

СОЧЕТАНИЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ, АДЕНОМИОМАЗА И КСАНТОГРАНУЛЕМАТОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТА ПОВЫШАЕТ РИСК РАКА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Ильченко А. А.¹, Орлова Ю. Н.¹, Быстровская Е. В.¹, Хомерики С. Г.¹, Воробьева Н. Н.¹, Пронина Г. М.¹, Васнев О. С.¹, Акжигитов А. Г.¹, Андреева Ю. Ю.²

¹ ГБУЗ г. Москвы «Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии» ДЗ г. Москвы

² МНИОИ им. П. А. Герцена

Ильченко Анатолий Афанасьевич

E-mail: cholerez@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представлен клинический случай 18-летнего наблюдения за больной 59 лет с холецистолитиазом и аденомиоматозом, течение которых осложнилось развитием быстро прогрессирующего ксантогранулематозного холецистита с малигнизацией.

Ключевые слова: холецистолитиаз, аденомиоматоз, ксантогранулематозный холецистит, рак желчного пузыря

SUMMARY

The article presents a case of 18-year follow-up of 59 y. o. patient with cholecystolithiasis and adenomyomatosis, with the development of complications of rapidly progressing xanthogranulomatous cholecystitis with malignancy.

Keywords: cholecystolithiasis, adenomyomatosis, xanthogranulomatous cholecystitis, gall bladder cancer

ВВЕДЕНИЕ

Рак желчного пузыря в структуре онкологических заболеваний органов пищеварения составляет 2,2–5,6%, а среди опухолей билиарнопанкреатодуоденальной зоны 10,6–12,9%. Несмотря на внедрение в клиническую практику современных методов диагностики, выявление опухоли на ранней стадии встречается еще сравнительно редко. Течение заболевания характеризуется быстрым прогрессированием и высокой смертностью. Длительный срок выживания имеет лишь небольшая группа больных, у которых ранняя стадия рака диагностирована случайно после холецистэктомии по поводу холецистолитиаза. Однако непредвиденные (случайно обнаруженные) случаи рака желчного пузыря бывают всего в 0,3–2% всех холецистэктомий.

Представляем случай рака желчного пузыря, развившегося на фоне длительно протекающего аденомиоматоза и холецистолитиаза, течение которых в последующем осложнилось ксантогранулематозным холециститом.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Больная В., 59 лет, поступила в отделение патологии желчных путей Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии 25 мая 2011 г. При поступлении предъявляла жалобы на боли средней интенсивности в верхних отделах живота, не связанные с приемом пищи, чаще в ночное время, изжогу, неустойчивый стул, похудание за последний месяц на 2,5 кг. Из анамнеза известно, что боли в животе и диспепсические расстройства беспокоили больную с 1993 года. При УЗИ в то время были выявлены мелкие конкременты в желчном пузыре. В связи с периодическими болями в правом подреберье в мае 2001 года больная была госпитализирована в отделение патологии желчных путей ЦНИИГ.

При трансабдоминальном ультразвуковом сканировании (ТУС) от 14.05.2001: Холедох 6–8–4 мм в диаметре от проксимального к дистальному отделу, просвет свободный. Желчный пузырь низко расположен, 9,5×4,5 см, перегиб в шейке, стенка толщиной 2,8–4 мм, размыта, участки аденомиоматоза



Рис 1. УЗС от 2001 г. Хронический холецистит; а) аденомиоматоз желчного пузыря — микрокисты в толще стенки (короткие стрелки); б) холецистолитиаз — множественные смещаемые конкременты с акустической тенью позади (длинные стрелки).



Рис 2. ЭУС от 2001 г. Просвет общего желчного протока расширен до 8,5 мм.

в теле (микрокисты в толще стенки), в просвете три смещаемых конкремента до 12 мм в диаметре пирамидальной формы со слабыми тенями (рис. 1). Сократительная функция желчного пузыря: объем натощак 70 мл, после приема желчегонного завтрака (200 мл сливок 10% жирности) через 40 минут коэффициент опорожнения — 50%, через 1 час — 90% (норма 50–75%). Поджелудочная железа — размеры не увеличены, эхогенность паренхимы повышена, структура диффузно неоднородна, Вирсунгов проток 1,5 мм в диаметре.

Заключение: Хронический холецистит. Аденомиоматоз желчного пузыря. Холецистолитиаз. Гиперкинезия желчного пузыря. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Для уточнения диагноза и установления причины дилатации общего желчного протока 23.05.2001 проведено эндоскопическое ультразвуковое сканирование (ЭУС), при котором диагностированы стеноз дистального отдела холедоха (рис. 2) (просвет которого от 8,5 мм до 3 мм в диаметре к дистальному отделу, свободный, стенки не утолщены), утолщение стенок желчного пузыря до 3–4 мм, их размытость, участки аденомиоматоза в теле, конкременты с тенями в просвете пузыря (рис. 3).

Больной рекомендован курс литолитической терапии препаратами урсоедоксихолевой кислоты, от которой она отказалась, наблюдалась у гастроэнтеролога по месту жительства, периодические боли в правом подреберье купировала приемом спазмолитиков. При контрольных УЗИ желчного пузыря был отмечен медленный рост конкрементов.

