

УДК 616.3:616-006.8

**АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ****Гришечкина И.А., Викторова И.А., Трухан Д.И., Кондратьева Н.А.***ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения РФ, Омск, e-mail: irina.grishechkina.omsk@gmail.com*

Холангиокарцинома – злокачественная опухоль, исходящая из мутировавших клеток эпителия желчных протоков, относится к группе наиболее агрессивных новообразований желудочно-кишечного тракта. Клиническая картина внутрипеченочной холангиокарциномы неспецифична и этих данных часто недостаточно для проведения диагностического поиска. Приведенный клинический пример наглядно демонстрирует, что для раннего выявления внутрипеченочной холангиокарциномы на операбельной стадии, необходима высокая онкологическая настороженность, хорошее знание возможностей современных методов лучевой и эндоскопической диагностики и тщательный, кропотливый дифференциально-диагностический поиск причин имеющихся болевого и астенического синдромов.

**Ключевые слова:** гепатология, внутрипеченочная холангиокарцинома, диагностика**CURRENT ASPECTS OF DIAGNOSIS INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA****Grishechkina I.A., Viktorova I.A., Trukhan D.I., Kondratieva N.A.***Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, e-mail: irina.grishechkina.omsk@gmail.com*

Cholangiocarcinoma – malignant tumor originating from a mutated epithelial cells of the bile ducts, belongs to the most aggressive tumors of the gastrointestinal tract. The clinical picture of intrahepatic cholangiocarcinoma is nonspecific and these data are often not sufficient for diagnostic search. We have a clinical example demonstrates that for the early detection of intrahepatic cholangiocarcinoma in the operable stage, requires a high oncological alertness, good knowledge of the capabilities of modern methods of radiation and endoscopic diagnosis and careful differential diagnostic search for the causes of the existing pain and asthenia.

**Keywords:** hepatology, intrahepatic cholangiocarcinoma, diagnostics

Холангиокарцинома (ХК) – злокачественная опухоль, исходящая из мутировавших клеток эпителия желчных протоков, относится к группе наиболее агрессивных новообразований желудочно-кишечного тракта [1–4].

Частота встречаемости ХК в Европе и США составляет 1–2 случая на 100 тысяч населения в год, в Японии и Израиле частота возникновения ХК выше и составляет соответственно 5,5 и 7,3 на 100 тысяч населения в год. В странах Юго-Восточной Азии ХК встречается еще чаще, что связано с гельминтозами, вызываемыми трематодами *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* [2, 4, 5]. В Российской Федерации (РФ) распространен другой природно-очаговый антропоозооз, вызываемый трематодой *Opisthorchis felineus* (сибирской двуусткой) и характеризующийся вовлечением в паразитарный процесс, наряду с органами обитания паразитов (внутрипеченочные желчные и панкреатические протоки, желчный пузырь), важнейших функциональных систем организма с латентным или клинически манифестным течением в острой и хронической стадиях, с различными вариантами их проявлений [6–8]. Наиболее крупный эндемический очаг описторхоза – Обь-Иртышский бассейн (в настоящее

время охватывает более 10 краев и областей России и Казахстана), а мировой центр этой инвазии – Тобольск. Эндемические очаги описторхоза находятся в бассейне Волги и Камы (Казань, Чебоксары), на Южном Урале, в бассейнах Днепра, Днестра и Северной Двины (Даугавы). Из эндемической региональной патологии описторхоз, вследствие активной миграции населения в современной России, в настоящее время становится всеобщей проблемой, в том числе и обуславливающей повышенный риск развития ХК [9, 10].

ХК составляет около 20-25% всех злокачественных новообразований печени [1]. Опухоль чаще развивается у мужчин, пик заболеваемости наблюдается в возрасте 50-70 лет [1,2]. В исследованиях, проведенных в ряде европейских стран, США и Японии, были выявлены облигатные и факультативные факторы риска развития ХК, к которым относятся наличие кист холедоха, гельминтозы (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*, *Opisthorchis felineus*), сопутствующая желчнокаменная болезнь, первичный склерозирующий холангит, неспецифический язвенный колит, контакт с торотрастом (диоксидом тория) и др. [1, 2, 11, 12]. Однако, нередко заболевание носит спорадический характер и может развиваться при

отсутствии какой-либо предшествующей патологии печени или ассоциации с факторами риска [4, 12].

