

## ПЕЧЕНЬ

**Зернисто-клеточная опухоль желчных протоков**

Д. С. те Бохост,  
М. Ф. Жерардс,  
Т. М. ван Гулик,  
Ф. Дж. В. тен Кейт,  
О. Р. С. Буш,  
У. Обертоп,  
Д. Дж. Гумма

Отделения хирургии  
и патоморфологии Академи-  
ческого медицинского центра  
Амстердамского университета,  
Нидерланды

Зернисто-клеточные опухоли – это редкие доброкачественные новообразования, локализующиеся обычно в ротовой полости, коже и подкожной жировой клетчатке. Эти опухоли чрезвычайно редко встречаются в желчных протоках, и, по данным литературы, в большинстве случаев выявляются у молодых женщин негроидной расы. Мы наблюдали 3 больных с механической желтухой, вызванной зернисто-клеточной опухолью в области конfluence печеночных протоков. У одного из пациентов, 38-летнего мужчины европеоидной расы, одновременно имелись зернисто-клеточные опухоли кожи. У другой пациентки, 50-летней женщины европеоидной расы, заболевание проявилось синдромом холестаза. У третьей пациентки, 44-летней женщины европеоидной расы, ранее была выявлена зернисто-клеточная опухоль пищевода. При предоперационном обследовании отличить гиллюсную зернисто-клеточную опухоль от халаңгиокарциномы, склерозирующего холангита или других более часто встречающихся доброкачественных опухолей желчных протоков сложно. Лечение состоит в оперативном удалении опухоли, что гарантирует благоприятный прогноз.

**Введение**

Зернисто-клеточные опухоли – это редкие доброкачественные новообразования с характерными гистопатологическими и иммуногистохимическими признаками. Эти опухоли не дают метастазов и локализуются преимущественно в коже и мягких тканях полости рта, грудной стенки и конечностей, хотя могут возникать в любой части тела. В литературе имеется мало сообщений о зернисто-клеточных опухолях желчных протоков, которые чаще всего выявляются у молодых женщин негроидной расы, обращающихся к врачу по поводу боли в животе, желтухи или сочетания этих симптомов [1]. Клинические проявления заболевания такие же, как и при любых других доброкачественных и злокачественных опухолях желчных протоков, например холангиокарциноме, а также при склерозирующем холангите или доброкачественных стриктурах желчных протоков. До последнего времени было описано всего 53 наблюдения зернисто-клеточных опухолей желчных протоков. В большинстве наблюдений диагноз не был установлен до операции. Прогноз после хирургического лечения благоприятный. В нашей работе мы представляем 3 клинических наблюдения зернисто-клеточных опухолей в конfluence печеночных протоков, симулирующих опухоль Клацкина.

**Клинические наблюдения***Клиническое наблюдение 1*

Мужчина 37 лет, европеоидной расы поступил с жалобами на беспокоящие в течение полутора лет боли в правых верхних отделах живота и медленно нарастающую потерю в массе тела, а также развившуюся в итоге механическую желтуху. В прошлом больному неоднократно удаляли патологические образования кожи и мышц, морфологическое исследование которых позволило установить диагноз зернисто-клеточных опухолей.

При эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии было выявлено поражение ворот печени, интерпретированное как стриктура желчных протоков II типа (по Бисмуту) (рис. 1). В браш-биоптатах клеток злокачественной опухоли не обнаружено. При ультразвуковом исследовании брюшной полости визуализировалась солидная опухоль размером 1.0 см, расположенная в конfluence печеночных протоков и распространяющаяся на 1.0 см по правому и на 1.5 см по левому печеночным протокам.

Больному был установлен предварительный диагноз опухоли Клацкина II типа и выполнена диагностическая лапароскопия с лапароскопическим ультразвуковым исследованием, позволившая исключить метастатическое поражение. При последующей лапаротомии и ревизии пораженных ворот печени прорастания опухоли в печень, воротную вену или печеночные артерии не выявлено. Произведено местное удаление опухоли с формированием двух гепатикоюноанастомозов с правым и левым печеночными протоками на выключенной по Ру петле тощей кишки. Послеоперационное течение осложнилось развитием подпеченочного абсцесса, потребовавшего оперативного дренирования. Прошло более 4 лет с момента операции; пациент чувствует себя удовлетворительно, хотя за это время он перенес удаление двух опухолей лица, морфологическое исследование которых подтвердило их зернисто-клеточное строение.