Ухудшение состояния здоровья отметила с января 2011 г., когда боли в животе стали интенсивнее, а 4 мая 2011 г. возник приступ сильных болей в верхних отделах живота, сопровождающийся ознобом, субфебрильной температурой, по поводу которых госпитализирована в ГКБ №20 с диагнозом «острый калькулезный холецистит». При обследовании: в клиническом анализе крови лейкоцитоз до $11,5 \times 10^9/\text{л}$ без палочкоядерного сдвига и ускоренное СОЭ 18 мм/час, в биохимическом анализе крови без изменений. При УЗИ брюшной полости — признаки острого калькулезного холецистита. ЭГДС — геморрагический гастрит на фоне субатрофического гастрита. Недостаточность привратника. Эрозивный бульбодуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс. Колоноскопия — картина раздраженной толстой кишки. Показаний к экстренной операции не выявлено. Больной проведена консервативная терапия (инфузионная, спазмолитическая, анальгетическая, гипосекреторная), состояние улучшилось, рекомендована холецистэктомия в плановом порядке, от которой пациентка временно отказалась и решила провести обследование и лечение в ЦНИИГ.





Рис. 3. ЭУС от 2001 г. Участок аденомиоматоза (микрокиста) в толще стенки тела желчного пузыря (а, б стрелки). Звездочками отмечены конкременты.



Рис. 4. ТУС от 25.05.2011 г. Стенка желчного пузыря значительно утолщена (а, короткие стрелки), места ее внутренние контуры четко не определяются (б, длинные стрелки). В просвете пузыря густое содержимое (гной? замазкообразная желчь?), конкременты. В толще стенки желчного пузыря определяются гипоэхогенные зоны (в, длинные стрелки), микрокисты (участки аденомиоматоза?) (г, д).

При поступлении в ЦНИИГ 25.05.2011 г. состояние удовлетворительное. Язык влажный, чистый. Живот обычной формы и конфигурации, в объеме не увеличен, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, умеренно болезненный в правом подреберье, где пальпируется «дно» желчного пузыря. Перитонеальных симптомов нет. Симптом Ортнера отрицательный, Кера — слабо положительный. Печень не пальпируется. Размеры по Курлову 9×8×7 см. Селезенка не пальпируется. В клиническом анализе крови лейкоцитоз $9,5 \times 10^9/\text{л}$ без палочкоядерного сдвига, ускорение СОЭ 65 мм/час. В биохимическом анализе крови без изменений. Общий анализ мочи и кала также без патологии. ЭГДС — формирующаяся грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, дуоденогастральный рефлюкс.

ТУС от 25.05.2011: Печень не увеличена, эхогенность паренхимы немного повышена, сосудистый рисунок не изменен. Общий желчный проток — от 10,5 до 5 мм в диаметре к дистальному отделу, визуализация его затруднена. Визуализируются лимфоузлы по ходу гепатодуоденальной связки 18×7 мм и парапанкреатический 27×8 мм с четкими ровными контурами средней эхогенности. Перивезикально выпот не определяется. Желчный пузырь увеличен в размерах 12×3,7 см, перетяжка в шейке, контуры местами нечеткие, сливаются с паренхимой печени, стенки циркулярно неравномерно утолщены (передняя стенка до 17 мм, в дне до 20 мм), размыта, без слоистости, в толще стенки на границе тела и дна гипоехогенные зоны около 15 мм в диаметре (абсцедирование?), микрокисты в толще стенки тела (аденомиоматоз?), в просвете пузыря слои желчи средней эхогенности (замаскообразная желчь? гной?), с включением нескольких конкрементов до 15 мм с тенями («блок» в шейке выявить не удалось из-за плохой визуализации) (рис. 4). Поджелудочная железа обычной формы, головка 31 мм, тело 28 мм, хвост 32 мм (норма до 30 мм), эхогенность паренхимы повышена, структура мелкоячеисто-неоднородна, Вирсунгов проток 2 мм в диаметре.

Заключение: Диффузные изменения печени. Дилатация общего желчного протока. Увеличенные лимфоузлы парапанкреатический и по ходу гепато-дуоденальной связки. Острый холецистит. Ксантогранулематозный холецистит? Аденомиоматоз желчного пузыря. Холецистолитиаз. Нефункциональный желчный пузырь. Хронический панкреатит.

Учитывая данные, полученные при ТУС, для уточнения характера поражения желчного пузыря больной дополнительно проведено ЭУС. ЭУС от 25.05.2011: Общий желчный проток от 10,5 до 3 мм в диаметре к дистальному отделу, стенки его не утолщены, свободен (рис. 5). По ходу гепато-дуоденальной связки визуализируются два лимфоузла 18×7 мм и 9×6 мм и парапанкреатический лимфоузел 27×8 мм. Желчный пузырь — визуализация затруднена в связи с активной перистальтикой двенадцатиперстной

кишки и наличием перивезикального инфильтрата, контуры стенки на всем протяжении размыты, циркулярно неравномерно утолщены до 7–20 мм, без выраженной слоистости, в толще стенки на границе дна и тела гипоехогенная зона 15 мм в диаметре, в стенке в области шейки микрокиста с эффектом ревербераций (аденомиоматоз), просвет пузыря заполнен содержимым средней эхогенности с включением конкрементов с тенями (рис. 6). Поджелудочная железа — эхогенность паренхимы повышена, структура мелкоячеисто-неоднородна, Вирсунгов проток 2–1,5 мм в диаметре.

