

Гемангиомы печени: взгляд хирурга*

Н.К. Чардаров, Ф.А. Ганиев, Н.Н. Багмет, О.Г. Скипенко
Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН
(директор – проф. С.Л. Дземешкевич)

Liver Hemangiomas: the Surgical Point of View

N.K. Chardarov, F.A. Ganiev, N.N. Bagmet, O.G. Skipenko
Acad. B.V. Petrovski Russian Scientific Center of Surgery (Director – Prof. S.L. Dzemishkevich)

● Эпидемиология

Гемангиома является самой распространенной доброкачественной опухолью печени. Частота гемангиом печени в популяции составляет 2%; по данным аутопсий эта цифра достигает 7,4% [1]. Повсеместное использование неинвазивных лучевых методов исследования способствует увеличению частоты выявления бессимптомных образований. Гемангиомы встречаются в любом возрасте, чаще у женщин (соотношение женщин и мужчин составляет 4–6 : 1). Большинство опухолей диагностируют в возрасте 30–50 лет [2, 3]. В литературе описано выявление гемангиом печени в раннем детстве и даже в пренатальном периоде [4]. У 5–10% детей первого года жизни можно обнаружить гемангиомы печени, которые обычно исчезают в течение нескольких лет [5].

● Этиология

Этиология гемангиом печени остается неизвестной. Образование имеет мезенхимальное происхождение, формируется из эндотелиальных клеток. Некоторые авторы считают его гамартомой [6]. Генетических механизмов наследования не выявлено. Тем не менее в литературе [7] описана семья, в которой у 3 женщин на протяжении трех последовательных поколений выявляли большие симптоматические гемангиомы печени. Установлено, что некоторые фармакологические агенты провоцируют рост опухоли. Лечение стероидами [8], эстрогенами, беременность [9] способствуют увеличению уже существующих гемангиом. Наблюдение за 94 женщинами с гемангиомами печени в течение

7,3 (от 1 до 17) лет показало, что среди пациентов, получавших гормональные препараты, чаще происходит рост опухоли (23%) по сравнению с женщинами, которые гормоны не принимали (10%; $p = 0,05$) [10]. Стимулирующая терапия кломифена цитратом и человеческим хорионическим гонадотропином также может приводить к росту образования [11]. Окончательно не установлено, способны ли эти препараты быть причиной формирования гемангиом.

● Морфология

Подавляющее большинство гемангиом являются кавернозными. Капиллярные гемангиомы встречаются очень редко: в литературе [12] описано всего 7 наблюдений, другие авторы [13] вообще ставят под сомнение возможность их появления в печени. Кавернозные гемангиомы, как правило, одиночные, способны достигать гигантских размеров и вызывать появление клинических симптомов. Реже (до 10%) поражение носит множественный и диффузный характер [1]. Размеры варьируют от 2 мм до 40 см [14]. Гигантскими гемангиомами считаются образования более 4–5 см [15–18], но существует иная точка зрения, согласно которой гигантскими называют опухоли более 10 см [14]. Макроскопически опухоль хорошо отграничена от окружающей паренхимы печени, имеет гладкую или бугристую поверхность, красновато-синий цвет. При надавливании она сжимается, затем восстанавливает свой объем. Большая часть образования может располагаться внепеченочно и быть свя-

* В журнале “Анналы хирургической гепатологии” 2011 г., Т. 16, №4 была допущена техническая ошибка: в тексте не были указаны ссылки на литературу. Статья печатается повторно.

Н.К. Чардаров – аспирант отделения хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН. *Ф.А. Ганиев* – аспирант того же отделения. *Н.Н. Багмет* – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник того же отделения. *О.Г. Скипенко* – доктор мед. наук, зав. отделением хирургии печени, желчных путей и поджелудочной железы РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН.

Для корреспонденции: Ганиев Фирдавс Акрамович – Тел. (8-903) 125-25-65. E-mail: firdavs_ganiev@mail.ru

занной с печенью “ножкой” [19, 20]. При микроскопическом исследовании гемангиомы печени представляют собой расширенные, заполненные кровью пространства, выстланные одним слоем эндотелия и разделенные фиброзными перегородками. В опухоли могут находиться кальцинаты, участки фиброза и гиалиноза, редко флеболиты. Кровоизлияние и тромбоз могут привести к развитию фиброза и формированию так называемой склерозированной гемангиомы, которая представлена плотным узлом серого цвета [21].

● Клиническая картина

Подавляющее большинство гемангиом никак не беспокоят пациентов. В большинстве ситуаций их обнаруживают случайно при обследовании или лапаротомии по поводу других причин, а также при аутопсии. Большие гемангиомы способны проявить себя клинически. Отмечено, что у 40% пациентов с гемангиомами размером 4 см появляются симптомы. Этот показатель увеличивается до 90% при размере опухоли 10 см [22]. Однако клиническую картину следует интерпретировать осторожно. При обследовании 87 пациентов с гемангиомой печени было продемонстрировано, что в 54% наблюдений причиной жалоб была не гемангиома, а другие заболевания органов брюшной полости [23]. У 15–30% пациентов после удаления гемангиомы сохраняются симптомы, которые послужили основанием для операции [23, 24].

