

Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе

Бражникова Н.А., Толкаева М.В.

Cancer of liver, biliary tracts and pancreas at chronic opisthorchosis

Brazhnikova N.A., Tolkaeva M.V.

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
Городская клиническая больница № 3, г. Томск*

© Бражникова Н.А., Толкаева М.В.

Длительная описторхозная инвазия может сопровождаться развитием осложненных форм заболевания, требующих оперативных способов лечения. Среди 1170 больных описторхозом, оперированных в Томском гепатологическом центре, в 13% случаев выявлен рак печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Клинические признаки рака длительное время маскируются проявлениями описторхоза, что приводит к III—IV стадии процесса. Значимыми в диагностике являются ультразвуковое исследование и эндоскопические методы: ЭГДС, РХПГ, лапароскопия. Операции носят преимущественно паллиативный (57,4%) или эксплоративный (13%) характер. Лишь в 10,6% случаев удалось выполнить радикальные операции, а в 19% была нецелесообразной даже лапаротомия. Рекомендуется диспансеризация больных хроническим описторхозом с обязательным проведением УЗИ и ЭГДС не реже одного раза в год, своевременная адекватная дегельминтизация.

Ключевые слова: осложнения описторхоза, холангиокарцинома, рак поджелудочной железы, ультразвуковое исследование.

The long-term opisthorchiasis invasion leads to serious complications followed by surgery. Between 1170 patients with *O. felineus*, undergone an operation at the Tomsk hepatologic center, carcinoma of the liver, bile ducts and pancreas was revealed in 13% of cases. Clinical manifestations of carcinoma are masked by signs of opisthorchiasis for a long time, that leads to the process of a disease of stage III—IV. Ultrasonography and endoscopic methods of examination such fibrogastroscopy, pancreatography, laparoscopy seem to be of great importance in diagnosis. All operations are, mainly, of palliative (57,4%) or explorative (13%) character. Radical operations were made in 10,6% of cases only, laparotomy was of no use in 19% of patients. It is recommended to make a prophylactic medical examination of patients with opisthorchiasis including obligatory ultrasound and endoscopic methods once a year at least, an adequate timely dehelminthization.

Key words: complications of opisthorchiasis, cholangiocarcinoma, cancer of pancreas, ultrasonography.

УДК 616.995.122.21:616.3-006.6

Введение

Хронический описторхоз при длительном течении заболевания сопровождается развитием ряда серьезных осложнений, требующих хирургического лечения [1, 8]. Недооценка опасности этих осложнений, поздняя диагностика ведут в ряде случаев к упущению сроков оперативного вмешательства, снижению его эффективности и даже полной неоперабельности больного.

Наиболее серьезным осложнением является рак печени, желчных протоков и поджелудочной железы — органов паразитирования описторхов.

Особенностью опухолей печени у больных описторхозом является развитие их преимущественно из эпителия желчных протоков. Морфологически до 80% опухолей являются холангиокарциномами [3].

Механизм канцерогенеза при описторхозе окончательно не изучен. Многочисленные пато-

морфологические, эпидемиологические и клинические исследования убеждают, что описторхоз является предраковым состоянием. В гиперэндемичных очагах рак печени встречается в 3—9 раз, поджелудочной железы в 2 раза, а внепеченочных желчных протоков в 13 раз чаще, чем на остальных территориях [2, 6, 12].

Возникновение первичного рака печени коррелирует с длительностью и интенсивностью описторхозной инвазии [3, 15]. Длительная и особенно массивная паразитарная инвазия сопровождается выраженными дистрофическими и некротическими изменениями стенок желчевыводительной и панкреатической систем с патологической интенсивной регенерацией эпителия и образованием аденоматозных разрастаний, метаплазией эпителия вплоть до клеточного и тканевого атипизма [2, 10, 13].

Длительная описторхозная инвазия снижает эффективность антигельминтной терапии, ведет к появлению рецидивных форм заболевания. Реинвазии и суперинвазии постоянно вызывают дополнительные очаги пролиферации и повышают риск злокачественного перерождения эпителия желчных протоков [10].