*Гистологическое исследование:* опухоль состоит из клеток с зернистой цитоплазмой, расположенных отдельно или группами. Они окружены коллагеновыми волокнами и интимно связаны с сосудами периневрия. При микроскопии клетки опухоли похожи на ганглиозные клетки. Гранулы в цитоплазме ШИК-положительны, а также окрашиваются при иммуногистохимической реак-

ции на S-100. Установлен диагноз зернисто-клеточной опухоли.

### *Клиническое наблюдение 2*

Женщина 43 лет, европеоидной расы обратилась в нашу поликлинику с жалобами на утомляемость, тошноту, изменение характера стула и потерю в массе тела. По лабораторным данным, у больной имелись признаки холестаза. При ЭРХПГ отсутствовало контрастирование желчного дерева выше уровня отхождения левого долевого протока, а также было выражено сдавление опухолью конfluence печеночных протоков без расширения протоков правой доли печени (рис. 2). При браш-биопсии злокачественной опухоли не выявлено. Во время ЭРХПГ в протоки левой доли был имплантирован стент. Данные дуплексного сканирования свидетельствовали об отсутствии распространения процесса на воротную вену или печеночные артерии.

С подозрением на наличие опухоли Клацкина II и III типа больной была выполнена лапаротомия. При ревизии обнаружено образование в воротах печени, распространявшееся на внутриворотные протоки левой доли. Опухолевого поражения воротной вены, печеночных артерий и собственно печени не отмечено. Произвели широкое иссечение опухоли в воротах печени, что привело к вскрытию просветов 4, 2, 3, 1-го сегментарного протока и общего правого долевого протока. Все вскрытые протоки были объединены для формирования гепатикоеноаноаномоза, обеспечившего пассаж желчи в кишку. Послеоперационное течение без особенностей. Пациентка чувствует себя удовлетворительно в течение почти 6 лет после операции.

*Гистологическое исследование:* опухоль образована клетками с зернистой цитоплазмой, с включениями эозинофилов. Гистологическая картина соответствует зернисто-клеточной опухоли, в границах резекции опухолевые элементы отсутствуют.

### *Клиническое наблюдение 3*

Женщина 44 лет, европеоидной расы была направлена в нашу клинику для лечения по поводу опухоли, локализуемой в воротах печени. За 17 лет до этого она перенесла открытую холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни. Кроме того, тогда же ей была выполнена холедоходуоденостомия, поскольку во время операции общий печеночный проток выглядел расширенным. При гистологическом исследовании стенки проксимального отдела печеночного протока, выполненном в тот момент, были выявлены фиброз и мышечная гиперплазия. Сразу после операции у больной появились жалобы на периодические возникающие боли в верхних отделах живота. В последнее время приступы болей в верхних отделах живота усилились и стали сочетаться с при-

знаками холангита. При ЭРХПГ был визуализирован холедоходуоденоаномоз, на 1.0 см проксимальнее которого начиналась протяженная стриктура, распространявшаяся на правый и левый печеночные протоки (рис. 3). Складывалось впечатление, что справа в стриктуру вовлечены желчные протоки I сегмента печени. Для обеспечения желчеоттока были установлены стенты. При цитологическом исследовании браш-биоптатов выявлены воспалительные изменения эпителия без признаков злокачественного роста. По данным КТ, в воротах печени имелось очаговое образование. Был установлен диагноз стриктуры желчных протоков в воротах печени, в то же время нельзя было исключить рак проксимальных печеночных протоков (опухоль Клацкина).

Следует особо подчеркнуть, что через 5 лет после холецистэктоми и холедоходуоденостомии у больной при эзофагоскопии были выявлены множественные подслизистые образования пищевода, при гистологическом исследовании биоптатов из которых диагностированы зернисто-клеточные опухоли. При повторных эндоскопических исследованиях с применением эндоскопического ультразвука роста этих образований не отмечено.

