

На правах рукописи

Туманова Ульяна Николаевна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА И
ОЧАГОВОЙ УЗЛОВОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПЕЧЕНИ:
КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
СОПОСТАВЛЕНИЯ**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.03.02 - патологическая анатомия

Автореферат

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова).

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор **Кармазановский Григорий Григорьевич**

доктор медицинских наук, профессор **Щеголев Александр Иванович**

Официальные оппоненты:

Котляров Петр Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, научно-исследовательский отдел новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, руководитель отдела.

Андреева Юлия Юрьевна - доктор медицинских наук, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, кафедра патологической анатомии, профессор кафедры.

Ведущая организация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Защита состоится «___»_____ 2016 года в ___ часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.040.06 в НИЦ ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной медицинской библиотеке ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1 и на сайте организации www.mma.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Кондрашин Сергей Алексеевич

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Диагностика и лечение очаговых поражений печени является актуальной проблемой медицины. Самой частой первичной злокачественной опухолью печени является гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) [Bosch F.X. et al., 2004]. Он занимает пятое место по частоте заболеваемости среди злокачественных новообразований у мужчин и восьмое - у женщин [Базин И.С., 2008, Major J.M. et al., 2014, McGlynn K.A. et al., 2011]. Единственным методом лечения, позволяющим добиться длительной выживаемости при ГЦР, является хирургический [Патютко Ю.И. и др., 2008, Вишневский В.А. и др., 2013, Yang J.D. et al., 2010]. Однако к моменту диагностики радикальное удаление опухоли возможно лишь у 5–15% больных, а остальные пациенты подлежат паллиативному лечению [Патютко Ю.И. и др., 2005, Tabrizian P. et al., 2014].

Очаговая узловая гиперплазия (ОУГ, фокальная нодулярная гиперплазия), согласно современной Международной гистологической классификации опухолей печени [Theise N.D. et al., 2010], относится к группе доброкачественных новообразований и занимает второе место по частоте заболеваемости. Большинство больных с ОУГ подлежат лишь динамическому наблюдению с использованием лучевых методов исследования [Grazioli L. et al., 2005].

Ведущая роль в диагностике и соответственно последующем лечении очаговых поражений печени обоснованно принадлежит лучевым методам исследования, в частности, компьютерной томографии [Терновой С.К и др., 2008; Багненко С.С. и др., 2012 Choi J.-Y. et al., 2014]. Использование мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с внутрисосудистым введением рентгеноконтрастных препаратов позволяет оценить особенности кровоснабжения узлов, а также дифференцировать гипер- и гиповаскулярные новообразования [Хофер М., 2008].

Известно, что процессы ангиогенеза играют ключевую роль при многих патологических состояниях и заболеваниях, но особое значение это имеет при опухолевых поражениях. С одной стороны, процессы опухолевого неоангиогенеза определяют размеры опухолевого узла, способность к инвазивному росту и метастазированию [Sharma S. et al., 2005; Kim Y. et al., 2011]. С другой стороны, показатели степени и характер васкуляризации могут использоваться для диагностики, в том числе морфологической, новообразований и назначения

таргетной антиангиогенной терапии [Райхлин Н.Т. и др., 2006, Folkman J. et al., 2007].

В целом тактика лечения (химиотерапия, резекция, трансплантация) ГЦР зависит от стадии заболевания [Хубутия М.Ш. и др., 2011; Патютко Ю.И. и др., 2014; Tabrizian P. et al., 2014]. При этом степень васкуляризации ГЦР и соотношение притекающей крови из разных источников (печеночные артерии и воротная вена) в определенной мере зависят от степени его гистологической дифференцировки.

Учитывая вышеизложенное, изучение особенностей кровоснабжения и определения степени васкуляризации является необходимым условием для выяснения звеньев патогенеза заболеваний. Сопоставление данных компьютерной томографии и результатов морфологического исследования позволит разработать объективные дифференциально-диагностические критерии гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени.

Цель исследования

Разработать методику дифференциальной диагностики и изучить особенности васкуляризации гепатоцеллюлярного рака разной степени дифференцировки и очаговой узловой гиперплазии печени на основании сопоставления результатов компьютерно-томографических и морфологических исследований.

Задачи исследования

1. Изучить компьютерно-томографические характеристики и степень васкуляризации очаговой узловой гиперплазии разных размеров.
2. Изучить особенности компьютерно-томографической семиотики и васкуляризации узлов гепатоцеллюлярного рака разного размера и степени гистологической дифференцировки. Определить возможность дифференциальной диагностики ГЦР по степени его злокачественности при использовании МСКТ.
3. При помощи иммуногистохимического и морфометрического методов изучить особенности васкуляризации ткани гепатоцеллюлярного рака разной степени дифференцировки и очаговой узловой гиперплазии печени.
4. Провести сопоставление данных компьютерной томографии и результатов гистологического исследования степени васкуляризации в узлах гепатоцеллю-

лярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени и выявить дифференциально-диагностические критерии изученных новообразований.

Научная новизна

Изучены и обобщены основные КТ признаки, а также определены показатели специфичности, чувствительности и общей точности этих характеристик для ОУГ разного размера.

Установлены различия показателей диагностической значимости (специфичности, чувствительности, общей точности) КТ характеристик узлов ГЦР в зависимости от их размера и степени гистологической дифференцировки.

Оптимизирована методика анализа результатов мультиспиральной компьютерной томографии для оценки степени васкуляризации и определения долей артериального и венозного притока крови к новообразованиям печени. Оценена роль определения притоковых показателей и васкуляризации для дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени, динамики их озлокачествления для прогноза пациента, выбора метода лечения и последующей оценки эффективности малоинвазивных методов лечения ГЦР (химиоэмболизация).