Наиболее частыми жалобами (58–75%) являются боль и чувство тяжести в правом верхнем квадранте живота [25, 26]. Боль может быть вызвана растяжением капсулы печени, тромбозом и инфарктом опухоли, кровоизлиянием в опухоль или сдавлением окружающих органов и тканей. Часто боль необъяснима или является проявлением других заболеваний органов брюшной полости (синдром раздраженной кишки, пептическая язва, желчнокаменная болезнь и др.) [17, 27]. Только у небольшой части пациентов (21,7%) при тщательном обследовании удается установить связь болевого синдрома с гемангиомой [25]. Если опухоль сдавливает желудок, появляются признаки нарушения эвакуации – чувство раннего насыщения, рвота. Описано наблюдение развития отека нижних конечностей за счет сдавления нижней полой вены гемангиомой, располагавшейся в I сегменте печени. Встречаются и такие проявления, как сердечная недостаточность вследствие массивного артериовенозного шунтирования, желтуха вследствие сдавления протоков, желудочно-кишечное кровотечение в результате гемобилии [28] и лихорадка неизвестного происхождения [29]. Описаны клинические ситуации, когда на фоне гигантских гемангиом печени появлялись признаки, напоминающие системный воспалительный

процесс: лихорадка, уменьшение массы тела, анемия, тромбоцитоз, увеличение уровня фибриногена и СОЭ на фоне нормального уровня лейкоцитов [30–32]. Часто у пациентов с гемангиомами печени выявляют гемангиомы кожи, однако связь этих двух процессов окончательно не установлена [33].

Гемангиомы печени можно встретить в составе ряда синдромов:

- синдром Клиппеля–Треноне–Вебера – гемангиома печени, врожденная гемигипертрофия, пламенеющий невус и гемимегалэнцефалия (или без нее);
- синдром Казабаха–Мерритта – гигантская гемангиома печени, тромбоцитопения, внутрисосудистая коагуляция;
- болезнь Ослера–Рандю–Вебера – многочисленные мелкие гемангиомы кожи лица, губ, языка, слизистой рта, желудочно-кишечного тракта, печени;
- болезнь фон Хиппеля–Линдау – гемангиомы мозжечка, сетчатки, печени и поджелудочной железы.

● Осложнения

Осложнения гемангиом развиваются редко. Вероятность их развития зависит от размера и локализации опухоли. Наиболее опасным является разрыв опухоли с кровотечением, которое приводит к гемоперитонеуму или гемобилии и геморрагическому шоку. К счастью, риск клинически значимого кровотечения не превышает 1% [34]. Разрыв больших опухолей может происходить спонтанно или вследствие закрытой травмы живота. Спонтанный разрыв является редким явлением – в литературе [35, 36] описано всего 33 наблюдения, однако летальность при этом достигает 60% [16]. Другие осложнения обусловлены масс-эффектом, т.е. сдавлением окружающих органов (нарушение эвакуации из желудка, механическая желтуха, синдром нижней полой вены, синдром Бадда–Киари, синдром портальной гипертензии [37, 38]), артериовенозным шунтированием (сердечная недостаточность). Серьезным осложнением является и синдром Казабаха–Мерритта, который сопровождается летальностью до 30% [39]. Он развивается при гигантских гемангиомах вследствие внутриопухолевого застоя крови и активации тромбоцитов, которые запускают коагуляционный каскад, что приводит к коагулопатии потребления [40]. Описаны редкие наблюдения печеночной недостаточности, которая развилась у пациентов с диффузным гемангиоматозом [41].

● Диагностика

Проблема диагностики гемангиом обусловлена тем, что гемангиомы сосуществуют или могут быть похожи на другие доброкачественные

и злокачественные гиперваскулярные очаговые поражения, включая фокальную нодулярную гиперплазию, аденому, гемангиоэндотелиому, метастазы и гепатоцеллюлярную карциному. Единственной находкой при физикальном исследовании может быть увеличение печени или артериальный шум над правым верхним квадрантом живота. Гемангиомы редко манифестируют в виде больших пальпируемых образований брюшной полости.

Результаты биохимических анализов крови обычно в пределах нормы. Отклонения могут возникать при сдавлении желчных протоков опухолью и при холестазах. Секвестрация и разрушение тромбоцитов в гигантских гемангиомах могут приводить к тромбоцитопении, а внутриопухольевый фибринолиз – к гипофибриногенемии [42]. При гигантских гемангиомах также возможно появление признаков воспалительного процесса: увеличение СОЭ, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия [32]. Нормальные значения онкомаркеров (альфа-фетопротеин, РЭА, СА 19-9) укрепляют мнение врача в доброкачественном характере образования печени.

УЗИ является самым частым первоначальным методом диагностики, который широко распространен и экономически доступен. Гемангиомы печени при УЗИ четко отграничены от окружающих тканей, однородно гиперэхогенны, но их ультразвуковые признаки значительно варьируют и неспецифичны. Акустическое усиление позади гемангиом наблюдают у 75% больных [43]. На фоне жировой инфильтрации печени гемангиомы могут быть гипозоногенными [44]. Режим цветового доплеровского картирования увеличивает чувствительность исследования по сравнению с обычным УЗИ с 46 до 69% [45]. Гемангиомы имеют характерный вид при использовании ультразвуковых контрастных веществ: постепенное неравномерное накопление препарата начиная с артериальной фазы, которое распространяется от периферии к центру в последующие фазы исследования [46]. В отсроченную фазу гемангиома может быть контрастирована полностью [47]. Полное контрастирование обычно отсутствует в больших образованиях, что объясняется наличием тромбоза или рубца в центре опухоли. Применение ультразвуковых контрастных препаратов увеличивает чувствительность обычного УЗИ с 78 до 100%, а специфичность – с 23 до 92% [48]. К сожалению, УЗИ с контрастированием доступно далеко не во всех лечебных учреждениях, поэтому обнаружение при УЗИ образования, похожего на гемангиому, является основанием для проведения других исследований. Совместная интерпретация всех методов диагностики позволяет установить точный диагноз.

