD105 и с помощью полимерной системы детекции производства «Spring Bioscience». Предварительную демаскировку антигена проводили путем кипячения образцов в растворе цитратного буфера с pH 6,0, блокирование эндогенной пероксидазы — путем обработки срезов 0,3% раствором перекиси водорода в течение 15 мин. В качестве фонового красителя применяли гематоксилин.

Морфометрический анализ препаратов выполняли при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы «AxioVision» («Carl Zeiss»). При большом увеличении микроскопа ($\times 400$) оценивали количество и площадь сечения кровеносных сосудов с последующим определением морфологического показателя васкуляризации (удельной площади сечения сосудов в поле зрения).

Для статистической обработки результатов применяли программный пакет «Statistica 6.0». Рассчитывали *среднее значение* (M), *стандартное отклонение* (SD), *ошибку среднего* (m). Взаимосвязь параметров изучали при помощи корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции. Силу связи оценивали по 3 степеням: сильная ($r \geq 0,7$), средняя ($0,3 \leq r < 0,7$), слабая ($r < 0,3$).

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении МСКТ установлено, что показатели КТ-плотности ткани опухоли зависят от степени ее гистологической дифференцировки и фазы исследования (табл. 1). Наибольшие значения средней плотности ткани новообразования в нативную фазу наблюдаются при ВД ГЦР (рис. 1). При УД и НД формах рака плотность меньше показателей при ВД варианте на 11,6 и 20,8% соответственно.

Таблица 1

Денситометрические характеристики ткани ГЦР различной степени дифференцировки на разных фазах КТ-исследования (M $\pm$ SD ед. Н)

Параметр	Форма рака		
	ВД	УД	НД
КТ-плотность в НФ	41,3 $\pm$ 9,0	36,5 $\pm$ 4,5	32,7 $\pm$ 12,4
КТ-плотность в АФ	72,3 $\pm$ 21,2	79,3 $\pm$ 20,1	65,3 $\pm$ 5,0
Прирост КТ-плотности в АФ по сравнению с НФ	31,0 $\pm$ 12,9	42,8 $\pm$ 20,0	32,7 $\pm$ 13,0
КТ-плотность в ВФ	86,8 $\pm$ 20,6	85,0 $\pm$ 11,3	62,0 $\pm$ 10,9
Прирост КТ-плотности в ВФ по сравнению с НФ	45,5 $\pm$ 13,2	48,4 $\pm$ 10,3	29,3 $\pm$ 9,2
Прирост КТ-плотности в ВФ по сравнению с АФ	15,3 $\pm$ 11,4	11,2 $\pm$ 9,8	3,3 $\pm$ 3,0
КТ-показатель кровенаполнения	46,3 $\pm$ 11,6	49,2 $\pm$ 20,1	36,0 $\pm$ 11,5
Прирост плотности в ВФ по сравнению с АФ и с учетом КРКП	48,3 $\pm$ 38,7	28,5 $\pm$ 21,7	7,8 $\pm$ 6,9
КТ-показатель васкуляризации	79,3 $\pm$ 34,1	66,5 $\pm$ 19,4	40,5 $\pm$ 9,7