Установлено, что степень васкуляризации ткани ОУГ уменьшается при увеличении размеров образования.

Наибольшие значения КТ показателя васкуляризации узлов ГЦР характерны для узлов диаметром 5-10 см и в ткани высокодифференцированного ГЦР. Уменьшение степени гистологической дифференцировки (увеличение степени злокачественности) ГЦР сопровождается повышением доли крови, поступающей по печеночной артерии, и снижением доли крови, поступающей по системе воротной вены.

Морфометрические показатели степени васкуляризации очаговой узловой гиперплазии печени зависят от способа выявления ее сосудов. Наибольшие значения количества и суммарной площади синусоидов, а также наибольшие значения площади поперечного сечения ветвей артерий и общей площади сосудов, характеризующие степень васкуляризации ткани, установлены на гистологических препаратах ОУГ диаметром не более 5 см.

Морфометрические показатели узлов ГЦР методом иммуногистохимического исследования показали снижение степени васкуляризации узлов ГЦР по мере увеличения размеров узла и снижения степени их дифференцировки.

Разработан и предложен алгоритм КТ определения степени гистологической дифференцировки узлов ГЦР.

Практическая значимость

На основе проведенного исследования разработана и оптимизирована методика оценки результатов сканирования мультиспиральной компьютерной томографии с применением контрастных препаратов для дифференциальной диагностики и оценки очаговых новообразований печени. Определены КТ дифференциальные признаки ОУГ и ГЦР в печени без признаков цирроза в зависимости от размера узлов, основанные как на визуальных признаках, строении узлов и наличия включений, так и на определении денситометрических показателей и их изменениям в зависимости от фазы исследования.

Предложен алгоритм для определения соотношения артериального и венозного притоков, а также КТ-степени васкуляризации печени и ее новообразований с применением коэффициента разности концентрации притоков (КРКП). Предложенная методика крайне необходима для дифференциальной диагностики новообразований, для выбора метода малоинвазивного лечения узлов ГЦР с преимущественной эмболизацией артериального или венозного притока, а также для контроля и оценки результата методов малоинвазивной терапии и прогноза развития заболевания.

Разработанный алгоритм КТ-диагностики и анализа узлов ГЦР с определением степени их гистологической дифференцировки улучшает качество и объем диагностических возможностей МСКТ и позволяет на дооперационном этапе прогнозировать течение заболевания и влиять на выбор оптимального метода лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Многофазная спиральная компьютерная томография с применением контрастных препаратов является оптимальным методом дифференциальной диагностики очаговых новообразований печени без признаков цирроза, в частности ОУГ и ГЦР на первых этапах диагностического исследования, зачастую являясь

методом окончательной предоперационной диагностики, определяющим дальнейшую тактику лечения и прогноз для пациента.

2. Применение составленного диагностического алгоритма дифференциальной диагностики ГЦР разной степени дифференцировки при компьютерной томографии с контрастным усилением, основанного на изменениях денситометрических показателей ткани узлов вносит большую роль в расширении возможностей метода КТ-исследований в целом и позволяет на дооперационном этапе с большой вероятностью предположить гистологический тип дифференцировки узла в каждом конкретном случае для выбора методики лечения или пред- и постоперационного ведения пациента, а также прогноза течения заболевания.

3. Применение предложенного нами коэффициента разности концентрации притоков (КРКП) позволяет сделать объективным сравнение притоковых показателей крови к печени и ее новообразованиям для дифференциальной диагностики ОУГ и ГЦР, ГЦР разной степени дифференцировки, а также для выбора методики лечения, контроля за результатами малоинвазивной терапии ГЦР и определения прогноза для пациента.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, а также учебном процессе на кафедре лучевой диагностики Института профессионального образования ФГБУ «Первый Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VII Международной (XVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 15.03.2012), VIII Международной пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 21.03.2013), 19-ой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 30.09-02.10.2013), XX Международном Конгрессе Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Донецк, 18-20.09.2013), Всероссийской конференции с международным участием «Современные подходы в клинико-

морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 04-05.10.2013), VII Российском национальном конгрессе «Радиология-2013» (Москва, 29-31.05.2013), XIX Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 24-26.03.2014), VII Юбилейном Невском радиологическом форуме - 2014 (Санкт-Петербург, 04-06.04.2014), VIII Всероссийском национальном конгрессе «Радиология-2014» (Москва, 28-30.05.2014), XIV Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы интервенционной радиологии (рентгенохирургии)» (19.06.2014), Юбилейной Двадцатой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 06-08.10.2014), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к морфологической диагностике новообразований человека» (Челябинск, 06-07.02.2015), IX международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (Новосибирск, 13-14.03.2015), XX Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 30.03-01.04.2015).

Апробация диссертации состоялась 19 июня 2015 года на совместном заседании кафедры лучевой диагностики ИПО и кафедры патологической анатомии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» МЗ РФ, отдела лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 29 печатных работ, включая 21 статью в научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций, в которых полностью отражены результаты диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Автором лично проведен анализ всех результатов КТ исследования пациентов с гепатоцеллюлярным раком и очаговой узловой гиперплазией печени. В ходе работы разработаны протоколы описания и проведен денситометрический анализ изображений очаговых образований в динамике проведения КТ с применением контрастных препаратов. На основе принципов доказательной медицины определена диагностическая эффективность выявленных КТ признаков и

разработан оптимальный алгоритм дифференциальной диагностики узлов ГЦР для определения степени их гистологической дифференцировки. Совместно с морфологами проведен морфометрический анализ гистологических и иммуногистохимических препаратов ОУГ и ГЦР. Выполнен корреляционный анализ и статистическая обработка полученных результатов с использованием статистических программ.