При интраоперационной ревизии ворот печени в области конfluence печеночных протоков обнаружены склеротические изменения, проксимально переходящие на правый печеночный проток. В биоптате из области поражения была обнаружена зернисто-клеточная опухоль. Выполнено местное удаление опухоли и формирование гепатикоеноаноаномоза с правым и левым печеночными протоками на выключенной по Ру петле тощей кишки. Послеоперационный период протекал гладко, через 6 мес после операции пациентка чувствует себя хорошо.

*Гистологическое исследование:* срез желчного протока – пролиферация клеток с зернистой цитоплазмой в подслизистом слое, собранных в группы. Гранулы в цитоплазме интенсивно окрашиваются при ШИК-реакции. Иммуногистохимическое окрашивание на S-100 также резко положительно. Гистологический диагноз: зернисто-клеточная опухоль.

## Обсуждение

Впервые зернисто-клеточная опухоль кожи была описана А.И. Абрикосовым в 1926 г. [2]. О похожей опухоли, локализуемой в желчных протоках, в 1952 г. сообщил Coggins [3]. С этого времени в литературе описано 53 наблюдения зернисто-клеточных опухолей желчных протоков (табл. 1 и 2). А.И. Абрикосов считал, что эти опухоли происходят из поперечно-полосатой мускулатуры, поэтому существовали значительные разногласия по вопросу о происхождении этих опухо-