ХК, помимо международной клинко-анатомической классификации рака TNM, может быть разделена по локализации на внутривнутрипеченочную, воротную и дистальную форму. В клинической практике чаще встречаются поражения верхней трети холедоха (56–58%) и общего печеночного протока (30–32%), в то время как внутривнутрипеченочная локализация опухоли обнаруживается достаточно редко (от 6 до 20–25% всех случаев ХК) [1, 2, 12, 13]. Опухоль Клатскина (описана Gerald Klatskin в 1965 г.), или ХК долевых и общего печеночного протоков (рак ворот печени), локализуется проксимальнее места слияния общего печеночного и пузырного протоков (до начала сегментарных печеночных протоков второго порядка) и составляет до 20% всех новообразований протоков печени [14, 15].

Внутрипеченочная холангиокарцинома (ВХК) или холангиоцеллюлярный рак относится к злокачественным опухолям с более агрессивным течением, чем ХК другой локализации или гепатоцеллюлярный рак. Клиническая картина ВХК неспецифична и ее данных недостаточно для постановки диагноза, в связи с чем, у 54% больных заболевание диагностируется на стадии, когда радикальное лечение уже не эффективно [4,5]. У пациента с начальными стадиями заболевание протекает, как правило, бессимптомно. На поздних стадиях пациенты предъявляют жалобы на потерю веса, общее недомогание, дискомфорт в животе, желтуху, гепатомегалию или увеличение живота. Обструкция желчевыводящих путей (холестаз) и обусловленный ей кожный зуд отмечаются достаточно редко [15]. Достаточно редко пациентов беспокоит и лихорадка, однако «проливные ночные поты» и ухудшение общего самочувствия при этом пациенты отмечают часто, вместе с тем, считается, что данные симптомы характерны уже для запущенных стадий заболевания [4, 5, 11, 12].

Наиболее часто отмечается прямая инвазия ВХК в печень и рядом расположенные органы. Метастазы встречаются более чем у 50% больных. Региональные лимфатические узлы поражаются в 75-80% случаев [1].

Лабораторная диагностика ВХК часто неспецифична и редко бывает информативной, за исключением исследования содержания онкомаркеров в плазме и желчи [4,12]. Для диагностики опухолевого процесса используется СА 19-9. При повышении его уровня до 100 U/ml чувствительность в обнаружении холангиоцеллюлярного рака,

развившегося на фоне склерозирующего холангита, составляет 89%, специфичность 86% [1,4]. Для увеличения ценности определения уровня онкомаркеров в диагностическом процессе используется определение их сывороточного индекса, базирующееся на исследовании уровня СА 19-9 и карциноэмбрионального антигена [1]. Другие маркеры, такие как CYFRA 21-1 и СА 242, имеют большее высокую специфичность, однако пока не введены в рутинное обследование [6].

Неспецифическое и агрессивное течение ВХК в сочетании с относительно редкой частотой делают первоначальный диагноз сложным. В связи с чем, инструментальной диагностике ВХК придается решающее значение. Как правило, диагностический процесс начинается с ультразвукового исследования брюшной полости, которое позволяет распознать ВХК в виде однородных и разнородных опухолевых масс, не имеющих специфических УЗ-признаков: в 75% случаев они гиперэхогенны, в 10% – изоэхогенны, в 15% – гипоехогенны с неровной границей [4,11,12].

С большей вероятностью опухоль может быть идентифицирована при магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии. При использовании этих методов, в связи с проведением диагностики других заболеваний, достаточно распространены случайные диагнозы ВХК у бессимптомных пациентов, на долю которых приходится 12–30% [4].

Компьютерная томография (КТ) в 74% случаев способна распознать внутривнутрипеченочную локализацию процесса. Лучше определяются опухоли узлового типа, реже – перидуктально-инфильтративного или внутривнутрипротокового характера. На нативных КТ-изображениях ВХК выглядит как гиподенсное объемное образование с единичными кальцификатами в нем. После болюсного введения контрастного вещества может возникать слабое «периферическое усиление опухоли» и отсутствие накопления контраста в центральной ее части даже в поздней стадии. КТ также полезна для оценки уровня обструкции желчевыводящих путей и степени атрофии печени [4, 11, 12].