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей: 14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия, согласно пункту области исследования - 1,3 и 14.03.02 - патологическая анатомия, согласно пункту области исследования - 1,2.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 179 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 47 рисунком и 37 таблицами. Указатель литературы включает 216 источников (49 русскоязычных и 167 зарубежных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на клинико-морфологических сопоставлениях, выполненных у 85 больных (43 мужчин и 42 женщин в возрасте 15-83 лет) с очаговыми заболеваниями печени, находившихся на лечении и оперированных в ФГБУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» Минздрава России в 2007-2014 гг. на базе отдела лучевых методов диагностики и лечения (зав. – профессор Кармазановский Г.Г.), отдела абдоминальной хирургии (зав. – профессор Чжао А.В.) и отдела патологической анатомии (зав. – к.м.н. Калинин Д.В.).

По данным рентгенологического и последующего морфологического анализа операционного материала у 30 больных (9 мужчин и 21 женщины в возрасте 17-68 лет) диагностировали ОУГ (табл.). У 55 больных (34 мужчин и 21 женщины в возрасте 15-83 лет) был диагностирован гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) в виде солитарного поражения или нескольких узлов. У всех пациентов

отсутствовали рентгенологические и морфологические признаки цирроза печени.

В зависимости от размеров, по наибольшему диаметру среза, все образования делили на группы: до 5 см – малые, от 5 см до 10 см – средние и более 10 см - большие. В зависимости от степени гистологической дифференцировки узлы ГЦР были разделены на следующие группы: высокодифференцированные (ВД), умереннодифференцированные (УД) и низкодифференцированные (НД).

Таблица. Характеристика больных

Нозология	ОУГ	ГЦР
Пол		
- мужчины	9	34
- женщины	21	21
Количество исследованных узлов	36	64
Количество узлов по размеру		
- малые	18	17
- средние	18	24
- большие	0	23
Количество узлов ГЦР по степени гистологической дифференцировки		
- высокодифференцированный	-	21
- умереннодифференцированный	-	37
- низкодифференцированный	-	6

На дооперационном этапе всем больным проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) на аппарате Brilliance CT64 (Philips) с болюсным контрастным усилением неионными контрастными средствами с содержанием йода 350 мг/мл, с учетом массы пациента. Инъекцию осуществляли с помощью двухголовчатого автоматического иньектора Opti Vantage DH (Mallinckrodt; Inc.) через катетер, установленный в кубитальной вене, в объеме 100 мл КВ со скоростью 4 мл/сек, сопровождаемую 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида со скоростью 4 мл/сек. Предварительно пациенты были информированы о целях и характере исследования. По программе «погоня за болюсом» локатор определения степени контрастирования устанавливали на нисходящей аорте на 2 см ниже бифуркации трахеи, порог КТ-плотности составлял 130 ед.Н. Изображения артериальной фазы получали на 10 секунде, венозной – на

30 секунде с момента достижения порогового контрастирования аорты. Отсроченная фаза выполнялась через 4-5 мин после введения контрастного препарата.

Постпроцессинговую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Brilliance Portal (Philips Medical Systems, Cleveland). Анализировали параметры опухолевых узлов: количество, локализацию, наличие сосудистой ножки, выраженность контура, внутреннюю структуру, наибольший диаметр среза узла и его площадь на этом уровне. В каждую фазу сканирования определяли денситометрические показатели опухолевых узлов, паренхимы печени, а также брюшного отдела аорты на уровне отхождения чревного ствола и воротной вены в области впадения в ворота печени. На основании полученных денситометрических показателей в разные фазы сканирования рассчитывали значения артериального (АП) и венозного (ВП) приростов плотности образования. Артериальный прирост определяли как разность КТ плотностей образования в артериальную и нативную фазы. Венозный прирост рассчитывали как разность КТ плотности образования в артериальную и венозную фазы с учетом коэффициента разницы концентрации прироста (КРКП) по печеночной артерии и воротной вене. 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 печени и новообразования. Он рассчитывается как отношение значений концентрации контрастного вещества (по степени прироста плотности) в аорте в артериальную фазу к значениям прироста концентрации в воротной вене в венозную фазу.

Компьютерно-томографический показатель степени васкуляризации образования, соответствующий сумме значений артериального (АП) и венозного (ВП) приростов, отражает уровень накопления контрастного препарата, поступающего по печеночной артерии и воротной вене, а, следовательно, позволяет судить об общем количестве притекающей крови. Гиперваскулярными считали образования (по артериальным или венозным сосудам), прирост плотности которых (градиент плотности) в артериальную или венозную фазу КТ исследования, превышал на 10 ед.Н прирост плотности окружающей ткани печени в эту же фазу. В гиповаскулярных образованиях прирост плотности паренхимы печени превышал прирост плотности образования более чем на 10 ед. Н. При разнице приростов плотностей печени и образования менее 10 ед. Н - последние расценивали как изоваскулярные.

Полученный после резекции печени операционный материал подвергали комплексному макро- и микроскопическому исследованию. Морфологический анализ операционного материала проводили совместно с сотрудниками отдела патологической анатомии (зав. кмн Калинин Д.В.) Института хирургии им. А.В. Вишневского и патологоанатомического отделения (зав. дмн Щеголев А.И.) Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Степень гистологической дифференцировки узлов ГЦР определяли согласно рекомендациям ВОЗ по Международной гистологической классификации опухолей печени [Theise N.D. et al., 2010].