НФ — нативная фаза, АФ — артериальная фаза, ВФ — венозная фаза

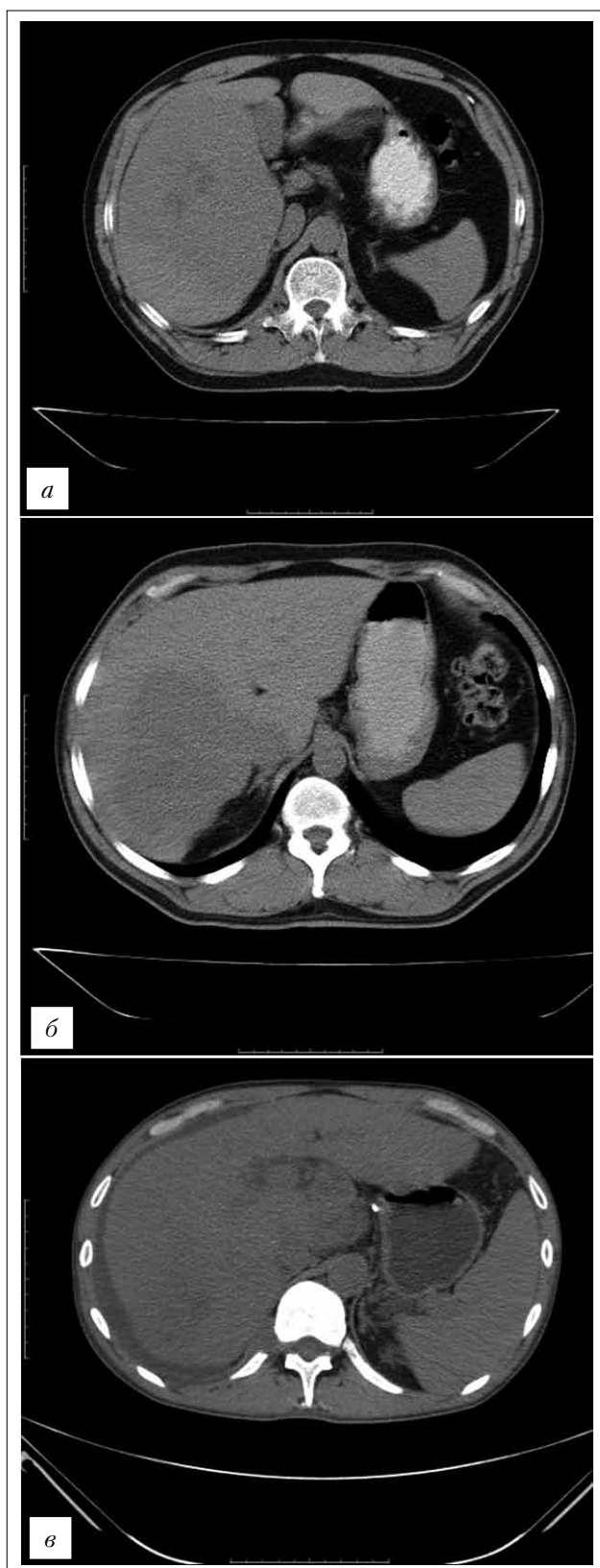


Рис. 1. Компьютерные томограммы: ВД (а), УД (б) и НД (в) варианты ГЦР в нативную фазу

В артериальную фазу МСКТ отмечается повышение плотности опухолевой ткани по сравнению с показателями нативной фазы (рис. 2). Наибольший прирост и наибольшие значения средней КТ-плотности зарегистрированы при УД, наименьшие — при НД ГЦР.

Венозная фаза исследования по сравнению с артериальной характеризуется дальнейшим увеличением КТ-плотности опухолевой ткани при ВД (на 20,1%) и УД (на 7,2%) вариантах и, напротив, незначительным снижением показателей НД рака (на 5,1%, $p > 0,05$) — рис. 3. Вследствие этого максимальные значения КТ-плотности наблюдаются при ВД, а минимальные — при НД ГЦР.

Наибольшие значения прироста КТ-плотности опухолевой ткани в артериальную фазу сканирования по сравнению с нативной фазой установлены при УД ГЦР, превышающие соответствующие показатели при ВД (на 38,1%) и НД (на 30,9%) вариантах. Уровень прироста КТ-плотности ткани в венозную фазу по сравнению с артериальной был меньше, чем в предыдущую фазу. При этом наибольшие значения венозного прироста наблюдаются при ВД ГЦР, превышающие соответствующие показатели при УД форме на 36,6%, а при НД варианте в 4,6 раза ($p < 0,05$).

В результате наибольшие значения КТ-показателя кровенаполнения ткани опухоли зарегистрированы при УД ГЦР, а наиболее низкие — при НД варианте. В свою очередь, наиболее высокие значения КТ-показателя васкуляризации, рассчитанные с учетом КРКП, установлены для ВД варианта ГЦР; УД и НД варианты имеют меньшие значения на 16,1 и 48,9% соответственно.