Экспериментальными исследованиями установлено, что в развитии рака печени, помимо паразитарного воздействия, существенную роль играют дополнительные факторы внешней среды, инициирующие рост опухоли — канцерогенные вещества, онкогенные вирусы, радиационные факторы и т.д. [11].

Актуальность проблемы диагностики и лечения рака печени и поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза обусловлена не только высокой частотой, но и длительным скрытым течением заболевания, поздней выявляемостью, высокой послеоперационной летальностью и низкой 5-летней выживаемостью [7, 16]. Низкая эффективность хирургического лечения рака печени обусловлена прежде всего поздней диагностикой заболевания, т.к. описторхоз длительное время маскирует клинику опухоли. В связи с этим возрастает роль инструментальных методов — ультразвукового исследования (УЗИ), лапароскопии (ЛС), компьютерной томографии (КТ) в обследовании больных, имеющих в анамнезе хронический опи-

сторхоз. Вспомогательное значение имеют эндоскопические методы исследования — фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), ретроградная холангиопанкреатография (РХПГ).

В Томском зональном гепатологическом центре за период с 1980 по 2000 г. проходили обследование и лечение по поводу различных хирургических осложнений описторхоза 1170 больных. Из них у 152 (13%) выявлен рак органов гепатопанкреатодуоденальной области: печени и желчных протоков — у 61 пациента, желчного пузыря — у 15-ти, большого дуоденального сосочка (БДС) — у 10-ти, поджелудочной железы — у 66 больных.

Средний возраст больных при всех локализациях рака был примерно одинаков: при раке печени — 54,4 года, желчного пузыря и протоков — 55,5 лет, поджелудочной железы — 55 лет. Длительность инвазии в среднем составила соответственно 16,5 лет, 17,2 и 12,3 года.

Подавляющее большинство больных ранее лечилось от описторхоза, но при обследовании в клинике у всех выявлено наличие паразитов, т.е. имела место супер- или реинвазия.

Клиника

Ранние проявления рака печени и поджелудочной железы маскируются признаками очередного обострения описторхозного гепатохолангиохолестистита, панкреатита, гастродуоденита или инфекционного гепатита. Больные поступают для оперативного лечения из терапевтических и инфекционных отделений при наличии желтухи давностью от 3-х нед и более. Однако подробным уточнением особенностей развития заболевания можно выявить изменения в состоянии еще до развития желтухи. Это усиление болей в правом подреберье и эпигастрии, их постоянный, непреходящий характер, особенно в ночное время; чувство дискомфорта и тяжести, выраженные диспепсические нарушения: снижение аппетита или «беспричинное» похудание, быстрое насыщение, вздутие живота, смена запоров поносами и др. Слабость, недомогание, нарушение сна быстро прогрессируют. Назначаемое лечение обострения хронического описторхоза не приносит облегчения.

Слабость, рвота, прогрессивное похудание чаще встречаются при раке поджелудочной железы. При этом рвота у части больных обусловлена нарушением эвакуации из желудка вследствие сдавления опухолью или прорастания ею двенадцатиперстной кишки. Больные в течение 2—3 мес теряют в весе от 5 до 32 кг.

Желтуха — главный, постоянный признак рака этих локализаций, при этом она стойкая, нарастающая в своей интенсивности, нередко сопровождающаяся высокой температурой и ознобом. Лишь при раке печени желтуха встречается реже (табл. 1).

Лихорадка зависит не только от раковой интоксикации, но и от холангита в результате механического холестаза, что находит подтверждение при операции в виде мутной, гноевидной «белой» желчи и высеивании микрофлоры при бактериологическом исследовании. Лихорадка и зуд настолько изнуряют больных, что они лишаются сна, у них нарастает адинамия, апатия. Лекарственная терапия не приносит облегчения.