Выявление кровеносных сосудов на гистологических препаратах непораженной печени и ОУГ проводили при помощи окраски гематоксилином и эозином, ГЦР и ОУГ - иммуногистохимическим методом при помощи антител к CD34 и CD105 и полимерной системы детекции SpringBioscience. В качестве фонового красителя использовали гематоксилин.

Морфометрический анализ гистологических и иммуногистохимических препаратов проводили при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Axio Imager M1» с использованием программы Axio Vision (Carl Zeiss). Измерение артерий проводилось при малом увеличении (x100), а синусоидов – при большом увеличении (x400) микроскопа. Определяли средние и суммарные значения площади и периметра сосудов, а также их количество в поле зрения. На основании полученных морфометрических параметров рассчитывали фактор формы кровеносных сосудов и степень васкуляризации ткани. Степень васкуляризации (%) ткани рассчитывали как относительную долю площади кровеносных сосудов в поле зрения.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica for Windows 8.0. При характеристике выборок, удовлетворяющих критериям нормального распределения, использовали среднее значение, стандартное отклонение, ошибку среднего. Значимость изученных параметров оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Для сравнения частот встречаемости признаков в анализируемых группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса. Чувствительность, специфичность и диагностическую точность (эффективность) КТ признаков оценивали по исследуемым группам в зависимости от нозологической формы. Связь между изучаемыми показателями оценивалась по результатам корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона (*r*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным МСКТ площадь сечения ОУГ печени варьировала от 0,5 см² до 60 см², а их диаметр - от 1 см до 9,9 см. КТ характеристики границ и внутренней структуры зависели от фазы исследования (выраженный контур в артериальную фазу сканирования в 86,1% узлов). Гетерогенное строение узлов было в 66,7% (наличие центрального рубца в ткани ОУГ диаметром более 5 см по сравнению с малыми узлами - 72,2% против 33,3%, $p=0,019$).

Высокоспецифичным признаком ГЦР по сравнению с ОУГ размером 5-10 см явились участки обызвествления (94,4%). При анализе узлов диаметром не более 5 см значения диагностической эффективности КТ признаков не превышают 63%. При узлах размером 5-10 см диагностическая эффективность выявления участков некроза в ткани ГЦР достигает 83,3%, а гетерогенность паренхимы узлов ГЦР в артериальную и венозную фазу – 73,8% и 76,2% соответственно. Оценивая динамику изменений значений КТ плотности в разные фазы КТ исследования узлов относительно паренхимы печени было выявлено, что изоденсность узлов ГЦР в нативную фазу является высокочувствительным признаком при сравнении ГЦР и ОУГ малого размера (70,6%) и опухолей средних размеров (62,5%).

В артериальную фазу исследования новообразования по средним значениям во всех группах, особенно ОУГ, становились гиперденсными. Наиболее чувствительным признаком для узлов ГЦР была гиперденсность малых опухолей (76,5%) и образований размером 5-10 см (75,0%). В то же время 23,5% малых и 12,5% средних узлов ГЦР имели характеристики изоденсного образования, а 12,5% узлов ГЦР и 5,6% ОУГ размером 5-10 см – гиподенсного образования.

В венозную фазу КТ исследования ОУГ малых размеров трактовались как гиперденсные относительно ткани печени, а узлы ГЦР диаметром не более 5 см - гиподенсные. Новообразования средних размеров в обеих группах были изоденсными. Изоденсность в венозную фазу для узлов ГЦР среднего размера составляла 66,7%. Высокоспецифичным признаком была гиподенсность узлов ГЦР средних размеров (88,9%). Венозная фаза характеризовалась наибольшим разнообразием денситометрической плотности отдельных узлов.

В отсроченную фазу КТ исследования образования во всех группах трактовались как изоденсные (чувствительность - 76,5%, специфичность – 0%). Однако 17,6% малых и 25,0% средних размеров узлов ГЦР являлись гиподенс-

ными, а одно наблюдение ГЦР диаметром не более 5 см трактовалось как гиперденсное.

Диагностическая эффективность КТ плотности не превышала 60% при размерах узлов не более 5 см. Для опухолей диаметром 5-10 см наибольшие значения диагностической эффективности (69%) были при гиподенсных узлах ГЦР в нативную фазу КТ исследования.

В зависимости от степени гистологической дифференцировки узлов ГЦР установлено, что средняя площадь сечения НД ГЦР в 2,2 раза превышает размеры УД и в 6,9 раза – ВД вариантов рака ($p < 0,05$). В группе наблюдений ВД ГЦР преобладали узлы диаметром менее 5 см.

В нативную фазу КТ исследования границы образования определялись в 23,5% в группе ВД, в 60,9% - УД и в 16,7% - НД ГЦР. В артериальную фазу контуры узлов наблюдались уже более чем в половине наблюдений. Наилучшая (в 83,3%) их выявляемость отмечалась при НД вариантах рака. В нативную фазу гетерогенная картина паренхимы узлов определялась лишь в наблюдениях в 19,0% ВД и в 21,6% УД ГЦР. В артериальную фазу выявляемость повышалась по мере снижения уровня гистологической дифференцировки. В венозную фазу неоднородный характер строения паренхимы узлов чаще отмечался в группах НД (в 66,7% наблюдений) и УД ГЦР (в 62,2%). В отсроченную фазу исследования признаки гетерогенности определялись уже менее чем в половине наблюдений.

Участки некроза чаще встречались в ткани НД (в 66,7%) и УД ГЦР (64,9%) по сравнению с наблюдениями ВД варианта (42,9%). Наряду с этим признаки склероза и кальциноза чаще отмечались в узлах УД (в 27% и 18,9% соответственно) и ВД (в 14,3% и 9,5%) ГЦР.