Заключение: Стеноз дистального отдела холедоха. Увеличенные лимфоузлы парапанкреатический и по ходу гепатодуоденальной связки. Острый холецистит. Ксантогранулематозный холецистит? Аденомиоматоз желчного пузыря. Холецистолитиаз. Нефункциональный желчный пузырь. Хронический панкреатит.

На основании жалоб, данных анамнеза, осмотра и результатов обследования поставлен клинический диагноз: **Желчнокаменная болезнь, острый калькулёзный холецистит. Ксантогранулематозный холецистит? Аденомиоматоз желчного пузыря. Отключенный желчный пузырь. Компенсированный стеноз дистального отдела общего желчного протока. Хронический панкреатит. Дуоденогастральный рефлюкс. Синдром раздраженного кишечника.**

Для уточнения диагноза принято решение о проведении 31.05.2011 г. диагностической лапароскопии. При лапароскопии выпота в брюшной полости нет, печень обычной окраски. Желчный пузырь в плотном воспалительном инфильтрате, попытки разделения которого сопряжены с риском повреждения внутренних органов. Конверсия. Верхнесрединная лапаротомия. При ревизии выявлено: инфильтрат состоит из желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки, антрального отдела желудка, большого сальника, фиксированного к воротной вене. С техническими трудностями тупым и острым путем инфильтрат разделен. Желчный пузырь 10×4 см, серозная оболочка его тусклая багрового цвета, стенка — толщиной 1–1,5 см. Пузырь пунктирован, эвакуировано 80 мл мутного желто-коричневого содержимого с неприятным запахом. В шейке пузыря пальпируется фиксированный конкремент. Интраоперационный диагноз: Желчнокаменная болезнь, острый калькулёзный холецистит. Отключенный желчный пузырь, эмпиема желчного пузыря. Плотный перипузырный инфильтрат. Ревизия вовлеченных в инфильтрат полых органов: дефектов стенок нет. Печеночно-двенадцатиперстная связка инфильтрирована, холедох не визуализируется, окружен плотными





Рис 5. ЭУС. Расширенный просвет холедоха в среднем (а) и стеноз в дистальном отделе (б) (стрелки)



Рис. 6. ЭУС. Стенка желчного пузыря значительно неравномерно утолщена, контуры ее местами нечеткие (а, короткие стрелки), участок аденомиоматоза в шейке (б, длинная стрелка), в просвете пузыря густое содержимое, конкременты.

тканями, попытки выделения его сопровождаются диффузным кровотечением. Последовательно выделены и клипированы пузырьная артерия и пузырьный проток. Пузырная артерия и проток пересечены. Холецистэктомия тупым и острым путем от «шейки». Кровотечение из ложа желчного пузыря остановлено коагуляцией. Контроль гемостаза — сухо. Через контрапертуру в правом подреберье к Винслову отверстию подведен силиконовый дренаж 0,8 см в диаметре. Послойный шов раны. Асептическая наклейка.

Послеоперационный период без особенностей. Дренаж удален на третьи сутки, швы сняты на десятые сутки после операции. Заживление ран первичным натяжением.

Макроскопическая картина: Желчный пузырь 10×5×4 см яйцевидной формы, плотной консистенции, белесоватого цвета с припаянными фрагментами печеночной и жировой ткани и фибринозными наложениями. Стенка неравномерно утолщена от 0,8 до 2 см. В просвете 3 конкремента желтоватого цвета размерами 1,5 см. Слизистая оболочка с участками атрофии и множественными язвенными дефектами и кровоизлияниями. В теле желчного пузыря два крупных язвенных дефекта диаметром 1,2 см,

глубиной 0,6–0,7 см с плотными приподнятыми краями (рис. 7 на цветной вклейке).

Гистологическое исследование № 13060–65: слизистая оболочка атрофичная, с участками изъязвления, в дне изъязвлений грануляционная ткань разной степени зрелости, рыхлая и грубая волокнистая соединительная ткань. Язвенные дефекты проникают глубоко в утолщенную стенку желчного пузыря. В краях язвы отмечается гиперплазия клеток эпителия. В дне язвы в большом количестве расположены пенные клетки, и отмечается разрастание грануляционной ткани (рис. 8 на цв. вклейке). В краях одного из язвенных дефектов отмечается выраженная дисплазия клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки. Тяжи атипичных клеток формируют вихреобразные структуры. Саркомоподобные структуры из темных и светлых эпителиальных клеток проникают в мышечный слой и выстилают мелкие полости в толще склерозированной стенки желчного пузыря (рис. 9 на цв. вклейке). Участки атрофии и фиброза мышечной оболочки. В стенке отмечается воспалительная инфильтрация лейкоцитами, лимфоцитами и плазматическими клетками, встречаются гранулемы инородных тел. В некоторых участках к серозной

оболочке прилежат небольшие фрагменты ткани печени с артефициальными изменениями.

Заключение: морфологическая картина более всего соответствует недифференцированному раку желчного пузыря с изъязвлением.

Консультация гистологических препаратов в МНИОИ им. П. А. Герцена: имеются фрагменты стенки желчного пузыря с выраженным гранулематозным воспалением, изъязвлением и наличием в одном из фрагментов злокачественного новообразования, вероятнее всего низкодифференцированного рака с участками саркомоподобного строения, инфильтративным ростом в толщу мышечного слоя стенки.