Таблица 1. Сообщения о зернисто-клеточных опухолях желчных протоков

| Автор   | Возраст, годы | Пол | Раса | Симптомы          | Локализация |
|---|---------------|-----|------|-------------------|-------------|
| Наше наблюдение   | 37            | М   | Е    | Желтуха/боль      | ОПП/ПчП     |
| »   | 43            | Ж   | Е    | Слабость/холестаз | ОПП/ПчП     |
| »   | 44            | Ж   | Е    | Боль/холестаз     | ОПП/ПчП     |
| MacKenzie ( <i>Med. Pedi. Oncol.</i> 1994. N 23. P. 50–56)          | 33            | Ж   | Н    | Желтуха/боль      | ОЖП/ОПП/ПП  |
| MacKenzie ( <i>Med. Pedi. Oncol.</i> 1994. N 23. P. 50–56)          | 53            | Ж   | Н    | То же             | ОЖП         |
| Foulner ( <i>Clin. Radiol.</i> 1994. N 49. P. 503–504)              | 38            | Ж   | Е    | Боль              | ПП          |
| Mulhollan ( <i>Am. J. Surg. Pathol.</i> 1992. N 16. P. 204–206)     | 35            | Ж   | Н    | –                 | ОПП         |
| Lewis ( <i>HPB. Surgery.</i> 1992. N 6. P. 311–317)                 | 27            | Ж   | Е    | Желтуха/боль      | –           |
| Eisen ( <i>Am. J. Surg. Pathol.</i> 1991. N 15. P. 460–465)         | 24            | М   | Е    | Желтуха           | ОЖП         |
| Eisen ( <i>Am. J. Surg. Pathol.</i> 1991. N 15. P. 460–465)         | 24            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОЖП         |
| Sanchez ( <i>Am. Surgeon.</i> 1991. N 57. P. 446–450)               | 29            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОПП         |
| Timberlake ( <i>Mil. Med.</i> 1988. N 153. P. 98–99)                | 44            | Ж   | Е    | Боль              | ПП          |
| Butterly ( <i>Surgery.</i> 1988. N 103. P. 328–334)                 | 37            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОПП         |
| Butterly ( <i>Surgery.</i> 1988. N 103. P. 328–334)                 | 26            | Ж   | Е    | Боль              | ОПП         |
| Hobbiss ( <i>J. R. Coll. Surg. Edinb.</i> 1987. N 32. P. 117–118)   | 31            | Ж   | Н    | То же             | ПП          |
| Cheslyn-Curtis ( <i>Postgrad. Med. J.</i> 1986. N 62. P. 96–103)    | 38            | Ж   | Е    | »                 | ПП/ОПП      |
| Kienzle ( <i>Disch. Med. Wochenschr.</i> 1986. N111. P. 197)        | 33            | Ж   | –    | »                 | ОЖП         |
| Yamaguchi ( <i>Acta. Pathol. Jpn.</i> 1985. N 35. P. 687–691)       | 58            | М   | М    | »                 | ЖП          |
| Yamashina ( <i>Am. J. Gastroenterol.</i> 1984. N 79. P. 701–703)    | 37            | Ж   | М    | »                 | ПП          |
| Barber ( <i>J. R. Coll. Surg. Edinb.</i> 1984. N 29. P. 56–57)      | 38            | Ж   | –    | »                 | ПП          |
| Chandrasoma ( <i>Cancer.</i> 1984. N 53. P. 2178–2182)              | 43            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОЖП         |
| Orenstein ( <i>Am. J. Surg.</i> 1984. N 147. P. 827–831)            | 31            | М   | Н    | Боль              | ПП          |
| Orenstein ( <i>Am. J. Surg.</i> 1984. N 147. P. 827–831)            | 91            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОЖП         |
| Balart ( <i>Am. J. Gastroenterol.</i> 1983. N 78. P. 297–300)       | 56            | Ж   | Н    | Желтуха/боль      | ОЖП         |
| Aisner ( <i>Arch. Pathol. Lab. Med.</i> 1982. N 106. P. 470–471)    | 41            | Ж   | Н    | Боль              | ЖП/ПП/ОЖП   |
| Penalba ( <i>Ann. Chir.</i> 1982. N 36. P. 723–726)                 | 22            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОЖП         |
| Dewar ( <i>Gut.</i> 1981. N 22. P. 70–76)                           | 28            | Ж   | Е    | То же             | ОЖП         |
| Manstein ( <i>Dig. Dis. Sci.</i> 1981. N 26. P. 938–942)            | 31            | Ж   | Н    | »                 | ОЖП         |
| Mauro ( <i>J. Can. Assoc. Radiol.</i> 1981. N 32. P. 254–256)       | 38            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОПП/ПП      |
| Bocquet ( <i>Arch. Anat. Cytol. Pathol.</i> 1980. N 28. P. 360–364) | 21            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОЖП         |
| Jain ( <i>Am. J. Gastroenterol.</i> 1979. N 71. P. 401–407)         | 46            | Ж   | Н    | Боль              | ОЖП         |
| Assor ( <i>Am. J. Surg.</i> 1979. N 137. P. 673–675)                | 33            | Ж   | Н    | Желтуха           | ОЖП         |
| Assor ( <i>Am. J. Surg.</i> 1979. N 137. P. 673–675)                | 37            | Ж   | Н    | Боль              | ОЖП         |
| Assor ( <i>Am. J. Surg.</i> 1979. N 137. P. 673–675)                | 31            | Ж   | Н    | То же             | ПП          |
| Farris ( <i>Arch. Pathol. Lab. Med.</i> 1979. N 103. P. 510–512)    | 31            | Ж   | Н    | »                 | ОЖП         |
| Farris ( <i>Arch. Pathol. Lab. Med.</i> 1979. N 103. P. 510–512)    | 23            | Ж   | Н    | Желтуха/боль      | ПП          |
| Zvargulis ( <i>Am. J. Dis. Child.</i> 1978. N 132. P. 68–70)        | 11            | М   | Н    | Желтуха           | ОЖП         |
| Raia ( <i>AMB.</i> 1978. N 24. P. 379–380)                          | 30            | М   | Е    | То же             | ОЖП         |