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) наиболее информативны T2 – взвешенные изображения: на них опухоль дает относительно высокий по интенсивности сигнал особенно по периферии. В ранней артериальной фазе контрастирования, как и при КТ, невыраженное контрастирование опухоли, которое в более поздней артериальной фазе, сменится появлением гипоинтенсивного ободка [4, 11, 12].

ПЭТ-КТ может обнаруживать ВХК узлового типа размерами около 1 см и более в 85-95% случаев, однако она менее информативна для опухолей с инфильтративным или внутрипротоковым ростом [12]. Более высокую диагностическую точность, по сравнению с КТ и МРТ, ПЭТ-КТ проявило на предоперационном этапе оценки поражения лимфатических узлов и выявления отдаленных метастазов [13].

Для диагностики ВХК также могут быть использованы: МР-холангиография – для оценки состояния желчных протоков, ЭГДС и колоноскопия, лапароскопия – для исключения метастазов по брюшине [13].

Предварительный диагноз ВХК может быть поставлен на основании сочетания данных клинического обследования, отклонений лабораторных параметров и инструментального обследования. Однако для постановки окончательного диагноза требуется гистологическое исследование, которое необходимо всем больным перед началом лечения и для пациентов с имеющимся циррозом печени с целью дифференциальной диагностики с гепатоцеллюлярным раком. Диагноз ВХК считается подтвержденным, если результат гистологического исследования соответствует аденокарциноме желчно-го происхождения [13].

Единственным радикальным методом лечения ВХК позволяющим рассчитывать на увеличение продолжительности жизни пациентов является хирургическое лечение. Однако прогноз после резекции печени остается неудовлетворительным [12, 13]. К тому же большая часть пациентов поступает в лечебные учреждения с запущенными формами заболевания, которые не подлежат радикальному хирургическому лечению, резектабельность составляет не более 15–20%. 3-летняя выживаемость у оперированных больных составляет 45–60%, средняя 18–30 месяцев. У неоперированных больных выживаемость равна в среднем 7 месяцам [1].

Таким образом, для раннего выявления внутривнутрипеченочной ХК на операбельной стадии, необходима высокая онкологическая настороженность на этапе первичной медико-санитарной помощи, хорошее знание возможностей современных методов лучевой и эндоскопической диагностики и тщательный, кропотливый дифференциально-диагностический поиск причин имеющихся болевого и астенического синдромов.

Сложность ранней диагностики внутривнутрипеченочной ХК демонстрирует клиническое наблюдение. Пациент С., 55 лет, в течение последних трех лет отмечал общую слабость. В конце августа 2013 года появился выраженный болевой синдром в поясничной

области позвоночника, усиливающийся при движении и подъеме тяжестей. Anamnesis vitae: курение в течение 40 лет по 1–2 пачки в день, в течение нескольких лет отмечались повышенные цифры АД с максимальным повышением до 190/100 мм. рт. ст., антигипертензивные препараты не принимал. Работает охранником, проживает один. В остальном медицинский и хирургический анамнез без особенностей. Диагностирована люмбагия, назначено лечение НПВП – болевой синдром уменьшился. В первых числах сентября выполнена крупнокадровая флюорография органов грудной клетки и общий анализ крови, не выявившие отклонений.

В конце сентября 2013 года болевой синдром стал беспокоить в покое, в ночное время суток и распространялся на нижние конечности, стала нарастать общая слабость и появились затруднения при выполнении движений (ходьба, вставание). После исключения острой неврологической и хирургической патологии был сформулирован клинический диагноз: «Атеросклеротическая болезнь с преимущественным поражением сосудов нижних конечностей, ишемия 3А стадии. Артериальная гипертензия II стадии, риск 3. ХСН I ст., ФК I. Ожирение 3 стадии» и 18 октября 2013 года пациент был направлен в хирургическое отделение ГКБ № 1. Объективное исследование не выявило значимых отклонений от нормы. В стационаре неоднократно проводился ОАК, который впервые выявил лейкоцитоз до  $18 \cdot 10^9$  г/л и ускорение СОЭ до 48 мм/ч, биохимическое исследование крови: АЛАТ – 56 U/l, АСАТ – 45 U/l. общий анализ мочи, электрокардиография, ультразвуковое исследование брюшной полости – без патологии. Глюкоза крови натощак при многократном определении в диапазоне 10,7–7,25 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,0%. При дуплексном сканировании магистральных артерий нижних конечностей выявлены: атеросклероз магистральных артерий нижних конечностей с преобладанием гемодинамическими значимыми препятствиями кровотоку по артериям левой нижней конечности, окклюзия левой поверхностной бедренной артерии при входе в Гунтеров канал. Пациенту проводилось лечение антигипертензивными препаратами, статинами, дезагрегантами (клопидогрель, ацетилсалициловая кислота), витаминами группы В, сосудистыми препаратами (реополиглюкин, пентоксифиллин), непрямыми антикоагулянтами. На фоне терапии была отмечена положительная динамика болевого и астенического синдрома, но были зарегистрировано не-