Известно, что саркомоподобное строение опухоли затрудняет морфологическую верификацию типа злокачественной опухоли. Подобную картину могут давать фибропластические, нейрогенные, миогенные и реже — эпителиальные опухоли. Поэтому для уточнения морфологического источника опухоли дополнительно потребовалось проведение иммуногистохимического исследования.

Иммуногистохимическое исследование (МНИОИ им. П. А. Герцена) с антителами: виментин, гладкомышечный актин, CD 34 — положительная в сосудах; десмин, СВ 68 — отрицательная в опухоли; кальдесмон — отрицательная; ОЦК, ЦК 7 — положительная в клетках опухоли (рис. 10 на цв. вклейке); СК 20, РЭА, СВх² — отрицательная; Ki 67 — положительная в 60% клеток опухоли; LCA — положительная в лейкоцитах (рис. 11 на цв. вклейке).

Заключение: Низкодифференцированный аденогенный рак с участками дедифференцировки.

При контрольном ТУС 30.06.11 г. (через 1 месяц после операции): В печени (правой доле, 6 сегменте) определяется гипоехогенное неоднородное по структуре очаговое образование округлой формы 15 мм в диаметре — метастаз опухоли (рис. 12). Просвет общего желчного протока 4–3 мм в диаметре, стенки его немного утолщены. Визуализируется одиночный лимфоузел по ходу гепато-дуоденальной связки 16×6 мм.

Наличие очагового образования в 6 сегменте правой доле печени подтверждено при МРТ. В МНИОИ им. П. А. Герцена 13.07.11 г. под контролем УЗИ проведена пункционная биопсия из опухоли. Гистологическое исследование материала пункционной биопсии печени выявило инфильтративный рост низкодифференцированного аденогенного рака с некрозом.

При контрольном ТУС 28.07.11 г. (через 2 месяца после операции): в правой доле печени определяется гипоехогенное неоднородное по структуре гипervasкуляризованное образование 30×22 мм (метастаз), проксимальнее внутривнутрипеченочный желчный проток расширен до 4–4,5 мм в диаметре. Просвет общего желчного протока 4–3 мм в диаметре, стенки его утолщены до 3–3,5 мм (признаки холангита? инфильтративного опухолевого роста?) (рис. 13 на

цв. вклейке). По ходу гепатодуоденальной связки одиночный лимфоузел 9×7 мм.

Быстрое увеличение метастатического очага (с 15 до 30 мм в диаметре за 1 месяц) и сдавление им сегментарного желчного протока с расширением последнего до 4–5 мм в диаметре свидетельствовало об агрессивности опухолевого процесса. Учитывая наличие единичного метастатического очага в печени, не превышающего по размерам 3 см в диаметре, в МНИОИ им. П. А. Герцена 12.08.11 г. проведена радиочастотная термоабляция метастаза.

При контрольном ТУС 20.09.11 г. (через 5 недель после абляции): Печень — не увеличена, в правой доле 6 сегменте гипоехогенное неоднородное по структуре образование с гиперэхогенными участками 42×30 мм — метастаз после абляции (проксимальнее желчный проток расширен до 2,5 мм в диаметре), в правой доле несколько гипоехогенных очагов с более эхогенным центром до 20 мм в диаметре (метастазы), эхогенность остальной паренхимы немного повышена. Общий желчный проток — просвет 3–2 мм в диаметре, стенки на всем протяжении утолщены до 3–4 мм, контур их размыт. По ходу гепатодуоденальной связки несколько лимфоузлов, наибольшие 23×20 мм и 50×15 мм (рис. 14).

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология рака желчного пузыря неизвестна, однако отмечено, что заболевание значительно чаще встречается на фоне различных заболеваний органов пищеварения и желчного пузыря, в частности. Женщины болеют чаще, чем мужчины. Этот факт, вероятно, связан с более частым распространением ЖКБ среди лиц женского пола. Вероятность развития опухоли (до 20–25%) возрастает у пациентов с кальцифицированным («фарфоровым») желчным пузырем. Аномалии слияния Вирсунгова протока с общим желчным протоком и патологические рефлюксы панкреатического сока также могут способствовать развитию рака желчного пузыря [1]. Примерно в 5–10% случаев при первичном склерозирующем холангите выявляют холангиокарциному [2].

В нашем наблюдении имело место длительное камненосительство (около 18 лет), что могло быть одним из факторов риска развития злокачественного процесса. Кроме того, у больной, начиная с 2001 года, при УЗИ в желчном пузыре выявлены признаки аденомиоматоза. Вопрос о возможной связи аденомиоматоза (АММ) и рака желчного пузыря остается открытым. Имеются указания, что течение АММ, особенно его сегментарный тип, может осложняться аденокарциномой желчного пузыря [3]. До 2008 года было описано всего 8 случаев обнаружения злокачественного процесса в синусах





Рис. 12. ТУС, через один месяц после холецистэктомии. В правой доле печени гипоэхогенное, неоднородное по структуре образование 1,5 см в диаметре — метастаз (стрелка).



Рис. 14. ТУС, через 5 недель после радиочастотной термоабляции;
 а — дилатированный сегментарный желчный проток (короткая стрелка) и метастазы в правой доле печени (большее по размерам неоднородное по структуре образование — метастаз после абляции, меньшее — «свежий» метастаз, длинные стрелки);
 в — холедох с резко утолщенными стенками (короткие стрелки), рядом увеличенный лимфоузел (длинные стрелки);
 с — увеличенные лимфоузлы по ходу гепатодуоденальной связки (стрелки).