Таблица 1

Частота клинических симптомов при различных локализациях рака у больных описторхозом, %

Клинические симптомы	Локализация рака			
	Печень	Желчный пузырь	БДС	Поджелудочная железа
Боли	94	70	70	80
Тошнота	88	83	67	79
Рвота	35	23	33	53
Слабость	80	83	67	90
Похудание	70	67	67	90
Лихорадка	94	90	87	87
Желтуха	59	90	100	70
Гепатомегалия	94	67	33	29
Пальпируемая опухоль	59	60	—	26
Симптом Курвуазье	—	—	83	92
Асцит	41	50	—	29

Гепатомегалия характерна для рака печени. При этом печень уплотнена, бугристая, болезненна. При раке поджелудочной железы и внепеченочных желчных протоков печень также может быть увеличена, но она имеет гладкую поверхность и менее плотную консистенцию.

Пальпации более доступна опухоль при локализации в левой доле печени. Пальпировать непосредственно опухоль желчных протоков и БДС не удается. Доступна пальпации может быть опухоль желчного пузыря, реже — головки поджелудочной железы, как правило, при IV стадии заболевания.

Поздняя госпитализация приводит к выраженным изменениям функционального состояния печени. У большинства пациентов отмечаются проявления острой печеночной или печеночно-почечной недостаточности, что подтверждается лабораторными исследованиями. Характерны гипохромная анемия, эозинофилия, ускоренное СОЭ, при раке печени и протоков — лимфопения.

При желтухе характерно высокое содержание билирубина в крови, преимущественно за счет прямой фракции, выражена гипоальбуминемия при нормальном содержании общего белка. Степень диспротеинемии подчеркивает выраженность печеночной недостаточности. Повышена активность ЩФ, АсАТ и АлАТ, при раке печени и поджелудочной железы повышена амилаза. Изменяются тимоловая и сулемовая пробы, что не только служит проявлением печеночной недостаточности, но и свидетельствует о запущенности ракового процесса.

Как видно из представленных результатов клинических и лабораторных исследований, рак печени, желчного пузыря и протоков, БДС и поджелудочной железы протекает при описторхозе без принципиальных отличий в симптоматике. Паразитарная инвазия длительное время маскирует симптомы рака, поэтому опухоль трудна для своевременной диагностики.

Диагностика

Наиболее информативным и доступным методом инструментальной диагностики опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны является **ультразвуковое исследование**, которое позволяет не только определить размеры и локализацию опухоли, наличие или отсутствие метастазов, асцита, но и выявить свойственные описторхозу изменения печени в виде перидуктального фиброза и холангиоэктазов.

Ультразвуковое исследование при раке печени, желчных протоков, желчного пузыря и поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза за период с 1990 по 2000 г. проведено 87 больным.

В наших наблюдениях у 80% больных **раком печени** опухоль гистологически была представлена холангиокарциномой (аденокарциномой или холангиоцеллюлярным раком).

В зависимости от уровня поражения желчных протоков, выделяют три типа холангиокарцином [9]:

— опухоли внутripеченочной локализации, которые развиваются из мелких внутripеченочных желчных протоков и холангиол печени (периферическая холангиокарцинома);

— опухоли области ворот печени, развивающиеся из эпителия долевого печеночного протока (центральная локализация);

— опухоли дистального расположения, развивающиеся из эпителия внепеченочных желчных протоков (дистальная холангиокарцинома).

При этом авторы отмечают, что внутripеченочное расположение опухоли имеют только 6% пациентов, наиболее часто встречается поражение в области ворот — 67% больных, дистальная локализация отмечается в 27% наблюдений.

У больных описторхозом локализация и эхоскопическая картина холангиокарцином печени имеют некоторые особенности:

1) Опухоли внутripеченочной (периферической) локализации характеризуются диффузно-инфильтративным поражением паренхимы печени в виде бесструктурных участков гиперэхогенной ткани без четких контуров, на фоне которых могут определяться мелкие очаги пониженной и повышенной плотности и кальцинированные включения (рис. 1). Опухоль не имеет четкого отграничения от неизменной ткани печени, что затрудняет диагностику и требует определенного навыка работы.