Данные морфологического исследования степени васкуляризации опухолевой ткани, проведенного путем морфометрии иммуногистохимических препаратов с использованием антител к CD34 и CD105, представлены в табл. 2. Наибольшее количество сосудов, экспрессирующих CD34, отмечается на препаратах ВД ГЦР. При УД и НД формах их количество в ткани на 32,5 и 45,3% соответственно меньше. Максимальные значения средней площади сечения сосудов установлены при НД ГЦР, а минимальные — при УД ГЦР. Однако наибольшие значения суммарной площади сосудов в поле зрения, так называемая степень васкуляризации, характерны для ВД рака. Минимальная степень васкуляризации наблюдается при НД форме.

При иммуногистохимической реакции с антителами к CD105 в опухолевой ткани, независимо от степени ее гистологической дифференцировки, выявляется меньшее количество кровеносных сосудов по сравнению с CD34 позитивными сосудами. Однако зависимость их от степени гистологической дифференцировки в целом аналогична. Наибольшие значения средней площади CD105 позитивных сосудов отмечаются при НД ГЦР

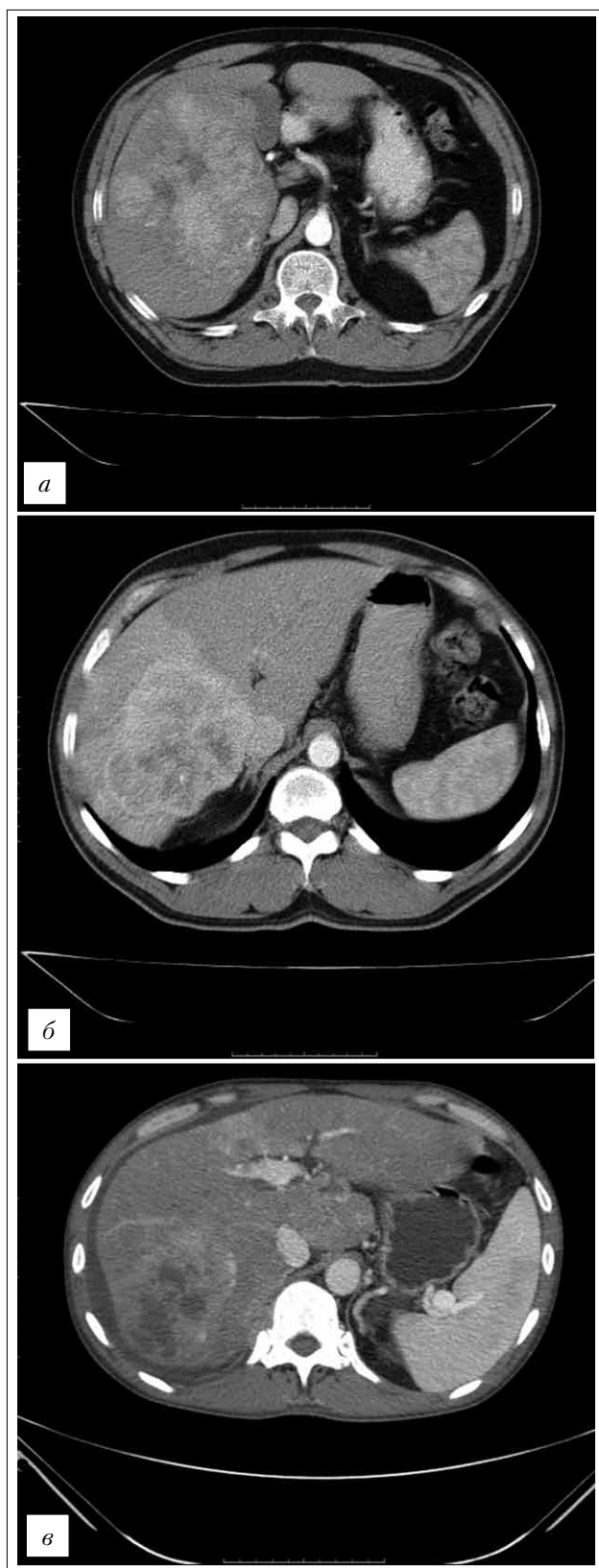


Рис. 2. Компьютерные томограммы: ВД (а), УД (б) и НД (в) варианты ГЦР в артериальную фазу