сколько эпизодов повышения температуры тела до 38,0°C, кашель с небольшим количеством мокроты, одышка. Эти симптомы были интерпретированы как проявление хронического бронхита, связанного с длительным стажем табакокурения.

Спустя неделю после выписки из стационара вновь отмечено прогрессирование болевого и астенического синдромов. В ноябре пациент консультирован сосудистым хирургом и направлен для диагностики и планового лечения в отделение сосудистой хирургии областной клинической больницы, в которое поступил 10 декабря 2013 года.

При объективном осмотре 10.12.2013 г.: Состояние удовлетворительное, сознание ясное. Питание избыточное: вес – 100 кг (однако, впервые обращено внимание, что за последние 3 года похудел со 125 кг до 100 кг), рост – 176 см, (ИМТ= 32). Периферические и региональные лимфатические узлы, щитовидная железа и суставы не изменены. Кожный покров бледно-розового цвета. Грудная клетка правильной формы, при перкуссии определялся легочный звук, в нижних отделах легких – притупление перкуторного звука, дыхание жесткое, выслушивались влажные хрипы в средних и нижних отделах легких. ЧДД =16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, акцент II тона на аорте. АД = 160/100 мм. рт. ст., пульс – 80 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот правильной формы, увеличен за счет подкожно-жирового слоя. При пальпации мягкий, безболезненный, симптом Щеткина-Блюмберга не определялся. Почки не пальпировались. Симптом поколачивания отрицательный. Пастозность нижних конечностей.

Status localis: кожный покров нижних конечностей с обеих сторон бледной окраски, пульсация на левой бедренной артерии – ослаблена на всем протяжении, на правой конечности сохранена и определялась на a. dorsalis pedis.

При опросе и осмотре пациента 10.12.2013 г. врач приемного отделения обратил внимание на наличие выраженного астенического синдрома и влажных хрипов в легких, снижение массы тела пациента за последние 3 года. Изменения в общем анализе крови (лейкоцитоз, ускорение СОЭ), также не укладывались в диагноз атеросклеротического поражения бедренных артерий. Были назначены: фиброгастроудоденоскопия, выявившая *ulcus tumor* (?) в желудке, эрозивный гастрит, бульбит; УЗИ брюшной полости – признаки гепатомегалии, диффузные изменения в печени, множественные очаговые образования печени (тракто-

вавшиеся как метастатическое поражение). Рентгенографическое исследование органов грудной клетки – диффузная с обеих сторон мелкоочаговая (лимфогенная) диссеминация больше справа и очаговые тени до 20 мм в диаметре, локальное затемнение паракостальных отделов правого легкого на уровне четвертого межреберья толщиной до 18 мм, протяженность 30 мм. Заключение: метастатическое поражение легких.

Через три дня пациент выписан из стационара с диагнозом: «Атеросклеротическая болезнь с преимущественным поражением бедренных артерий. Окклюзия левой бедренной артерии, стадия II Б. Язва-рак желудка?». Ввиду подозрения на онкологическое заболевание в проведении ангиографического исследования было отказано. 16 декабря консультирован онкологом и на основании данных обследования выставлен диагноз: Рак желудка.