Ценность КТ значительно повышается при внутривенном контрастировании. Поэтому при

исследовании очагового образования печени обязательно получение изображений до введения контрастного препарата (нативная фаза), в артериальную (через 30 с после его введения), венозную (через 60 с после введения) и отсроченную фазы (через несколько минут после введения). Плотность гемангиом в бесконтрастную фазу обычно снижена. Изредка в опухоли могут присутствовать кальцинаты [49]. В артериальную фазу маленькие гемангиомы демонстрируют быстрое равномерное накопление контрастного препарата и сохраняют контрастирование в венозную фазу [50–52]. Патогномичным признаком гемангиомы является неравномерное накопление контрастного препарата в периферических отделах опухоли в артериальную фазу с последующим распространением области контрастирования к центру. Чувствительность и специфичность этого признака составляют 88 и 84–100% соответственно [53, 54]. Центральный отдел может стать гиперденсным в отсроченную фазу исследования. Атипичными признаками гемангиом являются артериопортальные шунты [55] и втяжение капсулы печени [15]. Редко контрастирование происходит от центра к периферии [56]. Чувствительность КТ с контрастированием составляет 66% [45].

МРТ имеет высокую чувствительность (более 90%) и специфичность (90–100%) в диагностике гемангиом печени [23, 57–59]. На снимках гемангиомы имеют ровные границы. Иногда они выглядят дольчатыми гомогенными образованиями с перегородками. На T1-взвешенных изображениях гемангиомы гипоинтенсивны, на T2-взвешенных изображениях – гиперинтенсивны [60, 61]. При внутривенном введении гадолиния контрастирование происходит таким же образом, как и при КТ с контрастированием. В гемангиомах, размер которых превышает 5 см, при МРТ (и при КТ) можно определить уровни жидкости в центральных отделах. Это связано с разделением клеток крови и плазмы ввиду крайне низкой скорости кровотока в опухоли [62, 63]. Большие гемангиомы могут приобретать вид кист в результате повторных кровоизлияний или миксоматозной дегенерации.

Радиоизотопные методы исследования применяют, когда данных КТ и МРТ для постановки диагноза недостаточно. Плоскостная скинтиграфия с введением эритроцитов, меченых ^{99m}Tc , используется в течение многих лет для диагностики гемангиом. Чувствительность в определении гемангиом размером более 2 см составляет 82%, а специфичность – 100% [64]. Точность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (СПЕКТ) с эритроцитами, мечеными ^{99m}Tc , больше [65], однако метод не применяется широко. На ранних изображениях гемангиомы демонстрируют пониженную активность, на отс-

роченных — постепенное заполнение от периферии к центру. Специфичность СПЕСТ выше, а чувствительность ниже, чем у МРТ, особенно при исследовании гемангиом, которые расположены рядом с крупными сосудами [65]. Чувствительность метода составляет 89–97%, специфичность — 83–100% [66, 67].

Высокая диагностическая точность неинвазивных методов исследования делает ненужным проведение артериографии в большинстве ситуаций, но иногда этот метод может оказаться полезным. При контрастировании ветви печеночной артерии смещены опухолью и огибают ее, при этом просвет сосудов не изменен. Контрастный препарат появляется очень рано в периферических отделах образования, скапливаясь в участках неправильной формы (“озера” контраста) и сохраняется длительное время после исчезновения контрастного препарата из артериального русла. Гемангиома может иметь вид кольца или С-образный вид. При этом в центре образования препарат не накапливается.

Диагностические возможности любого метода диагностики уменьшаются, когда размер образования печени составляет менее 2 см. В таких наблюдениях наиболее точными исследованиями являются МРТ и СПЕСТ. Большинство авторов считают МРТ методом выбора в диагностике гемангиом.

Чрескожная биопсия гемангиомы печени несет риск кровотечения, однако есть сообщения о больших группах пациентов с гемангиомами, у которых чрескожная пункция под контролем УЗИ или КТ не сопровождалась осложнениями [68, 69]. Характерные признаки гемангиом при КТ, скинтиграфии с мечеными ^{99m}Tc эритроцитами и МРТ позволяют поставить правильный диагноз более чем в 95% наблюдений. Потребность в биопсии возникает редко при неинформативности неинвазивных методов исследования.

● Тактика лечения

Как было указано выше, гемангиомы печени на момент выявления в большинстве наблюдений невелики и не вызывают симптомов. Размеры и “поведение” большинства из них не изменяются со временем. Например, при наблюдении за 47 пациентами на протяжении 1–6 лет увеличение размеров опухоли отмечено только у одного [70]. В другом исследовании было установлено, что гемангиомы увеличивались только у 11 (10,6%) пациентов из 104 [71]. В группе из 163 пациентов с гемангиомами печени рост опухоли выявили у 9 (5,5%), а уменьшение — у 7 (4,3%) человек. При этом осложнений было всего 5 (3%): синдром Казабаха–Мерритта — 2, кровотечение — 1, синдром Бада–Киари — 2. Медиана продолжительности наблюдения составила 92 мес [23]. Отмечено, что вероятность роста

гемангиом меньше при множественных опухолях [25]. На сегодняшний день нет данных о возможности перерождения гемангиомы в злокачественную опухоль. Таким образом, доброкачественное течение опухоли, отсутствие риска малигнизации, низкая частота осложнений, отсутствие клинических проявлений у большинства пациентов делают ненужным какое-либо лечение при уверенности в правильности поставленного диагноза.