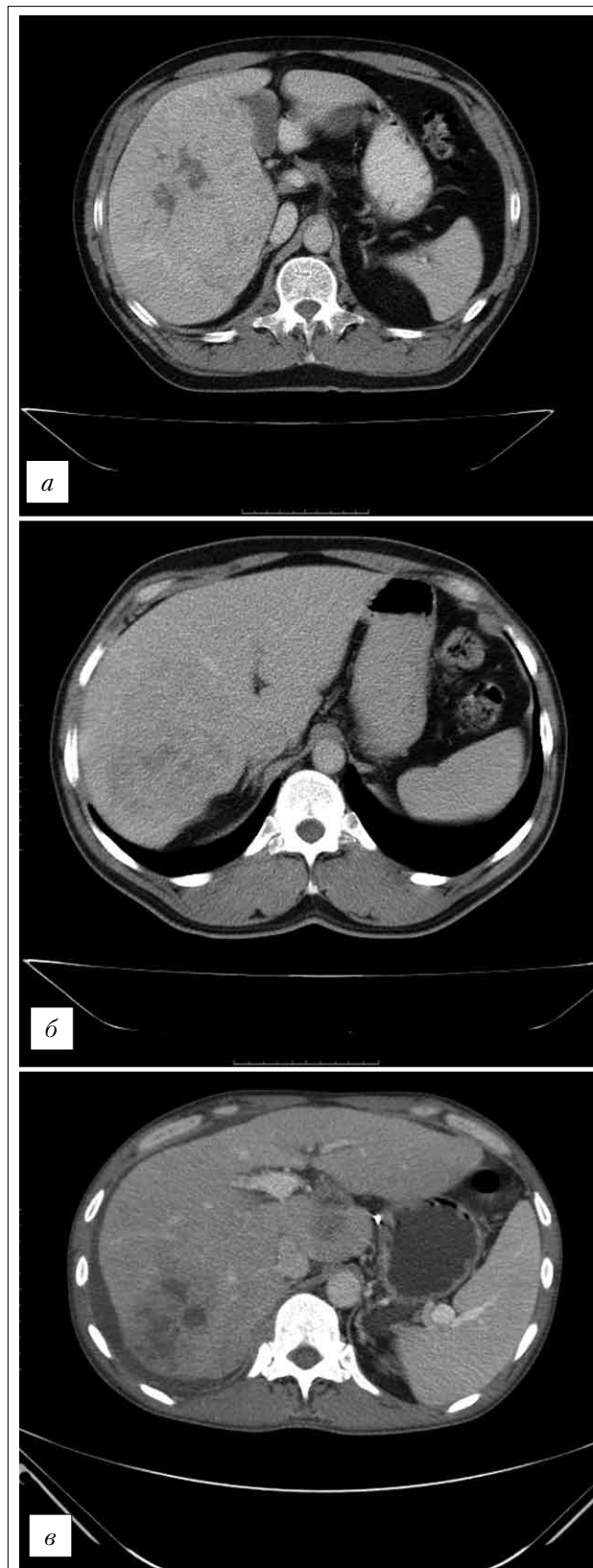


Рис. 3. Компьютерные томограммы: ВД (а), УД (б) и НД (в) варианты ГЦР в венозную фазу

Таблица 2

Морфометрические характеристики сосудов, экспрессирующих CD34 и CD105, в ткани опухоли различной степени дифференцировки ($M \pm m$)

Маркёр	ГЦР	Количество сосудов	S	S сум.
CD34	ВД	23,4±1,9	283,8±22,7	6640,9±482,3
	УД	15,8±1,2	265,4±23,2	4193,3±288,5
	НД	12,8±0,9	305,8±25,1	3914,2±282,1
CD105	ВД	14,5±1,9	232,4±19,9	3369,8±211,5
	УД	14,3±1,3	209,6±16,9	2997,3±263,6
	НД	6,1±0,5	284,5±22,2	1735,5±142,7

S — средняя площадь сечения, S сум. — удельная площадь сечения сосудов

Таблица 3

Коэффициенты корреляций морфологического показателя васкуляризации с КТ-показателями приростов и васкуляризации в ткани опухоли различной степени дифференцировки

Маркёр	ГЦР	АП	ВП	КТ ПВ
CD34	ВД	0,73	−0,36	0,30
	УД	−0,84	0,71	−0,30
	НД	0,34	−0,92	−0,20
CD105	ВД	0,33	0,03	0,53
	УД	0,83	−0,91	−0,13
	НД	−0,91	0,33	−0,99

АП — артериальный прирост, ВП — венозный прирост, КТ ПВ — компьютерно-томографический показатель васкуляризации

(превышение показателей ВД и УД вариантов рака на 22,4 и 35,7% соответственно). Суммарные значения площади просвета кровеносных сосудов в поле зрения (степень васкуляризации), установленные при ВД ГЦР, были на 12,4 и 94,2% больше соответствующих показателей УД и НД рака.