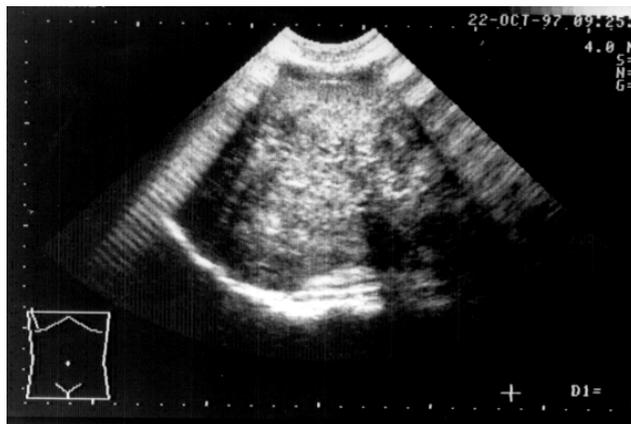


Рис. 1. Ультрасонограмма периферической холангиокарциномы у больного хроническим описторхозом (пояснения в тексте)

Во всех наблюдениях отмечались выраженные перидуктальные и перипортальные фиброзо-инфильтративные изменения в виде повышения эхогенности и утолщения стенок портальных трактов, иногда с элементами обызвествления. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, в периферических отделах печени могут определяться холангиоэктазы.

2) Опухоли центральной локализации характеризуются при ультразвуковом исследовании наличием в области ворот объемного образования небольших размеров (до 3—5 см), изоэхогенного паренхиме печени или пониженной эхогенности, без четких контуров и капсулы. Просвет соответствующего долевого протока на уровне опухоли не дифференцируется, вышележащие отделы и внутripеченочные желчные протоки в одной или обеих долях печени расширены, в то время как внепеченочные протоки имеют обычные размеры (рис. 2).

3) Опухоли общего желчного протока (дистальная локализация) встречаются при описторхозе относительно редко и характеризуются выраженным расширением внутripеченочных желчных протоков в обеих долях печени. Гепатохоледох, как правило, не дифференцируется, либо визуализируется только в проксимальном отделе. Стенки его утолщены, контуры нечеткие, просвет неравномерно сужен. Желчный пузырь, в зависимости от уровня поражения, может быть увеличенным в размерах либо спавшимся.

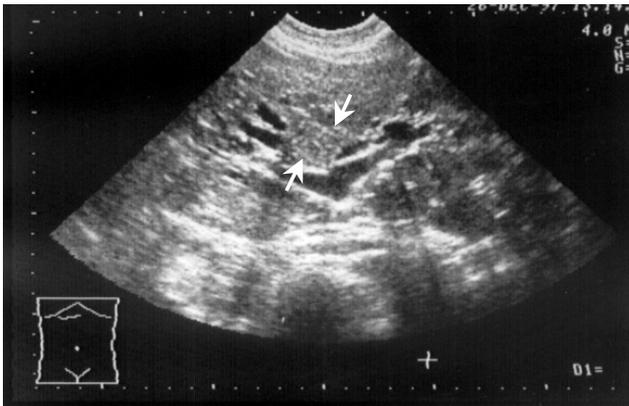


Рис. 2. Ультрасонограмма холангиокарциномы в области ворот печени (обозначено стрелками)

В наших наблюдениях на фоне хронического описторхоза периферическая локализация опухоли была выявлена у 67% больных раком печени, поражение области ворот — у 19% пациентов, внепеченочных желчных протоков — у 14% больных.

Полученные результаты доказывают, что рак печени при описторхозе, в отличие от холангиокарцином у неинвазированных больных, развивается преимущественно из эпителия мелких внутрипеченочных желчных протоков, в которых в результате паразитарной инвазии происходят наиболее грубые морфологические изменения. Данные, полученные нами, совпадают с результатами патоморфологических исследований Sinawat P. et al. (1991), которые при изучении 61 случая периферической внутрипеченочной холангиокарциномы в 94% наблюдений обнаружили инвазию *O. viverrini* или проявление перенесенного ранее описторхоза [14]. Данный тип опухоли характеризуется инфильтративно-очаговым характером поражения паренхимы без расширения желчных протоков и развития симптомов механической желтухи, что объясняет длительное бессимптомное течение заболевания, сложности визуализации при ультразвуковом исследовании и, как следствие, — позднюю диагностику. На момент постановки диагноза в клинике у 85,7% пациентов опухоль была признана неоперабельной.