Показания к лечению гемангиом рассматривают при появлении жалоб (если эти жалобы обусловлены гемангиомами), развитии осложнений, быстром росте гемангиомы, а также при неуверенности в диагнозе, невозможности исключить злокачественный характер образования печени. Разрыв гемангиомы является показанием к экстренному вмешательству, однако резекция печени у таких пациентов сопровождается высокой летальностью. В таких ситуациях целесообразно перед резекцией печени выполнить лигирование печеночной артерии, а еще лучше — артериальную эмболизацию. Удалять гемангиому следует после стабилизации гемодинамики [72].

Тактика ведения гигантских гемангиом является предметом дискуссий. Безусловно, симптоматические гемангиомы необходимо удалять. Что делать с гигантскими бессимптомными гемангиомами? На этот счет существуют противоположные точки зрения. Одни хирурги отстаивают активную тактику и рекомендуют оперативное лечение, объясняя это риском спонтанного разрыва, кровоизлияния в опухоль, сердечной недостаточности и прочих осложнений [73]. Другие считают, что риск операции превышает риск возможных осложнений. Летальность после плановой резекции печени варьирует от 0 до 4% [23, 24, 74, 75]. Последнюю цифру нельзя считать приемлемой, учитывая доброкачественный характер и широкую распространенность опухоли. В ретроспективном исследовании 289 пациентов с гигантскими гемангиомами выполнили сравнение неоперированных ($n = 233$) и оперированных ($n = 56$) пациентов. Сроки наблюдения составили $11 \pm 6,4$ года. За время наблюдения опасные для жизни осложнения развились у 2% пациентов из 1 группы. Послеоперационные осложнения отмечены у 14% пациентов 2 группы, включая жизнеугрожающие — у 7%. Таким образом, статистически значимых различий по частоте опасных для жизни осложнений при наблюдении гигантских гемангиом и при их хирургическом лечении не выявлено: 2% по сравнению с 7% ($p = 0,07$) [76]. В другой работе [77] при наблюдении за пациентами ($n = 38$) с гигантскими гемангиомами в течение 52 мес (12–122 мес) осложнения не возникли. Увеличение размеров опухоли произошло только в одном наблюдении. На момент постановки диагноза в наблюдаемой группе жалобы на дис-

комфорт в животе присутствовали у 12 человек, однако со временем все симптомы исчезли или значительно уменьшились. В группе оперированных пациентов ($n = 11$) жалобы сохранились у 3 человек. Срок наблюдения во второй группе составил 24,5 месяца (13–110 мес). На основании приведенных работ можно сделать заключение о том, что гигантские гемангиомы имеют минимальный риск осложнений. При определении показаний к операции не следует ориентироваться на размеры опухолей. При отсутствии симптомов и уверенности в диагнозе наблюдение за пациентами с гигантскими гемангиомами безопасно.

Остается неясным, насколько оправданы повторные исследования для отслеживания размеров опухоли. При наблюдении за 63 пациентами с гигантскими гемангиомами (4 см и более) на протяжении 34 мес (1–115 мес) у 17% пациентов отмечено увеличение опухолей более чем на 20% от первоначального размера. При этом осложнений не выявлено. Был сделан вывод: стабильность размеров гигантских гемангиом и отсутствие осложнений делают ненужными последующие исследования после постановки диагноза [78]. Есть и противоположное мнение: больные с гемангиомой должны находиться под диспансерным наблюдением с обязательным ежегодным УЗИ [79].

На сегодняшний день медикаментозной терапии гемангиом печени не существует. Операция является основным и самым эффективным методом лечения. Удаление гемангиомы возможно двумя способами: энуклеация опухоли и резекция паренхимы печени с опухолью. Энуклеация гемангиомы впервые описана А. Alper и соавт. в 1988 [80]. Она возможна благодаря наличию “футляра” из уплотненной ткани печени (псевдокапсулы), который образует четкую границу между кавернозной тканью и нормальной паренхимой печени [81]. Очевидным преимуществом энуклеации перед резекцией является максимальное сохранение функционирующей паренхимы печени, а также отсутствие желчных протоков на границе между гемангиомой и интактной паренхимой. По некоторым данным, при энуклеации интраоперационная кровопотеря, частота послеоперационных осложнений и желчеистечения меньше [82, 83]. Выбор хирурга между резекцией и энуклеацией опухоли определяется размером и локализацией гемангиомы. Резекция и энуклеация одинаково безопасны и хорошо переносятся пациентами. Во многих клиниках летальности после таких операций нет, частота осложнений низкая [84, 85]. Энуклеация центрально расположенных гемангиом технически сложнее, длительнее и сопровождается большей кровопотерей по сравнению с энуклеацией периферических опухолей. Тем не менее

летальность и частота осложнений одинаковы [86]. Анатомическая резекция печени оправдана при гигантских размерах опухоли, занимающей всю долю, при глубокой локализации, а также при появлении малейших сомнений в доброкачественном характере образования [87].

Хирургическое лечение бывает невозможным при диффузном поражении печени, близком расположении к крупным сосудам и при тяжелых сопутствующих заболеваниях. В этих ситуациях методом выбора является артериальная эмболизация гемангиом. В качестве эмболизирующего вещества используют поливинилалкоголь или другие препараты [88–90]. Манипуляция приводит к уменьшению размеров опухоли на 15–20% у 30–50% больных, тем самым уменьшая симптоматику и риск осложнений [88, 90–92]. Побочными эффектами являются боль и лихорадка. Использование метода также оправдано при гигантских опухолях в качестве подготовительного этапа [93]. Уменьшение размеров гемангиомы облегчает последующее выполнение операции [94].