Результаты корреляционного анализа морфологического показателя васкуляризации и КТ-характеристик кровенаполнения представлены в табл. 3. Суммарная площадь сечения сосудов на гистологических препаратах ВД ГЦР с антителами к CD34 имеет положительную сильную связь только с КТ-показателем артериального прироста плотности опухолевой ткани. Площадь CD105 положительных сосудов имеет средней силы положительные связи с артериальным приростом плотности и показателями васкуляризации опухолевого узла.

В наблюдениях УД ГЦР показатель артериального прироста имеет сильную положительную корреляцию с CD34 окрашенными сосудами и сильную отрицательную — с CD105 позитивными сосудами. В то же время показатель венозного прироста, наоборот, прямо коррелирует с CD34 позитивными сосудами и обратно — с окрашенными CD105. При НД ГЦР в ткани опухоли определяются сильные отрицательные корреляции площади CD34 позитивных сосудов с КТ-параметром венозного прироста, а также площади CD105

выявленных сосудов с КТ-показателями артериального прироста и васкуляризации опухолевого узла.

Следует также добавить, что суммарная площадь сосудов, измеренная на гистологических препаратах с реакцией CD34 и CD105 и отражающая степень васкуляризации новообразования, имеет сильную положительную связь ($r=0,74$) в ткани ВД ГЦР, средней силы отрицательную связь ($r=-0,50$) в узлах УД ГЦР и практически отсутствует ($r=0,07$) в наблюдениях НД рака.

Развитие карциномы и ее прогрессирование представляет собой поэтапный процесс, характеризующийся увеличением степени тканевого и клеточного атипизма, а соответственно снижением степени дифференцировки и повышением степени злокачественности [5]. Параллельно этому изменяются и процессы внутриопухолевого ангиогенеза и гемодинамики, необходимые для прогрессирующего роста клеток и способствующие их метастазированию.

Подобные процессы характерны и для ГЦР печени, однако в отличие от других органов, имеющих только артериальное кровоснабжение, ткань печени кровоснабжается и печеночной артерией, и портальной веной. Наличие такого двойного (артериального и венозного) кровоснабжения закономерно сказывается на различных клинико-инструментальных характеристиках ткани

опухоли. Так, КТ-исследование с контрастным усилением позволяет сравнить органы, а также очаговое патологическое образование и окружающую паренхиму по степени накопления контраста в разные фазы исследования и тем самым судить о степени васкуляризации.

Наличие единственного артериального притока крови и более выраженного ангиогенеза лежит в основе повышенного поступления контрастного вещества в артериальную фазу сканирования и соответственно получения визуальной картины гипervasкулярного образования в большинстве наблюдений карцином. Вместе с тем, поскольку около 20–25% крови поступает в печень по печеночной артерии, а остальные 75–80% — через воротную вену, то максимальное накопление контрастного препарата происходит в портальную (венозную) фазу КТ-исследования. Необходимо добавить, что васкуляризация в большой мере зависит также от размеров опухоли и степени ее гистологической дифференцировки [10].

Указанные особенности строения печени и обусловили цель настоящего исследования — провести сравнительный анализ степени васкуляризации ткани ГЦР разной степени дифференцировки по данным компьютерного и морфологического исследований.

Уже в нативную фазу КТ-исследования нами установлена зависимость значений плотности опухолевой ткани от гистологической дифференцировки ГЦР. Снижение степени последней (и соответственно повышение степени злокачественности) характерно уменьшением значений плотности образования. В артериальную фазу отмечается повышение денситометрических показателей во всех новообразованиях. Наибольшие значения КТ-плотности зарегистрированы при УД ГЦР. В венозную фазу выявлено еще более выраженное повышение денситометрических показателей в наблюдениях ВД и УД ГЦР (максимальные значения КТ-плотности установлены при ВД варианте).