При **раке желчного пузыря** у больных описторхозом эхоскопически отмечалась экзофитная форма опухоли (33%), инфильтративная (17%) и

поражения смешанного характера (50%). У всех пациентов выявлено прорастание опухоли в печень, наличие внутриорганных метастазов и увеличение регионарных лимфатических узлов. У 67% пациентов рак желчного пузыря сочетался с желчно-каменной болезнью. Дополнительные исследования показали, что частота развития опухоли желчного пузыря у больных описторхозом не отличается от частоты данного заболевания у неинвазированных больных [5]. Особенности клинической и ультразвуковой картины также нами не отмечено. Очевидно, рак желчного пузыря нельзя считать прямым следствием паразитарной инвазии. В отличие от желчных протоков, желчный пузырь не является местом обитания описторхов и, соответственно, не подвергается их механическому и токсическому воздействию.

В **поджелудочной железе** у больных описторхозом опухоль чаще локализовалась в головке (70%), реже — в теле и хвосте железы (30%).

При раке головки поджелудочной железы эхоскопически отмечались увеличение головки железы от 3,0 до 6,3 см, неровность и нечеткость ее контуров, неоднородность структуры. При этом эхогенность головки была пониженной или повышенной, а иногда и смешанной, с участками различной плотности. Практически у всех пациентов отмечалось расширение вирсунгова протока, холедоха и внутрипеченочных желчных протоков, а также увеличение размеров желчного пузыря.

У больных описторхозом рак поджелудочной железы развивается, как правило, на фоне хронического описторхозного панкреатита, который протекает с преимущественным поражением головки железы и часто имеет псевдотуморозную форму, что существенно затрудняет, а иногда делает невозможной, их дифференциальную диагностику при ультразвуковом исследовании [5].

В выявлении опухолей органов, пораженных описторхами, важна и **эндоскопическая диагностика**. Всем больным выполнялась ЭГДС — для выявления рака БДС с биопсией и морфологическим определением структуры опухоли. При раке головки поджелудочной железы можно отметить оттеснение задней стенки двенадцатиперстной кишки кпереди, а у отдельных больных — про-

растание опухоли и стенозирование просвета кишки. Значима и РХПГ, особенно для решения вопроса об операбельности при раке желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков.

При всех локализациях рака целесообразна **лапароскопия**: метод позволяет не только уточнить локализацию опухоли, но и оценить ее размеры, наличие или отсутствие метастазов, асцита, т.е. определить возможность и объем оперативного вмешательства.

Из-за дороговизны МРТ, КТ проводили лишь при неубедительных данных вышеназванных методов обследования, для дифференциального диагноза с хроническим псевдоопухолевым панкреатитом.

Лечение

Показания к операции абсолютные при любой локализации опухоли. К сожалению, чаще удается выполнить лишь паллиативные (57,4%) и эксплоративные (13%) операции. В 19% случаев от оперативного вмешательства пришлось отказаться. Радикальные операции удалось выполнить лишь в 10,6% случаев.

При раке печени, желчного пузыря и протоков только пяти больным была сделана резекция печени, 33 — лапаротомия с биопсией. Трем пациентам было выполнено чрезкожное дренирование протоков. После лапаротомии двое больных умерло (ОППН и желчный перитонит).

При раке БДС, когда, казалось бы, легко поставить диагноз с помощью ЭГДС, лишь в трех случаях удалась трансдуоденальная папиллэктомия. В 5 случаях была выполнена холецистоэнтеростомия, в 2 — лапароскопическая холецистостомия (метастазы в печень, асцит).

При раке поджелудочной железы семи пациентам выполнены радикальные операции: 5 — панкреатодуоденальные резекции, 2 — резекция тела и хвоста поджелудочной железы. В 59 случаях выполнена холецистоэнтеростомия (5 из них — с гастрэнтеростомией, 5 — с криодеструкцией опухоли).