Установлено, что при диагностике НД ГЦР наибольшие значения специфичности получены для гетерогенности паренхимы в артериальную фазу (83,3%) и наличия участков некроза (84,5%). При анализе узлов УД ГЦР наиболее специфичными признаками являются участки обызвествления (92,6%) и склероза (88,9). Наиболее высокоспецифичными критериями диагностики узлов ВД ГЦР является гиподенсность в артериальную и гиперденсность в отсроченную фазу (по 93%).

Наиболее высокие значения показателей диагностической эффективности установлены для ВД ГЦР - изоденсность образования (96,9%) и выраженность границ (92,2%) в нативную фазу. Для узлов УД ГЦР максимальные значения

(67,1%) диагностической эффективности установлены для гиподенсного вида узла в нативную фазу.

Показатели КТ плотности ткани ГЦР в разные фазы КТ исследования зависели и от степени гистологической дифференцировки. В нативную фазу исследования средние значения КТ плотности ткани ГЦР были ниже показателей паренхимы печени и уменьшались по мере снижения степени гистологической дифференцировки. При этом большая часть образований УД (62,5%) и НД (65,2%) ГЦР являлась гиподенсными, в то время как 70,6% узлов ВД варианта – изоденсными образованиями.

В артериальную фазу наблюдалось повышение значений КТ плотности опухолевой ткани и паренхимы печени. В опухолевых узлах степень повышения была более существенной по сравнению с тканью печени. По средним значениям ВД и УД ГЦР трактовались как гиперденсные образования, а НД рак – как изоденсное.

Венозная фаза по сравнению с артериальной характеризовалась еще большим увеличением уровней плотности ткани ВД ГЦР и паренхимы печени. Показатели КТ плотности УД и НД вариантов ГЦР, наоборот, незначительно снизились по сравнению с артериальной фазой. В результате по средним значениям плотности ВД и УД варианты ГЦР трактовались как изоденсные образования, а НД рак – как гиподенсное.

При узлах размером 5-10 см наличие питающего сосуда ГЦР является высокочувствительным (87,5%), а выявление нескольких его питающих сосудов – высокоспецифическим (88,9%) признаком. При этом диагностическая эффективность анализируемых параметров не превышала 60%. Частота выявления питающих сосудов не зависела от степени гистологической дифференцировки узлов ГЦР. При этом частота визуализации внутриузловых сосудов повышается по мере снижения степени дифференцировки: в группе ВД ГЦР они определялись в 41,2% наблюдений, при УД – в 59,5% и в НД узлах ГЦР – в 66,7%.

Наличие питающего артериального сосуда в узлах ОУГ также имело высокую чувствительность (88,9%) и диагностическую эффективность (66,7%) при их размере 5-10 см. При этом 8,3% узлов имели несколько питающих сосудов, что являлось высокоспецифичным признаком (94,4%). В 30,6% случаев определялись внутриузловые кровеносные сосуды, в большей степени это было характерно для опухолей более 5 см по сравнению с малыми узлами (38,9% против 22,2%, $p=0,278$).

На основании рассчитанных нами КТ показателей васкуляризации установлено, что общая степень васкуляризации печени превышает аналогичные показатели в ОУГ и ГЦР. При сравнении узлов диаметром не более 5 см большие значения васкуляризации установлены нами в ткани ОУГ по сравнению с ГЦР (на 8,4%). При анализе новообразований размером 5-10 см более высокие значения КТ показателя васкуляризации отмечаются, наоборот, в ткани ГЦР, превышающие уровень ОУГ на 23,4%. То есть, КТ показатели васкуляризации узловых образований могут быть использованы для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей с учетом их размеров.

Важным высокоспецифичным дифференциально-диагностическим признаком ОУГ и ГЦР является, на наш взгляд, соотношение артериального и венозного притоков крови. Так, во всех наблюдениях ОУГ отмечался только артериальный прирост КТ плотности, свидетельствующий об исключительно артериальном притоке крови. Соотношение притоков к узлам ГЦР зависело от их размеров и степени гистологической дифференцировки. Так, нами установлено увеличение доли крови, поступающей по ветвям печеночной артерии, и соответственно уменьшение венозного (по системе воротной вены) притока по мере увеличения размеров новообразования.

При этом в наблюдениях ВД ГЦР средние значения артериального прироста были меньше венозного и составляли 45,0% от общего значения показателя васкуляризации. В ткани УД варианта и особенно НД ГЦР преобладал артериальный прирост, средние значения которого составляли соответственно 64,7% и 78,5% от общего.

С целью проведения КТ – морфологических сопоставлений нами были изучены макроскопические и микроскопические изменения в ткани новообразований и окружающей паренхимы печени. При микроскопическом исследовании ткани ОУГ отмечались фиброзные септы, формирующие картину как бы многоузлового образования. При этом в центральном рубце и отходящих от него фиброзных прослойках наблюдались толстостенные сосуды с признаками фиброзно-мышечной гиперплазии. В результате морфометрического анализа препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, установлено, что количество ветвей питающей артерии в ткани ОУГ средних размеров лишь на 5,6% превышало их число в ОУГ малых узлах ($p > 0,05$). В то же время суммарная площадь их просвета имела на 19,0% большие значения в наблюдениях ОУГ диаметром менее 5 см ($p > 0,05$). Вместе с тем, рассчитанная нами удельная доля сосудистого русла, представляющая собой сеть ветвей приносящей артерии и

синусоидов и характеризующая степень васкуляризации ткани ОУГ, составляла 6,1% в малых и 4,5% в средних новообразованиях.