Рокитанского-Ашоффа или ходах Люшка [4]. Это может быть обусловлено тем, что те же патологические процессы (хроническое воспаление, конкременты) могут локализоваться и непосредственно в синусах Рокитанского-Ашоффа (рис. 15 на цв. вклейке).

В нашем наблюдении гистологическое исследование операционного материала не выявило признаков злокачественного роста в очагах АММ, атипичные клетки были обнаружены в краях ксантомных язв (рис. 8, 9). Сведения о роли ксантогранулематозного процесса в билиарном канцерогенезе немногочисленные. Это обусловлено редкой патологией желчного пузыря. Достаточно сказать, что в отечественной литературе до 2002 года было опубликовано лишь 3 сообщения, касающиеся ксантогранулематозного холецистита (КГХ) [5]. Однако последующие наблюдения показали, что КГХ встречается значительно чаще, чем диагностируется на дооперационном этапе [6]. В патогенезе КГХ ведущее значение придают застою желчи и нарушению ее оттока с последующим присоединением воспалительного процесса. Предполагается, что гипертензия в желчном пузыре, возникающая при нарушении эвакуации желчи, может способствовать разрыву синусов Рокитанского-Ашоффа. Это приводит к проникновению липидов желчи в стенку желчного пузыря, накоплению гистиоцитов с фагоцитозом пигментов желчи, гемосидерина, холестерина. Со временем макрофаги превращаются в ксантомные клетки, скопления которых образует характерные ксантомные церроидные узелки. Вокруг них развивается воспалительная реакция, формируются микроабсцессы. В последующем абсцессы могут опорожняться как в полость желчного пузыря, образуя изъязвления на слизистой оболочке, так и через наружную его поверхность, формируя свищи с рядом расположенными органами. Воспалительно-деструктивный процесс сопровождается выраженным утолщением стенки желчного пузыря (до 2–2,5 см), которое может носить диффузный или локальный характер. В нашем наблюдении были все основные условия для развития ксантогранулематозного процесса. Конкремент блокировал отток желчи из пузыря (УЗИ от 25.05.2011 г.), внутрипузырная гипертензия и разрыв синусов Рокитанского-Ашоффа, вероятно, запустили патогенетическую цепочку, описанную выше. Макроскопическая картина КГХ во многих случаях напоминает рак желчного пузыря (рис. 7), особенно если патологический процесс распространяется на окружающие органы. По данным литературы, сочетание КГХ с раком желчного пузыря достигает 10% [7].

И, наконец, пациентке было 59 лет. Известно, что с возрастом увеличивается риск развития злокачественных опухолей, включая и рак желчного пузыря. Это обусловлено тем, что частота метаплазии и дисплазии, считающихся предраковыми состояниями, также увеличивается с возрастом [8, 9].

Таким образом, анализируя причины развития рака желчного пузыря в нашем клиническом наблюдении, можно выделить несколько факторов риска, которые могли бы способствовать формированию злокачественного процесса: возраст, женский пол, холецистолитиаз (длительное камне-носительство), АММ и КГХ. Длительное течение КГХ привело к формированию множества язвенных дефектов в слизистой оболочке желчного пузыря (ксантомные язвы), в гистологической картине которых отмечалось развитие грануляционной ткани среди скоплений пенных клеток (рис. 8). В краях этих язвенных дефектов наблюдались явления регенераторной гиперплазии клеток поверхностного эпителия с участками их дисплазии (рис. 15), которые и могли послужить источником развития злокачественной опухоли.

Патогенез рака желчного пузыря не известен. В настоящее время достойны внимания две основные предполагаемые модели канцерогенеза: развитие аденокарциномы из аденомы желчного пузыря и в виде развития последовательности патологических событий — метаплазия-дисплазия-карцинома [10]. Предполагается, что в качестве механизмов, запускающих цепь таких последовательных патологических процессов, могут выступать различные факторы.

Частое сочетание холецистолитиаза и рака желчного пузыря породило мнение, что длительное механическое раздражение слизистой оболочки желчного пузыря способно приводить к развитию рака. И даже предпринимаются попытки доказать, что риск развития рака желчного пузыря может быть связан с составом желчных камней [11]. Однако анализ большого числа холецистэктомий, выполненных по поводу холецистолитиаза, показывает, что рак желчного пузыря у таких больных встречается сравнительно редко и не превышает 1–3%.

Еще в 40-х годах прошлого столетия появились данные, свидетельствующие о возможном канцерогенном эффекте желчных кислот. С тех пор накопилось значительное количество убедительных доказательств, указывающих на то, что желчные кислоты могут быть важным фактором риска развития рака желудочно-кишечного тракта [12].

В последние годы появились данные, свидетельствующие об обнаружении различных видов *Helicobacter* у больных со злокачественными заболеваниями билиарного тракта. По данным разных авторов, при раке желчного пузыря частота обнаружения хеликобактерной ДНК в образцах желчи или ткани желчного пузыря составляет 28–87% [13, 14, 15]. Дальнейшее накопление знаний в этом направлении позволит уточнить роль этих



микроорганизмов в развитии злокачественных поражений билиарного тракта.