19 декабря 2013 года пациент умирает. При патологоанатомическом осмотре (№ 4907 от 20.12.2013 г.): Кожа – желтушного цвета, в легочной ткани – множественные округлой формы узлы в диаметре от 0,5×1 см, 1,5×2 см, белесовато-серого цвета (метастазы), на разрезе выделялось мутное гнойное содержимое. Внутренняя оболочка аорты, бедренных, подвздошных артерий умеренно покрыты атероматозными бляшками. В желудке пусто, слизистая оболочка белесоватая, складчатая, определяется дефект слизистой 1×1 см. Печень была бугристая, с множественными участками разрастания опухолевой ткани в виде узлов (до 2,5 см) с нечеткими границами, размером 30×19×14×8 см, плотной консистенции, белесоватого цвета. Гистологическое исследование – злокачественное новообразование желчных протоков печени, внутрипеченочная холангиокарцинома М 8160/3. Очаговая серозно-гнойная пневмония, метастазы в легких (акт № 4639 от 20.01.2014 г.). Патологоанатомический диагноз: «Злокачественное образование желчных протоков печени (гистологический диагноз – внутрипеченочная холангиокарцинома (М 8160/3) с метастазами в легкие. Серозная двухсторонняя параканкрозная пневмония Дистрофические изменения внутренних органов».

Описываемый клинический пример иллюстрирует сложность ранней диагностики внутрипеченочной ХК. Клинические проявления опухоли данной локализации неспецифичны, наиболее частые симптомы на операбельной стадии – похудение, недомогание, усталость, «ночная потливость», а основные синдромы – болевой и желтушный [4, 5]. В нашем клиническом наблюдении у пациента желтуха была отмечена

только при патологоанатомическом исследовании, при клинической манифестации преобладали неспецифические симптомы опухолевой прогрессии и болевой синдром в поясничном отделе позвоночника, который вероятнее всего был проявлением паранеопластического синдрома [16]. Наличие сопутствующего заболевания – атеросклеротической болезни с преимущественным поражением атеросклероза бедренных артерий – проявляющегося болевым синдромом сходной локализации, привело к поздней диагностики ХК.

Кроме этого, у пациента отсутствовали облигатные факторы риска развития ХК [1, 4, 12, 13, 17], которые могли бы указать на выбор правильного метода ранней диагностики опухоли. Таким образом, в данной клинической ситуации лишь применение более чувствительных диагностических тестов (компьютерная и позитронно-эмиссионная томография, плазменный уровень онкомаркера СА-19-9, магнитно-резонансная холангиопанкреатикография с контрастированием) [14,17] позволили бы своевременно поставить пациенту правильный клинический диагноз.

#### Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. – М.: ООО «М-Вести», 2005. – 536 с.
2. Мастрейко И.П., Шейко С.Б., Алентьев А.В., Азимов Ф.Х. Холангиоцеллюлярный рак (особенности диагностики и лечения) // Практическая онкология. – 2008;4: 229-35.
3. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. – 264 с.
4. Brown K.M., Parmar A.D., Geller D.A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2014;2: 231-46.
5. Rizdi S., Gores G.J. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 2013, Vol. 145, no. 6, doi.: 10.1053/3gastro2013.10.013.
6. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. – СПб.: СпецЛит. 2011. – 127 с.
7. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 367 с.
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. – Новокузнецк: ООО «Полиграфист», 2013. – 154 с.
9. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гельминтозы: актуальные вопросы. *Consilium Medicum*. 2013; 12:52-6.
10. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Гельминтозы и протозозы в клинической практике терапевта // Справочник поликлинического врача, 2014;3: 56-60.
11. Ghouri Y. A. Mian I., Blehacz B. Cancer review: Cholangiocarcinoma. *J Carcinog.* 2015 Feb 23;14:1
12. Bridgewater J., Galle P.R., Khan S.A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma // *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6):1268-89.
13. Базин И.С., Бредер В.В., Виршке Э.Р. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком печени и внепеченочных желчных протоков. – М., 2014. – 49 с.
14. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреева Д.Н. и др. Рак проксимальных отделов внепеченочных желчных протоков (опухоль Клатскина) // Современная онкология. – 2012. – №3. – С. 55-78.
15. Трухан Д.И. Симптом кожного зуда в практике врача первого контакта // Справочник поликлинического врача, 2015; 3: 5-8.
16. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Справочник поликлинического врача, 2003, 3. – С. 23-28.
17. Lee B.S., Park E.C., Park S.W. et al. Hepatitis B virus infection, diabetes mellitus, and their synergism for cholangiocarcinoma development: A case-control study in Korea // *World J. Gastroenterol.* – 2015; 2: 502-10.