Следует упомянуть также о других редких методах лечения. Радиочастотная деструкция гемангиом, выполненная чрескожно или лапароскопически, продемонстрировала хорошие результаты в нескольких исследованиях [95–97]. В литературе [98] описано успешное селективное лигирование питающих гемангиому артерий, которое ликвидировало шунтирование кровотока через опухоль. Это привело к уменьшению сердечной недостаточности. Лучевую терапию (доза 15–30 Гр, 15–22 сеансов в течение нескольких недель) использовали для лечения симптоматических нерезектабельных гемангиом. У большинства пациентов отмечены уменьшение размеров опухоли и облегчение симптоматики при минимальной частоте осложнений [99, 100]. Ортотопическую трансплантацию печени в лечении нерезектабельных или диффузных гемангиом применяют очень редко [101].

● Заключение

Следует отметить, что гемангиома является самым распространенным доброкачественным новообразованием печени. Частота ее выявления высока благодаря широкому применению неинвазивных методов лучевой диагностики. Большинство гемангиом себя не проявляют и являются случайной находкой при обследовании по поводу других причин. Использование УЗИ, КТ, МРТ и радиоизотопного метода с мечеными ^{99m}Tc эритроцитами дают возможность поставить точный диагноз в подавляющем большинстве наблюдений и отказаться от инвазивных исследований (биопсия, ангиография). Необходимость в хирургическом лечении возникает редко. Показаниями к операции являются клиническая симптоматика, рост опухоли, неуверенность в ди-

агнозе, осложнения гемангиом. Резекция печени и энуклеация рассматриваются как радикальные операции. Энуклеация гемангиом позволяет максимально сохранить функционирующую паренхиму, сопровождается меньшей кровопотерей и частотой послеоперационных осложнений, но ее выполнение технически возможно у отобранных пациентов. Гигантский размер новообразования сам по себе не является показанием к операции, поскольку риск осложнений гемангиом не превышает риск оперативного вмешательства. Мнения о необходимости и кратности повторных диагностических исследований для мониторинга гемангиом неоднозначны. Таким образом, в рассмотренной проблеме главный вопрос о тактике лечения пациентов с гемангиомами печени остается без ответа.

● Список литературы

1. *Ishak K.G., Rabin L.* Benign tumors of the liver // *Med. Clin. N. Am.* 1975. V. 59. P. 995–1013.
2. *Choi B.Y., Nguyen M.H.* The diagnosis and management of benign hepatic tumors // *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. V. 39. P. 401–412.
3. *Trotter J.F., Everson G.T.* Benign focal lesions of the liver // *Clin. Liver. Dis.* 2001. V. 5. P. 17–42.
4. *Dreyfus M., Baldauf J.J., Dadoun K. et al.* Prenatal diagnosis of hepatic hemangioma // *Fetal. Diagn. Ther.* 1996. V. 11. P. 57–60.
5. *Dong K.R., Zheng S., Xiao X.* Conservative management of neonatal hepatic hemangioma: a report from one institute // *Pediatr. Surg. Int.* 2009. V. 25. P. 493–498.
6. *Nichols F.C. 3rd, van Heerden J.A., Weiland L.H.* Benign liver tumors // *Surg. Clin. N. Am.* 1989. V. 69. P. 297–314.
7. *Moser C., Hany A., Spiegel R.* Familial giant hemangiomas of the liver. Study of a family and review of the literature // *Praxis (Bern 1994)*. 1998. V. 87. P. 461–468.
8. *Takahashi T., Kuwao S., Katagiri H. et al.* Multiple liver hemangiomas enlargement during long-term steroid therapy for myasthenia gravis // *Dig. Dis. Sci.* 1998. V. 43. P. 1553–1561.
9. *Giannitrapani L., Soresi M., La Spada E. et al.* Sex hormones and risk of liver tumor // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1089. P. 228–236.
10. *Glinkova V., Shevah O., Boaz M. et al.* Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones // *Gut.* 2004. V. 53. P. 1352–1355.
11. *Spitzer D., Krainz R., Graf A.H. et al.* Pregnancy after ovarian stimulation and intrauterine insemination in a woman with cavernous macrohemangioma of the liver. A case report // *J. Reprod. Med.* 1997. V. 42. P. 809–812.
12. *Jhuang J.-Y., Lin L.-W., Hsieh M.S.* Adult capillary hemangioma of the liver: Case report and literature review // *Kaohsiung. J. Med. Sci.* 2011. V. 27. P. 344–347.