При анализе иммуногистохимических препаратов ОУГ положительная экспрессия CD34 и CD105 отмечалась преимущественно в синусоидах периферических отделов узелков вблизи центрального рубца и отходящих от него фиброзных лучей. При этом положительная реакция CD105 наблюдалась в меньшем числе синусоидов и характеризовалась более низкой интенсивностью реакции по сравнению с CD34. В результате морфометрического анализа синусоидных сосудов, выявленных иммуногистохимическими методами, большие значения их количества и суммарной площади сечения установлены в опухолях диаметром 5-10 см.

При сравнительном иммуногистохимическом изучении препаратов узлов ГЦР установлен различный уровень экспрессии CD34 и CD105, что нашло свое отражения и в полученных морфометрических характеристиках кровеносных сосудов. Наибольшее количество CD34 положительных сосудов выявлено в группе ГЦР диаметром не более 5 см. Максимальные значения суммарной площади сосудов и рассчитанные на их основании показатели васкуляризации уменьшались по мере увеличения размеров новообразований: в группе малых узлов ГЦР показатели васкуляризации на 1,3% и 15,2% больше соответствующих значений средних и больших образований.

При морфометрии иммуногистохимических препаратов с антителами CD105 наибольшие значения почти всех изученных показателей отмечались в узлах ГЦР среднего размера. Так, количество сосудов превышало соответствующие значения в малых и больших образованиях на 8,2% и 31,4%, средние и суммарные значения периметров сечения сосудов – на 3,9% и 12,4% в малых и на 21,5% и 59,7% в больших узлах. Показатели васкуляризации, характеризующие удельную площадь сечения сосудов, имели максимальные значения также в средних узлах, а минимальные – в больших образованиях ГЦР.

Анализируя новообразования в зависимости от степени их гистологической дифференцировки, наибольшее количество кровеносных сосудов, имеющих положительную реакцию с CD34, в поле зрения установлено нами в ткани ВД ГЦР, превышающее соответствующие значения УД и НД ГЦР на 65,9% и 119,1% ($p < 0,05$). Наряду с этим максимальные средние показатели площади и периметра сечения сосудов установлены в группе наблюдений НД ГЦР, а минимальные – в ткани ВД ГЦР. Рассчитанные нами значения показателя васкуляризации, отражающие удельную площадь сечения сосудов, имели макси-

мальные цифры в группе ВД ГЦР, а минимальные – в ткани НД ГЦР. При иммуногистохимической реакции с антителами CD105 в опухолевой ткани независимо от степени ее гистологической дифференцировки выявлялось меньшее количество сосудов. Наибольшие значения рассчитанного показателя васкуляризации отмечались в ткани ВД ГЦР: на 6,5% ($p>0,05$) и 120,0% ($p<0,05$) больше соответствующих показателей УД и НД рака.

В результате корреляционного анализа между КТ характеристиками узлов и морфометрическими параметрами сосудов в ткани ГЦР установлено наличие сильных положительных взаимосвязей КТ показателей артериального притока и морфологических показателей васкуляризации по CD34- и CD105-положительным сосудам в группах ВД рака и узлов малого размера ГЦР, подтверждая факт увеличения степени васкуляризации узлов преимущественно за счет артериальных, в том числе и новообразованных, сосудов. Разнонаправленные корреляции между уровнем морфологической васкуляризации и КТ показателями артериального и венозного приростов в группе УД ГЦР свидетельствуют, видимо, о том, что денситометрические характеристики опухолевого узла зависят не только от размеров сосудов, но и гемодинамических параметров.

Таким образом, можно заключить, что МСКТ является эффективным методом неинвазивной диагностики ГЦР в отсутствие цирроза печени. Ангиоархитектоника ткани ГЦР в определенной мере зависит от степени гистологической дифференцировки и размеров опухолевого узла. Выявленные нами изменения васкуляризации ткани ГЦР подтверждают факт развития процессов опухолевого неоангиогенеза, обуславливающих быстрый рост и увеличение размеров новообразования.

Повышение степени злокачественности ГЦР характеризуется уменьшением степени васкуляризации, рассчитанной нами в результате морфометрического анализа иммуногистохимических препаратов, окрашенных CD34. Подобные изменения соответствуют полученным нами данным о КТ характеристиках васкуляризации узлов ГЦР и позволяют рекомендовать использованную методику КТ исследования для предоперационной оценки степени и характера васкуляризации. Нами также показано, что повышение степени злокачественности ГЦР сопровождается не только изменениями степени его васкуляризации, но и сочетается с прогрессирующим увеличением доли крови, поступающей по печеночной артерии. Уменьшение количества и удельной площади сечения синус-

соидов по мере снижения степени гистологической дифференцировки опухоли было характерно и для CD105 положительных сосудов.

Следовательно, установленные нами морфометрические данные свидетельствуют о затухании неоангиогенеза в процессе опухолевой прогрессии и роста ГЦР: уменьшение количества сосудов в поле зрения ткани опухоли при увеличении ее в размерах и по мере снижения степени гистологической дифференцировки (или соответственно повышения степени злокачественности). Результаты исследования согласуются с данными литературы о меньших значениях внутриопухолевой плотности сосудов в новообразованиях большего размера и на более поздних стадиях развития [El-Assal O.N. et al., 1998]. Подобные особенности роста кровеносных сосудов, на наш взгляд, следует учитывать при дифференциальной диагностике очаговых образований печени.

Выявленные КТ характеристики узлов ГЦР в отсутствие цирроза, а также предложенный нами способ оценки степени васкуляризации новообразований печени существенно дополняют общепринятые критерии LI-RADS для дифференциальной диагностики очаговых образований печени. Данные характеристики необходимо использовать при разработке и назначении антиангиогенных препаратов больным, страдающим ГЦР, а также наряду с критериями mRECIST для оценки эффективности проведенного лечения.