Подобные изменения КТ денситометрических показателей, обусловленные поступлением контрастного вещества, в определенной мере отражают особенности гемодинамики и васкуляризации ткани опухоли разной степени дифференцировки. Действительно, для предопухолевых поражений печени, в частности аденоматозной гиперплазии, характерно наличие только одного портального притока к узлу в отличие от узла карциномы, получающего кровь лишь по печеночной артерии [11]. Как было установлено [12, 13], прогрессирование ГЦР сопровождается уменьшением числа портальных трактов с одновременным образованием так называемых непарных артерий, что приводит к снижению портального притока и увеличению артериального. В последующем в ткани опухоли образуются синусоидоподобные

пространства, подвергающиеся капилляризации, что характеризует процессы неоангиогенеза.

При этом изменения внутриузловой гемодинамики, выявленные методом ангиографии, ультрасонографии (УЗИ) [14] и компьютерной томографии во время печеночной артериографии (СТНА), хорошо коррелируют со степенью гистологической дифференцировки опухоли. Показано, что повышение уровня артериальной васкуляризации сопровождается уменьшением степени гистологической дифференцировки. В этой связи УЗ-ангиография и СТНА способствуют определению степени злокачественности образования даже при отсутствии гистологических результатов [15].

Мы солидарны с вышеприведенными данными и считаем, что КТ-характеристики ГЦР могут использоваться для определения степени его дифференцировки и соответственно злокачественности. Рассчитанный нами с учетом КРКП [8] показатель васкуляризации имеет максимальные значения в наблюдениях ВД ГЦР и минимальный — при НД ГЦР. Кроме этого, значения КТ-показателя васкуляризации согласуются и с полученными нами результатами морфометрического определения выраженности васкуляризации ткани карцином.

Как известно, морфологическое изучение ангиогенеза и васкуляризации в ткани опухоли проводится путем оценки плотности микрососудов, изучения особенностей сосудистого рисунка, а также экспрессии ангиогенных факторов. В свою очередь, плотность микрососудов (microvessel density, MVD) определяется как общее их количество либо как удельная площадь их просвета на исследуемой площади ткани (в поле зрения микроскопа) [16].

В онкоморфологии рекомендованным способом является иммуногистохимическое выявление эндотелиальных клеток сосудов. Наиболее часто для оценки ангиогенеза в ткани новообразований используются антитела к CD34 и CD105. CD34 относится к панэндотелиальным маркерам, поскольку реагирует с большинством эндотелиальных клеток. CD105 (эндоглин) является гомодимерным мембранным гликопротеином, способным взаимодействовать с трансформирующим фактором роста 1 и 3 и усиливать пролиферацию эндотелиоцитов. По мнению Ф. Тапака и соавт. [17], CD105 экспрессируется в активированных эндотелиальных клетках, маркируя тем самым только участки неоангиогенеза. Так, плотность микрососудов на препаратах гепатоцеллюлярного рака с реакцией на CD105 была в 2,5 раза меньше по сравнению с таковой при окраске CD34 [18].

На полученных иммуногистохимических препаратах под малым увеличением микроскопа определяют так называемые «горячие точки (hot spot)», т. е. участки ткани с максимальной васкуляризацией (наибольшим числом сосудов), в которых

под большим увеличением и производят подсчет их количества в поле зрения [19]. Другим способом оценки степени васкуляризации является определение суммарной и удельной площади поперечного сечения кровеносных сосудов в поле зрения [20]. Использование такого параметра, отражающего количество и размеры сосудов, на наш взгляд, более целесообразно при сопоставлении морфологических характеристик опухоли с данными КТ [21].

В результате проведенного морфометрического исследования иммуногистохимических препаратов наибольшее количество кровеносных сосудов, в том числе новообразованных, и более высокие значения их суммарной площади просвета выявлены в опухолевой ткани при ВД ГЦР. При снижении степени гистологической дифференцировки (увеличении степени злокачественности) установлено уменьшение количества сосудов (особенно новообразованных) и суммарной площади их просветов. Найденные нами изменения морфометрических показателей подтверждаются данными литературы о меньших значениях внутриопухолевой плотности сосудов и угнетении процессов неоангиогенеза в новообразованиях большего размера и на более поздних стадиях развития [22]. Действительно, диаметр большинства изученных нами новообразований превышал 7 см, что указывает на выраженный опухолевый процесс, несмотря на степень гистологической дифференцировки.