Патоморфология. У подавляющего большинства больных при гистологическом исследовании выявляют аденокарциному желчного пузыря, реже встречается скирр. К казуистическим случаям относят саркому желчного пузыря. Рак с локализацией в желчном пузыре встречается в 3–4 раза чаще, чем в желчных путях.

По характеру роста опухоли различают:

- диффузно-инфильтративную форму;
- узловатую форму;
- папиллярную форму.

Преобладает диффузно-инфильтративная форма, которая поражает стенку желчного пузыря. Узловатая и папиллярная формы встречаются реже и характеризуются ростом в просвет желчного пузыря.

Рак чаще локализуется в области дна и шейки желчного пузыря, но в связи с быстрым ростом, установить первичную локализацию бывает трудно. Шеечная локализация рака более опасна, так как быстрее дает метастазы в регионарные лимфоузлы. В нашем случае язва, в которой были обнаружены дисплазия и рак, локализовалась в теле желчного пузыря, ближе к его дну. Однако и эта локализация проявила себя быстрым метастазированием в печень.

В нашем наблюдении были выявлены множественные изъязвления слизистой оболочки желчного пузыря. Ксантомная язва, образовавшаяся на фоне ксантогранулематозного холецистита, характеризовалась значительной глубиной некротических изменений и выраженной пролиферацией эпителия в краях и участками дисплазии клеток. Злокачественная опухоль, развившаяся в этих условиях, характеризовалась сложной гистологической структурой, затруднявшей верификацию ее морфогенетического источника и потребовавшей проведения дополнительных иммуногистохимических исследований.

Эра лапароскопической холецистэктомии поставила вопрос об изменении существующего подхода к методике гистологического исследования операционного материала, так как экспертиза материала из стандартных сегментов (дно, тело, шейка желчного пузыря) или других макроскопически измененных участков не всегда позволяет исключить злокачественное поражение. Японские исследователи предлагают подвергать гистологическому исследованию все полоски желчного пузыря шириной в 1 см. В этом случае частота выявления нарушения процессов пролиферации и обнаружения карцином увеличивается соответственно до 13,5% и 3,5% [16].

Увеличение числа лапароскопических холецистэктомий повысило частоту обнаружения, так называемых, случайных раков желчного пузыря, которые не подозревались на дооперационном этапе.

В нашем наблюдении на дооперационном этапе рак желчного пузыря также не подозревался.

Клиника. Клинические проявления рака желчного пузыря на ранних стадиях определить невозможно, так как заболевание у большинства пациентов (по меньшей мере, у $\frac{2}{3}$ больных) протекает бессимптомно. На ранней стадии рак желчного пузыря выявляется чаще как случайная находка, в большинстве случаев только на операции.

Клиническая картина зависит от локализации, длительности и степени распространения опухоли, наличия осложнений. Развитие рака желчного пузыря на фоне холецистолитиаза часто является причиной поздней диагностики. Больные, страдающие желчнокаменной болезнью, постепенно привыкают к заболеванию, и даже появление характерных для раковой интоксикации симптомов обычно расценивается ими как обострение хронического калькулезного холецистита [17].

В нашем наблюдении ухудшение состояния здоровья больная отметила за 5 месяцев до операции, когда боли в животе стали интенсивнее. Однако это не насторожило больную, и она не обратилась за медицинской помощью. Только 4 мая 2011 г. в связи с приступом сильных болей в верхних отделах живота, сопровождающихся ознобом, субфебрильной температурой, она была госпитализирована с диагнозом «острый калькулезный холецистит», который подтвердился при УЗИ.

Появление клинических симптомов, характерных для рака желчного пузыря, свидетельствует о запущенной стадии заболевания. Больных беспокоят непрекращающиеся боли в правом подреберье, отрыжки горечью, тошнота, рвота, потеря массы тела. В последующем присоединяется желтуха с субфебрильной лихорадкой. Желтуха — наиболее частый признак рака желчного пузыря. Она отмечается в 50–70% случаев и сравнительно редко является первым симптомом заболевания. Раньше она появляется при локализации опухоли в области шейки желчного пузыря с прорастанием в общий желчный проток. Позже — при локализации в области тела и дна желчного пузыря. Однако во всех случаях желтуха является поздним симптомом заболевания, свидетельствующим о прорастании опухоли желчных протоков или сдавления их метастазами. В нашем наблюдении желтуха отсутствовала, а в биохимическом анализе крови не было признаков холестаза.

Часть симптомов при раке желчного пузыря может быть связана с различными осложнениями (острый холецистит, гнойный холангит, гнойники в печени и подпеченочном пространстве, перитонит, асцит). Причиной асцита является канцероматоз брюшной полости, а его быстрое накопление может быть связано с развитием портальной гипертензии, обусловленной сдавлением опухолью воротной вены.

В нашем наблюдении рак желчного пузыря явился случайной находкой в результате гистологического

исследования операционного материала. В связи с тем, что клиническое обследование, а также данные лабораторных и инструментальных методов исследования не давали как до так и во время операции убедительных оснований для подозрения на злокачественный процесс, была выполнена стандартная холецистэктомия.