13. *Scialpi M., Pisciolli I., Pusioli T. et al.* Does hepatic adult capillary hemangioma exist? // *Surg. Today.* 2010. V. 40. P. 92.
14. *Kozzka A.J., Ferreira F.G., de Aquino C.G. et al.* Resection of a rapid-growing 40-cm giant liver hemangioma // *Wld J. Hepatol.* 2010. V. 2. P. 292–294.
15. *Yang D.M., Yoon M.H., Kim H.S. et al.* Capsular retraction in hepatic giant hemangioma: CT and MR features // *Abdom. Imaging.* 2001. V. 26. P. 36–38.
16. *Cappellani A., Zanghi A., Di Vita M. et al.* Spontaneous rupture of a giant hemangioma of the liver // *Ann. Ital. Chir.* 2000. V. 71. P. 379–383.
17. *Bioulac-Sage P., Laumonier H., Laurent C. et al.* Benign and malignant vascular tumors of the liver in adults // *Semin. Liver Dis.* 2008. V. 28. P. 302–314.
18. *Adam Y.G., Huvos A.G., Fortner J.G.* Giant hemangiomas of the liver // *Ann. Surg.* 1970. V. 172. P. 239–245.
19. *Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A.* Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1989. P. 191.
20. *Ishak K.G., Markin R.S.* Liver // *Anderson's Pathology / Eds. Damjanov I., Linder J.* St. Louis, Mo: Mosby, 1996. P. 1834.
21. *Jin S.Y.* Sclerosed hemangioma of the liver // *Kor. J. Hepatol.* 2010. V. 16. P. 410–413.
22. *Goodman Z., Okuda K., Ishak K.G.* Benign tumors of the liver / *Neoplasms of the liver.* Tokyo: Springer-Verlag, 1987. P. 105–125.
23. *Farges O., Daradkeh S., Bismuth H.* Cavernous hemangiomas of the liver: are there any indications for resection? // *Wld J. Surg.* 1995. V. 19. P. 19–24.
24. *Terkivatan T., de Wilt J.H., de Man R.A. et al.* Indications and long-term outcome of treatment for benign hepatic tumors: a critical appraisal // *Arch. Surg.* 2001. V. 136. P. 1033–1038.
25. *Etemadi A., Golozar A., Ghassabian A. et al.* Cavernous hemangioma of the liver: factors affecting disease progression in general hepatology practice // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. V. 23. P. 354–358.
26. *Завенян З.С., Ратникова Н.П., Камалов Ю.Р. и др.* Гемангиомы печени: клиника, диагностика, тактические подходы к лечению // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2004. №5. С. 14–21.
27. *Biecker E., Fischer H.P., Strunk H. et al.* Benign hepatic tumours // *Z. Gastroenterol.* 2003. V. 41. P. 191–200.
28. *Mikami T., Hirata K., Oikawa I. et al.* Hemobilia caused by a giant benign hemangioma of the liver: report of a case // *Surg. Today.* 1998. V. 28. P. 948–952.
29. *Lee C.W., Chung Y.H., Lee G.C. et al.* A case of giant hemangioma of the liver presenting with fever of unknown origin // *J. Kor. Med. Sci.* 1994. V. 9. P. 200–204.
30. *Pol B., Disdier P., Le Treut Y.P. et al.* Inflammatory process complicating giant hemangioma of the liver: report of three cases // *Liver Transpl. Surg.* 1998. V. 4. P. 204–207.
31. *Bornman P.C., Terblanche J., Blumgart R.L. et al.* Giant hepatic hemangiomas: diagnostic and therapeutic dilemmas // *Surg.* 1987. V. 101. P. 445–449.
32. *Pateron D., Babany G., Belghiti J. et al.* Giant hemangioma of the liver with pain, fever, and abnormal liver tests. Report of two cases // *Dig. Dis. Sci.* 1991. V. 36. P. 524–527.
33. *Lorette G., Georgesco G., Sirinelli D. et al.* Cutaneous immature hemangioma and hepatic angioma: there is no frequent association // *Ann. Dermatol. Venereol.* 1996. V. 123. P. 789–790.
34. *Gilon D., Slater P.E., Benbassat J.* Can decision analysis help in the management of giant hemangioma of the liver? // *J. Clin. Gastroenterol.* 1991. V. 13. P. 255–258.
35. *Jr M.A., Papaiordanou F., Goncalves J.M. et al.* Spontaneous rupture of hepatic hemangiomas: A review of the literature // *Wld J. Hepatol.* 2010. V. 2. P. 428–433.
36. *Corigliano N., Mercantini P., Amodio P.M. et al.* Hemoperitoneum from a spontaneous rupture of a giant hemangioma of the liver: report of a case // *Surg. Today.* 2003. V. 33. P. 459–463.
37. *Tani A., Yoshida H., Mamada Y. et al.* Extrahepatic portal venous obstruction due to a giant hepatic hemangioma associated with