ВЫВОДЫ

1. Критерии дифференциальной диагностики гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и очаговой узловой гиперплазии (ОУГ) печени строятся на особенностях их контрастирования в сочетании с денситометрическими показателями и приростами КТ плотности относительно паренхимы печени в каждую фазу исследования.
2. При анализе дифференциально-диагностической значимости КТ признаков ГЦР и ОУГ наиболее высокочувствительными являются четкость контуров в артериальную фазу (70,6%) при сравнении малых узлов и гетерогенность строения (95,8%) при анализе образований диаметром 5-10 см. Наиболее высокоспецифичным (94,4%) признаком является выявление участков обызвествления в узлах ГЦР средних размеров.
3. ОУГ независимо от их размеров являются изоденсными образованиями в нативную фазу и гиперденсными - в артериальную фазу КТ исследования. По средним значениям КТ плотности в нативную фазу малые узлы ГЦР имеют

характеристики изоденсного образования, а диаметром более 5 см - гиподенсного. В артериальную фазу исследования узлы ГЦР независимо от размера являются гиперденсными. В венозную фазу КТ малые и средние узлы ГЦР - изоденсные, а диаметром более 10 см – гиподенсные.

4. Объективной характеристикой очагового образования печени является КТ показатель его васкуляризации, рассчитываемый на основании денситометрических значений с учетом разницы притоков артериальной и венозной крови. Рассчитанные КТ-показатели васкуляризации в малых ОУГ на 27,5% больше соответствующих значений в узлах размером более 5 см. При этом во всех наблюдениях кровоснабжение осуществлялось только по системе печеночной артерии. В наблюдениях ГЦР наибольшие значения КТ показателя васкуляризации установлены в узлах диаметром 5-10 см и при ВД варианте строения. Минимальные значения КТ показателя васкуляризации выявлены в больших узлах (размером более 10 см) и при НД ГЦР. Уменьшение степени гистологической дифференцировки (увеличение степени злокачественности) ГЦР сопровождается повышением (с 45% до 78,5%) доли крови, поступающей по печеночной артерии, и снижением (с 55% до 21,5%) доли крови, поступающей по системе воротной вены.
5. Морфометрические показатели степени васкуляризации ОУГ печени зависят от способа окраски сосудов. Наибольшие значения количества и суммарной площади синусоидов, а также наибольшие значения площади поперечного сечения ветвей артерий и общей площади сосудов, характеризующие степень васкуляризации ткани, установлены на гистологических препаратах малых ОУГ. Увеличение размеров узлов сопровождается снижением показателя васкуляризации.
6. Морфологические показатели васкуляризации ткани ГЦР зависят от размера узлов и степени гистологической дифференцировки. Максимальные значения количества и суммарной площади сечения CD34 положительных сосудов установлены в новообразованиях диаметром не более 5 см, а наименьшие – в опухолях размером более 10 см. Наибольшие значения показателя васкуляризации выявлены в ткани ВД ГЦР, а наименьшие – в группе НД ГЦР. При этом уменьшение количества и удельной площади сечения синусоидов по мере снижения степени гистологической дифференцировки опухоли характерно и для CD105 положительных сосудов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективной дифференциальной диагностики ГЦР и ОУГ печени в отсутствии цирроза печени необходимо проведение КТ исследования с болюсным введением контрастного препарата и последующим анализом четырех фаз исследования (нативной, артериальной, венозной, отсроченной). Наиболее информативными являются артериальная и венозная фазы исследования, позволяющие оценить особенности гемодинамики и строения выявляемых узловых образований.
2. Оценка и анализ денситометрических показателей ткани узлов ОУГ и ГЦР относительно окружающей паренхимы печени в последовательных фазах КТ сканирования способствуют проведению дифференциальной диагностики указанных новообразований печени и определению степени злокачественности ГЦР.
3. При анализе КТ характеристик новообразований печени необходимо оценивать соотношение притоков артериальной (по печеночной артерии) и венозной (по воротной вене) крови, позволяющее планировать тактику лечения и оценивать эффективность неoadъювантной терапии. Использование коэффициента разности концентрации притоков (КРКП) позволяет рассчитать наиболее объективный КТ показатель васкуляризации очагового образования печени.
4. Для полной характеристики кровеносных сосудов ОУГ необходим анализ гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое выявление CD34 способствует лучшей визуализации эндотелиоцитов, однако маркирует лишь часть имеющихся синусоидов. Экспрессия CD105 позволяет выявить активированные эндотелиальные клетки и тем самым оценить неоангиогенез. Морфологическая оценка особенностей васкуляризации ткани ОУГ возможна лишь при комплексном гистологическом иммуногистохимическом исследовании.
5. Для морфологической оценки степени васкуляризации ткани ГЦР и ОУГ необходимо использовать морфометрические показатели как количества сосудов, так и удельной площади их сечения на иммуногистохимических препаратах с маркерами эндотелиальных клеток (CD34 и CD105).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Туманова У.Н.** Компьютерно-томографические характеристики гепатоцеллюлярного рака // **Вестник РГМУ.** 2012, № 1, спец. вып., с. 315.
2. Щеголев А.И., Дубова Е.А., **Туманова У.Н.** Васкуляризация ткани гепатоцеллюлярного рака зависит от степени его дифференцировки // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** 2012, том 153, № 4 с. 480-484.
3. **Туманова У.Н.,** Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические и морфологические сопоставления при гепатоцеллюлярном раке различной степени дифференцировки // **Молекулярная медицина.** 2012. № 5. С. 35-40.
4. Shchegolev A., Dubova E., **Tumanova U.** Hepatocellular carcinoma microvessels density depends of tumor differentiation: Radiologic-pathologic correlations // *Virchows Archiv.* 2012. V. 461, Suppl. 1, S. 213-214.
5. **Туманова У.Н.,** Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Денситометрические характеристики гепатоцеллюлярного рака при спиральной компьютерной томографии // **Медицинская визуализация.** 2012. № 6. с. 42-49.
6. **Туманова У.Н.** Соотношения компьютерно-томографических и морфометрических показателей при гепатоцеллюлярном раке // **Вестник РГМУ.** 2013. № 1. Спец. вып. С.347-348.
7. **Туманова У.Н.,** Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические характеристики степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака // **Медицинская визуализация.** 2013. № 1. с. 52-58.
8. **Туманова У.Н.,** Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Количественная и качественная КТ-характеристика особенностей кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака разной степени дифференцировки // **Медицинская визуализация.** 2013. № 2. с. 97-103.
9. **Туманова У.Н.,** Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Дифференциальная диагностика гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по денситометрическим характеристикам при спиральной компьютерной томографии // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** 2013. Т. 3, № 2. С. 380-381.
10. **Туманова У.Н.,** Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Компьютерно-томографические и морфологические сопоставления степени васкуляризации очаговой узловой гиперплазии печени // **Молекулярная медицина.** 2013. № 4. С. 31-36.
11. Щеголев А.И., **Туманова У.Н.,** Дубова Е.А. Морфометрическая оценка степени васкуляризации очаговой узловой гиперплазии печени // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** 2013. Том 156, №8. С. 235-239.
12. **Туманова У.Н.,** Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Взаимосвязь компьютерно-томографических и морфологических характеристик очаговой узловой гиперплазии печени // *Современные подходы в клинικο-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека.* СПб., 2013. С. 341-342.