Продолжительность жизни пациентов после радикальных и паллиативных операций составила от 1 г. до 3 лет. Один больной после панкреатодуо-

денальной резекции прожил 5 лет, но умер от метастазов в печень.

Таким образом, рак органов, пораженных описторхами, труден для диагностики, болезнь в большинстве случаев не подлежит радикальному лечению. Это подчеркивает важность профилактики описторхоза, необходимость его своевременного выявления и лечения, и обязательность диспансеризации больных с ультразвуковым и эндоскопическим контролем не менее одного раза в год.

Литература

1. Бражникова Н.А. Хирургические осложнения хронического описторхоза // *Анналы хирург. гепатологии*. 1997. Т. 2. С. 88—93.
2. Бычков В.Г. Описторхоз и рак печени у населения гиперэндемического очага. Новосибирск: Наука, 1992. 175 с.
3. Глумов В.Я., Котриков В.В., Третьякова Н.А. Патогенез и морфология первичного рака печени, развившегося на фоне описторхоза // *Вопросы онкологии*. 1974. < 9. С. 46—49.
4. Зубов Н.А., Чернова А.С. Морфология холангиоцеллюлярного рака, развившегося на фоне описторхоза // *Описторхоз человека: Матер. межобл. науч.-практ. конф.* Томск, 1979. С. 75—77.
5. Толкаева М.В. Ультразвуковая диагностика хирургических осложнений описторхоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1999. 23 с.
6. Шайн А.А. Описторхоз как предрак гепатопанкреатодуоденальной зоны // *Матер. межобл. научно-практ. конф. по пробл. «Описторхоз человека»*. Томск, 1979. С. 202—203.
7. Bhudhisawasdi V. Place of surgery in opisthorchiasis associated cholangiocarcinoma. // *Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health*. 1997. V. 28. < 1. P. 85—90.
8. Chiu A., Neff M., Garcia G. Late complications of infection with *Opisthorchis viverrini* // *West J. Med*. 1996. V. 164. < 2. P. 174—176.

9. *Cholangiocarcinoma*: a spectrum of intrahepatic, perihilar and distal tumors / A. Nakeeb, A. Henry, A. Teylor et al. // *Annals of Surgery*. 1996. V. 224. < 4. P. 463—475.
10. *Cross-sectional* patterns of hepatobiliary abnormalities and possible precursor conditions of cholangiocarcinoma associated with *Opisthorchis viverrini* infection in humans / D.B. Elkins, E. Mairiang, P. Sithithaworn et al. // *Am J. Trop. Med. Hug*. 1996. V. 55. < 3. P. 295—301.
11. *Enhancement* of DHPN induced hepatocellular, cholangiocellular and pancreatic carcinogenesis by *Opisthorchis viverrini* infestation in Syrian golden hamsters. / W.Thamavit, M.A. Moore, Y.Hiasa, Ito N. // *Carcinogenesis*. 1988. V. 9. < 6. P. 1095—1098.
12. *Precancerous* lesions of the biliary tree /F.Callea, C.Sergi, G.Fabbretti et al. // *J. Surg. Oncol. Suppl*. 1993. V. 3. P. 131—133.
13. *Schwartz D.A.* Revico: Helminths in the induction of cancers. *Opisthorchis felineus*, cholangiocarcinoma // *Tropical and Geograph. Med*. 1990. V. 32. P. 95—100.
14. *Sinawat P., Hemsrichart V.* A histopathologic study of 61 cases of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma // *J. Med. Assoc. Thai*. 1991. V. 74. < 10. P. 448—453.
15. *Sriamporn S.* Epidemiologic study of liver cancer using a population-based cancer registry as a guide in Khon Kaen, Thailand // *Health Rep*. 1993. V. 5. < 1. P. 51—58.
16. *Watanapa P.* Cholangiocarcinoma in patients with *Opisthorchiasis* // *Br. J. Surgery*. 1996. V. 38. < 8. P. 1062—1064.

Поступила в редакцию 12.10.2001 г.