В то же время при корреляционном анализе были выявлены особенности взаимосвязей между морфометрическими характеристиками внутриопухолевых сосудов и денситометрическими КТ-показателями карциномы. Так, наличие в наблюдениях ВД ГЦР сильной положительной связи между КТ-показателем артериального притока и суммарной площадью сечений CD34 и средней силы прямой связи с CD105 позитивными сосудами свидетельствует о том, что приток крови осуществляется в основном по артериальным, в том числе и новообразованным, сосудам. Подобное заключение согласуется с мнением других исследователей [11] о том, что большинство опухолей печени имеет практически только артериальное кровоснабжение.

Наличие разнонаправленных корреляций между площадью сечения сосудов и КТ-показателями артериального и венозного приростов в группе УД ГЦР говорит, видимо, о том, что денситометрические характеристики опухолевого узла зависят главным образом от скорости кровотока и каких-то еще параметров сосудов, а не от их размеров. Установленная нами сильная прямая связь КТ-показателя артериального прироста и CD105 окрашенных сосудов свидетельствует о кровоснабжении опухолевой ткани при УД ГЦР

преимущественно за счет новообразованных сосудов. Последнее, видимо, и объясняет особенности УЗ изучения особенностей гемодинамики в узлах опухоли разной степени дифференцировки: признаки гипervasкулярности в артериальную фазу чаще проявлялись в наблюдениях УД ГЦР по сравнению с ВД и НД формами [23].

Вместе с тем сильные отрицательные корреляции площади внутриопухолевых CD105 положительных сосудов и КТ-показателей артериального притока и васкуляризации ткани при НД ГЦР подтверждают заключение о выраженных изменениях ангиоархитектоники и соответственно гемодинамики в процессе гепатоканцерогенеза. Так, по мере увеличения размеров опухоли и степени злокачественности отмечается рост количества опухолевых венозных сосудов, в том числе непосредственно отходящих от расширенных синусоидных пространств, и артериовенозных шунтов. На основании результатов морфологических исследований и анализа гемодинамики в опухолевых узлах было показано, что при выраженном ГЦР портальные вены, расположенные вокруг узла, функционируют как основные сосуды оттока крови.

Кроме этого, следует отметить, что эффективность выявления очаговых образований и определения их васкулярности при КТ-исследовании зависит также от дозы и вида вводимого контрастного вещества, его концентрации, скорости введения и времени сканирования [24].

Заключение

Таким образом, на основании проведенных компьютерных и морфологических сопоставлений установлено, что васкуляризация узлов опухоли при ГЦР без сопутствующего цирроза печени зависит от степени дифференцировки. При ВД ГЦР в опухолевой ткани идет активное новообразование артериальных сосудов, однако гемодинамика в них снижена.

По мере снижения гистологической дифференцировки и соответственно повышения степени злокачественности отмечается уменьшение суммарной площади артериальных сосудов. При этом гемодинамическая функциональность в опухолевых узлах при УД ГЦР значительно больше по сравнению с ВД вариантом. НД ГЦР характеризуется уменьшением как общего числа сосудов, так и количества новообразованных, что лежит в основе перехода клеток на анаэробный путь функционирования.

КТ-показатели следует использовать в качестве дополнительных критериев степени злокачественности карциномы, а также для оценки эффективности лечения.