Одной из особенностей клинического течения рака желчного пузыря является быстрый рост и раннее метастазирование. Этому способствует наличие хорошо развитой лимфатической сети. Чаще всего отмечаются метастазы в печень и лимфатические узлы по ходу желчных протоков. В нашем наблюдении одиночный метастаз в печень был обнаружен уже через 1 месяц после операции, и отмечался быстрый его рост. Реже метастазы распространяются на желудок, двенадцатиперстную кишку, сальник, поперечную ободочную кишку. Иногда образуются фистулы с полыми органами или их сдавление растущей опухолью.

При сдавлении желчных протоков в сыворотке крови, моче и кале выявляются изменения, характерные для холестатической желтухи. При биохимическом исследовании крови выявляются повышенные уровни АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТП.

При исследовании сыворотки крови на наличие онкомаркеров лишь в 25–50% случаев удается обнаружить повышенные концентрации СА-19–9. Другие онкомаркеры, включая раково-эмбриональный антиген и альфа-фетопротеин, не имеют диагностического или прогностического значения при карциноме желчного пузыря. В нашем наблюдении РЭА не имел диагностически значимого титра, т. к. в сыворотке крови был выявлен в концентрации 0,5 нг/мл (при норме менее 5,0 нг/мл).

Диагностика. Инструментальная диагностика начальных стадий рака значительно затрудняется при наличии в полости желчного пузыря конкрементов, сгустков более эхогенной или замазкообразной желчи. Ведущими в диагностике рака желчного пузыря являются: чрескожная холангиография, КТ, магнитно-резонансная холангиография, УЗИ, особенно ЭУС.

Как УЗИ, КТ, так и другие инструментальные методы исследования более информативны при экзoфитном росте опухоли. По данным Т. У. Lee и соавт., чувствительность в выявлении «внутрипросветного» рака желчного пузыря с и без желчных камней составила для УЗИ 63,6% и 91,3%, а для КТ 80% и 100% соответственно. В то время как при инфильтративном росте опухоли 12,5% и 25% для УЗИ и 71,4% и 75% для КТ [18].

Цитологическое исследование желчи, полученной с помощью катетера, введенного в общий желчный проток, позволяет выявить опухолевые клетки лишь в 20–40% случаев.

Основным методом диагностики рака желчного пузыря является УЗИ. В нашем наблюдении, по данным УЗИ (ТУС и ЭУС), до операции не удалось заподозрить рак желчного пузыря. Трудность

диагностики заключалась в том, что злокачественный процесс развивался на фоне КГХ и ограничивался пределами ксантомных язв. Метастазы в печень до операции с помощью УЗИ также выявить не удалось.

Сочетание УЗИ и КТ позволяет диагностировать рак желчного пузыря в 60–80% случаев. Однако к моменту, когда опухоль определяется с помощью УЗИ и КТ, как правило, уже имеются метастазы, и радикальное удаление опухоли невозможно. Распространенность заболевания и его стадию можно оценить с помощью МРТ или ЭУС. ЭУС с контрастным усилением позволяет улучшить визуализацию аденокарцином за счет их гиперваскуляризации.

При локализации опухоли в области пузырного протока выявляются признаки «отключенного» желчного пузыря. Поэтому выявление не функционирующего желчного пузыря при отсутствии камней в нем должно настораживать в отношении опухолевого процесса. Выявление заболевания на стадии, ограниченной только желчным пузырем, увеличивает благоприятный прогноз, в то время как выживаемость после операции при метастазировании в лимфоузлы гепатодуоденальной связки составляет в среднем 15 месяцев [19].

В последние годы для диагностики рака желчного пузыря под контролем УЗИ применяется чрескожная тонкоигольная биопсия, однако она еще не получила широкого распространения и выполняется, как правило, в специализированных стационарах.

Лечение. Рак желчного пузыря — быстро прогрессирующее заболевание с плохим прогнозом. Химио- и лучевая терапия недостаточно эффективны. В настоящее время хирургическое лечение — единственный метод, который еще оставляет определенную надежду больному. Однако к моменту появления клинических симптомов, которые заставляют пациента обратиться в клинику, опухоль почти неизбежно распространяется за пределы желчного пузыря, что значительно сужает показания к проведению хирургического вмешательства с лечебными целями. В продвинутых стадиях операция не оказывает должного эффекта. Метастазирование идет либо путем непосредственной инвазии, либо по лимфатическим и кровеносным сосудам. Наличие метастазов опухоли требует проведения расширенной холецистэктомии, что сопровождается высокой послеоперационной летальностью и плохими отдаленными результатами. В связи с поздней диагностикой заболевания на момент операции, более 75% карцином оказываются нерезектабельными. Следует отметить, что ранее при подтвержденном раке желчного пузыря радикальная операция проводилась лишь в 5% случаев. Из-за этого при установлении диагноза рака



желчного пузыря большинство хирургов занимают пессимистическую позицию.