13. **Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.** Компьютерно-томографические характеристики контрастирования гепатоцеллюлярного рака // *Материалы XX Международного конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»*. Донецк, 2013. С. 47-48.
14. **Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.** Компьютерно-томографическая диагностика гепатоцеллюлярного рака // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии**. 2013. № 5, С. 112.
15. **Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.** Сравнительная компьютерно-томографическая характеристика денситометрических показателей гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени // **Диагностическая и интервенционная радиология**. 2013. Том 7, № 3. С. 25-35.
16. **Туманова У.Н., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.** Компьютерная томография в оценке кровоснабжения гепатоцеллюлярного рака // **Анналы хирургической гепатологии**. 2013. Т. 18, № 4. с. 53-60.
17. **Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Дубова Е.А., Щеголев А.И.** Сравнительный анализ степени васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии печени по данным компьютерно-томографического и морфологического исследований // **Вестник Российской Академии медицинских наук**. 2013. № 12. С. 9-15.
18. **Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.** Компьютерно-томографическая семиотика гепатоцеллюлярного рака // **Российский электронный журнал лучевой диагностики**. 2014. Т. 3, № 2, приложение. С. 382.
19. **Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.** Компьютерно-томографические особенности гепатоцеллюлярного рака в отсутствии цирроза печени // **Диагностическая и интервенционная радиология**. 2014. Т.8, № 2, приложение. С. 99-102.
20. **Tumanova U.N., Karmazanovsky G.G., Dubova E.A., Shchegolev A.I.** Focal nodular hyperplasia vascularization depends on the node size: radiologic-pathologic correlations // *Pathology. The Journal of the Royal College of Pathologists of Australia*. 2014. V.46, Suppl. 2. S. 106.
21. **Туманова У.Н., Щеголев А.И.** Сравнительная характеристика васкуляризации гепатоцеллюлярного рака и очаговой узловой гиперплазии // **Уральский медицинский журнал**. 2014. № 8 (122). С. 83-86.
22. **Туманова У.Н., Щеголев А.И.** Ангиоархитектоника гепатоцеллюлярного рака // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2014. № 11-1. С. 351-355
23. **Туманова У.Н., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И.** Система LI-RADS при компьютерно-томографической диагностике гепатоцеллюлярного рака // **Медицинская визуализация**. 2014. № 6. С. 44-50.

24. **Туманова У.Н.,** Яшина Н.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Возможности компьютерной томографии для дифференциальной диагностики очаговых образований печени // XX Российский конгресс «Гепатология». М., 2015. С. 47
25. **Tumanova U.N.,** Karmazanovsky G.G., Shchyogolev A.I. Computed tomography assessment of the vascularization degree of hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver // American Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2015. Vol. 3, № 1. P. 24-31.
26. **Туманова У.Н.,** Яшина Н.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. Диагностические компьютерно-томографические критерии гепатоцеллюлярного рака разной степени дифференцировки в непораженной циррозом печени // **Диагностическая и интервенционная радиология.** 2015. Т. 9, № 1. С. 27-33.
27. **Туманова У.Н.** Зависимость васкуляризации гепатоцеллюлярного рака от размера и степени дифференцировки по данным компьютерной томографии // Международный научный институт «Educatio». Ежемесячный научный журнал. 2015. № 2(9). С. 127-129.
28. **Туманова У.Н.,** Щеголев А.И. Васкуляризация гепатоцеллюлярного рака // **Архив патологии.** 2015. № 2. С. 50-55.
29. **Туманова У.Н.,** Щеголев А.И. Ангиогенез при гепатоцеллюлярном раке // **Успехи современной биологии.** 2015. Т. 135, № 2. С. 164-176.