- Kasabach-Merritt syndrome // *J. Nippon Med. Sch.* 2010. V. 77. P. 269–272.
38. *Полысалов В.Н., Гранов Д.А.* Хирургическое лечение гемангиом печени: зависимость хирургической тактики от формы заболевания // *Вопросы онкологии.* 2003. №49. С. 630–635.
 39. *El-Dessouky M., Azmy A.F., Raine P.A. et al.* Kasabach-Merritt syndrome // *J. Pediatr. Surg.* 1988. V. 23. P. 109–111.
 40. *Hall G.W.* Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management // *Br. J. Haematol.* 2001. V. 112. P. 851–862.
 41. *Kim E.H., Park S.Y., Ihn Y.K. et al.* Diffuse hepatic hemangiomas without extrahepatic involvement in an adult patient // *Kor. J. Radiol.* 2008. V. 9. P. 559–562.
 42. *Uetama T., Yoshida H., Hirakata A. et al.* A symptomatic giant hepatic hemangioma treated with hepatectomy // *J. Nippon Med. Sch.* 2011. V. 78. P. 34–39.
 43. *Taboury J., Porcel A., Tubiana J.M. et al.* Cavernous hemangiomas of the liver studied by ultrasound. Enhancement posterior to a hyperechoic mass as a sign of hypervascularity // *Radiology.* 1983. V. 149. P. 781–785.
 44. *Marsh J.I., Gibney R.G., Li D.K.* Hepatic hemangioma in the presence of fatty infiltration: an atypical sonographic appearance // *Gastrointest. Radiol.* 1989. V. 4. P. 262–264.
 45. *De Franco A., Monteforte M.G., Maresca G. et al.* Integrated diagnosis of liver angiomatosis: comparison of Doppler color ultrasonography, computerized tomography, and magnetic resonance // *Radiol. Med.* 1997. V. 93. P. 87–94.
 46. *Brannigan M., Burns P.N., Wilson S.R.* Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US // *Radiographics.* 2004. V. 24. P. 921–935.
 47. *Dietrich C.F., Mertens J.C., Braden B. et al.* Contrast-enhanced ultrasound of histologically proven liver hemangiomas // *Hepatology.* 2007. V. 45. P. 1139–1145.
 48. *von Herbay A., Vogt C., Willers R. et al.* Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions // *J. Ultrasound Med.* 2004. V. 23. P. 1557–1568.
 49. *Mitsudo K., Watanabe Y., Saga T. et al.* Nonenhanced hepatic cavernous hemangioma with multiple calcifications: CT and pathologic correlation // *Abdom. Imaging.* 1995. V. 20. P. 459–461.
 50. *Vilgrain V., Boulos L., Vullierme M.P. et al.* Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation // *Radiographics.* 2000. V. 20. P. 379–397.
 51. *Matsushita M., Takehara Y., Nasu H. et al.* Atypically enhanced cavernous hemangiomas of the liver: centrifugal enhancement does not preclude the diagnosis of hepatic hemangioma // *J. Gastroenterol.* 2006. V. 41. P. 1227–1230.
 52. *Mougiakakou S.G., Valavanis I.K., Nikita A. et al.* Differential diagnosis of CT focal liver lesions using texture features, feature selection and ensemble driven classifiers // *Artif. Intell. Med.* 2007. V. 41. P. 25–37.
 53. *Leslie D.F., Johnson C.D., Johnson C.M. et al.* Distinction between cavernous hemangiomas of the liver and hepatic metastases on CT: value of contrast enhancement patterns // *Am. J. Roentgenol.* 1995. V. 164. P. 625–629.
 54. *Quinn S.F., Benjamin G.G.* Hepatic cavernous hemangiomas: simple diagnostic sign with dynamic bolus CT // *Radiology.* 1992. V. 182. P. 545–548.
 55. *Shimada M., Matsumata T., Ikeda Y. et al.* Multiple hepatic hemangiomas with significant arteriportal venous shunting // *Cancer.* 1994. V. 73. P. 304–307.
 56. *Kim S., Chung J.J., Kim M.J. et al.* Atypical inside-out pattern of hepatic hemangiomas // *Am. J. Roentgenol.* 2000. V. 174. P. 1571–1574.
 57. *Semelka R.C., Martin D.R., Balci C. et al.* Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2001. V. 13. P. 397–401.
 58. *Semelka R.C., Brown E.D., Ascher S.M. et al.* Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images // *Radiology.* 1994. V. 192. P. 401–406.
 59. *Namimoto T., Yamashita Y., Sumi S. et al.* Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging // *Radiology.* 1997. V. 204. P. 739–744.
 60. *McFarland E.G., Mayo-Smith W.W., Saini S. et al.* Hepatic hemangiomas and malignant tumors: improved differentiation with heavily T2-weighted conventional spin-echo MR imaging // *Radiology.* 1994. V. 193. P. 43–47.
 61. *Demir O.I., Obuz F., Sagol O. et al.* Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses // *Diagn. Interv. Radiol.* 2007. V. 13. P. 81–86.
 62. *Obata S., Matsunaga N., Hayashi K. et al.* Fluid-fluid levels in giant cavernous hemangioma of the liver: CT and MRI demonstration // *Abdom. Imaging.* 1998. V. 23. P. 600–602.
 63. *Soyer P., Bluemke D.A., Fishman E.K. et al.* Fluid-fluid levels within focal hepatic lesions: imaging appearance and etiology // *Abdom. Imaging.* 1998. V. 23. P. 161–165.
 64. *Kinnard M.F., Alavi A., Rubin R.A. et al.* Nuclear imaging of solid hepatic masses // *Semin. Roentgenol.* 1995. V. 30. P. 375–395.
 65. *Krause T., Hauenstein K., Studier-Fischer B. et al.* Improved evaluation of technetium-99m-red blood cell SPECT in hemangioma of the liver // *J. Nucl. Med.* 1993. V. 34. P. 375–380.
 66. *el-Desouki M., Mohamadiyeh M., al-Rashed R. et al.* Features of hepatic cavernous hemangioma on planar and SPECT Tc-99m-labeled red blood cell scintigraphy // *Clin. Nucl. Med.* 1999. V. 24. P. 583–589.
 67. *Kudo M., Ikekubo K., Yamamoto K. et al.* Distinction between hemangioma of the liver and hepatocellular carcinoma: value of labeled RBC-SPECT scanning // *Am. J. Roentgenol.* 1989. V. 152. P. 977–983.
 68. *Heilo A., Stenwig A.E.* Liver hemangioma: US-guided 18-gauge core-needle biopsy // *Radiology.* 1997. V. 204. P. 719–722.
 69. *Tung G.A., Cronan J.J.* Percutaneous needle biopsy of hepatic cavernous hemangioma // *J. Clin. Gastroenterol.* 1993. V. 16. P. 117–122.
 70. *Gibney R.G., Hendin A.P., Cooperberg P.L.* Sonographically detected hepatic hemangiomas: absence of change over time // *Am. J. Roentgenol.* 1987. V. 149. P. 953–957.
 71. *Weimann A., Ringe B., Klempnauer J. et al.* Benign liver tumors: differential diagnosis and indications for surgery // *Wld J. Surg.* 1997. V. 21. P. 983–990.
 72. *Jain V., Ramachandran V., Garg R. et al.* Spontaneous rupture of a giant hepatic hemangioma – sequential management with transcatheter arterial embolization and resection // *Saudi J. Gastroenterol.* 2010. V. 16. P. 116–119.
 73. *Pietrabissa A., Giulianotti P., Campatelli A. et al.* Management and follow-up of 78 giant haemangiomas of the liver // *Br. J. Surg.* 1996. V. 83. P. 915–918.
 74. *Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S. et al.* Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection // *J. Am. Coll. Surg.* 2000. V. 191. P. 38–46.