В последние годы при небольших и одиночных метастазах в печени все более широкое применение в онкологии находит радиочастотная термоабляция (РЧА). Частота полных некрозов (при первичных и метастатических опухолях) составляет 24–98%. Лучшие результаты получены при абляции опухолей до 2 см в диаметре; применение РЧА при опухолях большего размера сопряжено с резким увеличением частоты рецидивов. Отдаленные результаты радиочастотной термоабляции при опухолях печени подтверждают возможность существенного продления жизни (клинического излечения). Нашей больной 12.08.2011 г. проведена РЧА метастатического очага в 6 сегменте печени. Однако при УЗИ от 20.09.2011 отмечено увеличение размеров метастаза, подвергнутого РЧА, и появление новых метастатических очагов, что резко ухудшило прогноз заболевания (рис. 13).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост онкологической заболеваемости резко обострил проблему ранней диагностики злокачественных поражений, в том числе и билиарного тракта. Латентное течение и быстрое метастазирование рака желчного пузыря являются причиной того, что в подавляющем большинстве случаев

заболевание диагностируется на поздней стадии, когда возможность проведения радикальной операции упущена. Определенную помощь в профилактике рака желчного пузыря могло бы оказать уточнение спектра факторов риска и предраковых заболеваний. Однако этот вопрос еще далек от своего решения. Представленный клинический случай интересен тем, что на протяжении 18 лет прослежено естественное течение желчнокаменной болезни. Несмотря на то, что клинически холецистолитиаз на фоне аденомиоматоза протекал относительно благоприятно и темпы роста желчных камней были низкими, течение заболевания осложнилось развитием ксантогранулематозного процесса. Малое число наблюдений и недостаточное знакомство клиницистов с этой патологией не позволяет проявлять необходимую в этих случаях онкологическую настороженность. Случай поучителен тем, что еще раз обосновывает необходимость проведения более активной тактики ведения больных при бессимптомном камненосительстве. Отрицательная динамика в виде быстрого утолщения стенки желчного пузыря у таких больных также должна быть настораживающим фактором в отношении онкологической патологии и обосновывает необходимость проведения cito-диагностики во время холецистэктомии, что позволит определить объем оперативного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beltran M. A., Vrasko J., Cumsille M. A. et al. Occult pancreaticobiliary reflux in gallbladder cancer and benign gallbladder diseases. // *J Surg Oncol*. — 2007 Jul 1;96 (1):26–31.
2. Rosen CB, Nagorney DM. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. // *Semin Liver Dis* — 1991; 11:26–30.
3. Nabatame N, Shirai Y, Nishimura A, et al. High risk of gallbladder carcinoma in elderly patients with segmental adenomyomatosis of the gallbladder. // *J Exp Clin Cancer Res*. — 2004 Dec; 23 (4):593–8.
4. Terada T. Gallbladder adenocarcinoma arising in Rokitansky-Aschoff sinus. // *Pathol Int*. — 2008 Dec; 58 (12):806–9.
5. Ильченко А. А., Быстровская Е. В., Орлова Ю. Н. и др. Ксантогранулематозный холецистит. Литературный обзор и собственное наблюдение // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2002. — № 2. С. 68–75.
6. Ильченко А. А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. — 2-е изд., перераб и доп. — ООО «Издательство «Медицинское информационное издательство». 2011. — 880 с.
7. Cardenas-Lailson LE, Torres-Gomez B, Medina-Sanchez S, et al. Epidemiology of xanthogranulomatous cholecystitis. // *Cir Cir*. — 2005 Jan-Feb; 73 (1):19–23.
8. Yamagiwa H, Tomiyama H. Intestinal metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence of the gallbladder. // *Acta Pathol Jpn*. — 1986; 36:989–97.
9. Fernandes JE, Franco MI, Suzuki RK. et al. Intestinal metaplasia in gallbladders: prevalence study. // *Sao Paulo Med J*. — 2008; 126:220–2.
10. Meirelles-Costa ALA, Bresciani CJC, Perez RO. et al. Are histological alterations observed in the gallbladder precancerous lesions? // *Clinics*. — 2010; 65 (2):143–50.
11. Sharma A, Srivastava M, Gowda N, et al. Difference in gallstones of benign and malignant diseases by nuclear magnetic resonance spectroscopy: a pilot study. // *Gut* — 2006; 55 (Suppl V) A315.
12. Bernstein H., Bernstein C., M Payne C., Dvorak K. Bile acids as endogenous etiologic agents in gastrointestinal Cancer. // *World J Gastroenterol*. — 2009 July 21. 15 (27): 3329–3340.
13. Fukuda K, Kuroki T, Tajima Y. et al. Comparative analysis of Helicobacter DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. // *Carcinogenesis*. — 2002 Nov; 23 (11):1927–31.
14. Murata H, Tsuji S, Tsujii M. et al. Helicobacter bilis infection in biliary tract cancer. // *Aliment Pharmacol Ther*. — 2004, Jul; 20 Suppl. 1:90–4.
15. Ильченко А. А. Helicobacter spp. и билиарная патология // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2006. — № 1. С. 59–68.
16. Albores-Saavedra J, Henson DE. Atlas of tumor pathology. 2nd series, fascicle 22. // Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. — 1986. Tumors of the gallbladder and extrahepatic ducts.
17. Мовчун А. А., Шатверян Г. А. Рак желчного пузыря при хроническом калькулезном холецистите. // *Хирургия*. — 1997. № 7. С. 19–21.
18. Lee TY, Ko SF, Huang CC. et al. Intraluminal versus infiltrating gallbladder carcinoma: clinical presentation, ultrasound and computed tomography. // *World J Gastroenterol*. — 2009 Dec 7; 15 (45):5662–8.
19. Chan K. M., Yen T. S., Tseng J. H. et al. Clinicopathological analysis of cystic duct carcinoma. // *Hepatogastroenterology*. — 2005; 52 (63): 691–4.