Список литературы

1. Yang J.D., Roberts L.R. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin N Am* 2010; 24:899-919.
2. Silva A.C., Evans J.M., McCullough A.E., et al. MR Imaging of hypervascular liver masses: A review of current techniques. *RadioGraphics* 2009; 29:385-402.
3. Nojiri K., Tanaka K., Takeda K., et al. The efficacy of liver resection for multinodular hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2014; 34:2421-6.
4. Pancoska P., Carr B.I. Macro- and micro-environmental factors in clinical hepatocellular cancer. *Semin Oncol* 2014; 41:185-94.
5. Щеголев А.И., Мишнев О.Д., Тинькова И.О. Онкоморфология печени. М.: Изд-во РГМУ, 2006. 252 с.
5. Schegolev A.I., Mishnev O.D., Tinkova I.O. Oncological morphology of the liver. М.: Publishing house RGMU, 2006. 252 p.
6. Gaddikeri S., McNealey M.F., Wang C.L., et al. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver. *Am J Roentgenol* 2014; 203:34-47.
7. Tarhan N.C., Hatipoglu T., Ercan E., et al. Correlation of dynamic multidetector CT findings with pathological grades of hepatocellular carcinoma. *Diagn Interv Radiol* 2011; 17:328-33.
8. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерная томография в оценке кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака. *Анн хир гепатол* 2013; 18(4):53-60.
8. Tumanova U.N., Dubova Ye.A., Karmazanovsky G.G., Schegolev A.I. CT characteristics of the vasculature and blood supply of hepatocellular carcinoma. *Ann khir gepatol* 2013; 18(4):53-60.
9. Theise N.D., Curado M.P., Franceschi S., et al. (Eds.) WHO classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010. 205-16.
10. Iavarone M., Sangiovanni A., Forzenigo L.V., et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis by dynamic contrast imaging: the importance of tumor cell differentiation. *Hepatology* 2010; 52:1723-30.
11. Matsui O., Kadoya M., Kameyama T., et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers. Distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178:493-7.
12. Kim C.K., Lim J.H., Park C.K., et al. Neoangiogenesis and sinusoidal capillarization in hepatocellular carcinoma: correlation between dynamic CT and density of tumor microvessels. *Radiology* 2005; 237:529-34.
13. Asayama Y., Yoshimitsu K., Nishihara Y., et al. Arterial blood supply of hepatocellular carcinoma and histologic grading: radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2008; 190:28-34.
14. Kudo M., Tomita S., Tochio H., et al. Sonography with intraarterial infusion of carbon dioxide microbubbles (sonographic angiography): Value in differential diagnosis of hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 1992; 158:65-74.
15. Kudo M., Tomita S., Kashida H., et al. Tumor hemodynamics in hepatic nodules associated with liver cirrhosis. Relationship between cancer progression and tumor hemodynamic change. *Jpn J Gastroenterol* 1991; 88:1554-65.
16. Sharma S., Sharma M.C., Sarkar C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprosthetic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology* 2005; 46:481-9.
17. Tanaka F., Otake Y., Yanagihara K., et al. Evaluation of angiogenesis in non-small cell lung cancer: comparison between anti-CD34 antibody and anti-CD105 antibody. *Clin Cancer Res* 2001; 7:3410-5.
18. Ho J.W., Poon R.T., Sun C.K., et al. Clinicopathological and prognostic implications of endoglin (CD105) expression in hepatocellular carcinoma and its adjacent non-tumorous liver. *World J Gastroenterol* 2005; 11:176-81.
19. Vermeulen P.B., Gasparini G., Fox S.B., et al. Second international consensus on the methodology and criteria of evaluation of angiogenesis quantification in solid human tumors. *Eur J Cancer* 2002; 38:1564-79.
20. Zeng W., Gouw A.S.H., van den Heuvel M.C., et al. Hepatocellular carcinomas in cirrhotic and noncirrhotic human livers share angiogenic characteristics. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:1564-71.
21. Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические и морфологические сопоставления степени васкуляризации очаговой узловой гиперплазии печени. *Мол мед* 2013; 4:31-6.
21. Tumanova U.N., Dubova Ye. A., Karmazanovsky G.G., Schegolev A.I. Computed tomography and morphological comparisons the vascularization degree of liver focal nodular hyperplasia. *Mol med* 2013; 4:31-6.
22. El-Assal O.N., Yamanoi A., Soda Y., et al. Clinical significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of vascular endothelial growth factor in the angiogenesis of cirrhotic liver. *Hepatology* 1998; 27:1554-62.
23. Jang H.J., Kim T.K., Burns P.N., Wilson S.R. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced US: comparison with histologic differentiation. *Radiology* 2007; 244:898-906.
24. Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии. *Мед визуализация* 2012; 6:42-50.
24. Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Schegolev A.I. Densitometry features of hepatocellular carcinoma at helical computer tomography. *Med vizualizaciya* 2012; 6:42-50.