75. *Ozden I., Emre A., Alper A. et al.* Long-term results of surgery for liver hemangiomas // *Arch. Surg.* 2000. V. 135. P. 978–981.
76. *Schnelldorfer T., Ware A.L., Smoot R. et al.* Management of giant hemangioma of the liver: resection versus observation // *J. Am. Coll. Surg.* 2010. V. 211. P. 724–730.
77. *Terkivatan T., Vrijland W.W., Den Hoed P.T. et al.* Size of lesion is not a criterion for resection during management of giant liver haemangioma // *Br. J. Surg.* 2002. V. 89. P. 1240–1244.
78. *Ng W.W., Cheung Y.S., Lee K.F. et al.* Is regular follow-up scan for giant liver haemangioma necessary? // *Hong Kong Med. J.* 2007. V. 13. P. 353–358.
79. *Аксенов И.В., Федорченко А.Н.* Тактика лечения гемангиом печени // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова.* 2010. №6. С. 40–42.
80. *Alper A., Ariogul O., Emre A. et al.* Treatment of liver hemangiomas by enucleation // *Arch. Surg.* 1988. V. 123. P. 660–661.
81. *Веронский Г.И.* Лечение гемангиом печени // *Анн. хир. гепатол.* 2000. №5. С. 19–26.
82. *Kuo P.C., Lewis W.D., Jenkins R.L.* Treatment of giant hemangiomas of the liver by enucleation // *J. Am. Coll. Surg.* 1994. V. 178. P. 49–53.
83. *Lerner S.M., Hiatt J.R., Salamandra J. et al.* Giant cavernous liver hemangiomas: effect of operative approach on outcome // *Arch. Surg.* 2004. V. 139. P. 818–821.
84. *Arnoletti J.P., Brodsky J.* Surgical treatment of benign hepatic mass lesions // *Am. Surg.* 1999. V. 65. P. 431–433.
85. *Шаталов А.Д.* Современные аспекты диагностики и видеоэндоскопического хирургического лечения гемангиом печени // *Україн. журн. хірургії.* 2010. №1. С. 191–194.
86. *Fu X.H., Lai E.C., Yao X.P. et al.* Enucleation of liver hemangiomas: is there a difference in surgical outcomes for centrally or peripherally located lesions? // *Am. J. Surg.* 2009. V. 198. P. 184–187.
87. *Duxbury M.S., Garden O.J.* Giant haemangioma of the liver: observation or resection? // *Dig. Surg.* 2010. V. 27. P. 7–11.
88. *Deutsch G.S., Yeh K.A., Bates W.B. et al.* Embolization for management of hepatic hemangiomas // *Am. Surg.* 2001. V. 67. P. 159–164.
89. *Srivastava D.N., Gandhi D., Seith A. et al.* Transcatheter arterial embolization in the treatment of symptomatic cavernous hemangiomas of the liver: a prospective study // *Abdom. Imaging.* 2001. V. 26. P. 510–514.
90. *Zeng Q., Li Y., Chen Y. et al.* Gigantic cavernous hemangioma of the liver treated by intra-arterial embolization with pingyang-mycin-lipiodol emulsion: a multi-center study // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2004. V. 27. P. 481–485.
91. *Гранов А.М., Таразов П.Г., Польсалов В.Н.* Артериальная эмболизация в лечении кавернозных гемангиом печени // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова.* 1999. №4. С. 13–17.
92. *Cao X., He N., Sun J. et al.* Interventional treatment of huge hepatic cavernous hemangioma // *Chin. Med. J. (Engl).* 2000. V. 113. P. 927–929.
93. *Завенян З.С., Багмет Н.Н., Скипенко О.Г.* Тактические подходы к хирургическому лечению очаговых заболеваний печени // *Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова.* 2004. №6. С. 54–58.
94. *Akamatsu N., Sugawara Y., Komagome M. et al.* Giant liver hemangioma resected by trisectorectomy after efficient volume reduction by transcatheter arterial embolization: a case report // *J. Med. Case Reports.* 2010. V. 4. P. 283.
95. *Hinshaw J.L., Laeseke P.J., Weber S.M. et al.* Multiple-electrode radiofrequency ablation of symptomatic hepatic cavernous hemangioma // *Am. J. Roentgenol.* 2007. V. 189. P. 146–149.
96. *Park S.Y., Tak W.Y., Jung M.K. et al.* Symptomatic-enlarging hepatic hemangiomas are effectively treated by percutaneous ultrasonography-guided radiofrequency ablation // *J. Hepatol.* 2011. V. 54. P. 559–565.
97. *Fan R.F., Chai F.L., He G.X. et al.* Laparoscopic radiofrequency ablation of hepatic cavernous hemangioma. A preliminary experience with 27 patients // *Surg. Endoscop.* 2006. V. 20. P. 281–285.
98. *Rokitansky A.M., Jakl R.J., Gopfrich H. et al.* Special compression sutures: a new surgical technique to achieve a quick decrease in shunt volume caused by diffuse hemangiomatosis of the liver // *Pediatr. Surg. Int.* 1998. V. 14. P. 119–121.
99. *Gaspar L., Mascarenhas F., da Costa M.S. et al.* Radiation therapy in the unresectable cavernous hemangioma of the liver // *Radiother. Oncol.* 1993. V. 29. P. 45–50.
100. *Biswal B.M., Sandhu M., Lal P. et al.* Role of radiotherapy in cavernous hemangioma liver // *Indian J. Gastroenterol.* 1995. V. 14. P. 95–98.
101. *Tepetes K., Selby R., Webb M. et al.* Orthotopic liver transplantation for benign hepatic neoplasms // *Arch. Surg.* 1995. V. 130. P. 153–156.