Таблица 1. Окончание

| Автор   | Возраст, годы | Пол | Раса | Симптомы        | Локализация |
|---|---------------|-----|------|-----------------|-------------|
| Ishii ( <i>Am. J. Gastroenterol.</i> 1977. N 68. P. 38–44)  | 39            | Ж   | М    | Боль            | ОЖП         |
| Savage ( <i>Postgrad. Med. J.</i> 1977. N 53. P. 574–577)   | 30            | Ж   | Е    | Желтуха         | ОЖП         |
| Reul ( <i>Am. J. Surg.</i> 1975. N 129. P. 583–587)         | 39            | Ж   | Н    | Боль            | ПП          |
| Kittredge ( <i>Am. J. Radiol.</i> 1975. N 125. P. 35–46)    | 41            | Ж   | Н    | Желтуха/боль    | ОПП/ПП      |
| Dursi ( <i>Rev. Surg.</i> 1975. N 32. P. 305–310)           | 30            | Ж   | Н    | Желтуха         | ОЖП         |
| Whisnant ( <i>Am. J. Dig. Dis.</i> 1974. N 19. P. 471–476)  | 15            | М   | Н    | То же           | ОЖП         |
| LiVolsi ( <i>Arch. Pathol.</i> 1973. N 95. P. 13–17)        | 40            | Ж   | Е    | Боль            | ПП          |
| LiVolsi ( <i>Arch. Pathol.</i> 1973. N 95. P. 13–17)        | 30            | Ж   | Н    | Желтуха         | ПчП         |
| Abt ( <i>Mt. Sinai. J. Med. NY.</i> 1971. N 38. P. 457–461) | 44            | Ж   | Н    | Боль            | ПП          |
| Christiansen ( <i>Arch. Pathol.</i> 1970. N 90. P. 423–432) | 34            | Ж   | Е    | То же           | ПП          |
| Whitmore ( <i>Am. J. Dig. Dis.</i> 1969. N 14. P. 516–520)  | 37            | Ж   | Н    | Желтуха         | ОЖП         |
| Whitmore ( <i>Am. J. Dig. Dis.</i> 1969. N 14. P. 516–552)  | 61            | Ж   | Н    | Данные аутопсии | ОЖП         |
| McKay ( <i>Can. J. Surg.</i> 1968. N 11. P. 44–51)          | 34            | Ж   | –    | Боль            | ПП          |
| Goldman ( <i>JAMA.</i> 1967. N 200. P. 1185–1186)           | 14            | Ж   | Н    | То же           | ПП          |
| Serpe ( <i>Am. J. Dig. Dis.</i> 1960. N 5. P. 824–826)      | 34            | Ж   | Н    | »               | ПП          |
| Duncan ( <i>Ann. Surg.</i> 1957. N 145. P. 271–274)         | 30            | Ж   | Н    | Желтуха         | ОЖП         |
| Fialho ( <i>Rev. Bras. Med.</i> 1952. N 9. P. 616–618)      | 21            | Ж   | Н    | Боль            | ПП          |
| Coggins ( <i>Arch. Pathol.</i> 1952. N 54. P. 398–402)      | 25            | Ж   | Н    | Желтуха         | ОЖП         |

Примечание (здесь и в табл. 2): ПП – пузырный проток; ЖП – желчный пузырь; ОПП – общий печеночный проток; ПчП – печеночные протоки (кроме ОПП); ПП/ОПП – опухоль в месте слияния ПП и ОПП; ОЖП – общий желчный проток; Е – европеоидная; Н – негроидная; М – монголоидная.

лей. Данные светового и электронного микроскопических исследований, иммуногистохимического анализа наводили на мысль о тесной связи этих опухолей с периферическими нервами. Сейчас наиболее широко распространённой является теория происхождения зернисто-клеточных опухолей из шванновских клеток [4–9]. Исходя из клинических наблюдений, опубликованных в литературе к настоящему времени ( $n = 53$ ), можно утверждать, что в 62% ( $n = 33$ ) наблюдений зернисто-клеточные опухоли желчных протоков развиваются у женщин негроидной расы, средний возраст которых составляет 31 год (от 14 до 91 года). Первыми симптомами при зернисто-клеточных опухолях желчных протоков наиболее часто являются боль в животе, желтуха или их сочетание.

Зернисто-клеточные опухоли желчных протоков, сочетающиеся с таковыми других локализаций, чрезвычайно редки. В литературе имеется только 5 таких наблюдений (6%), причем у 3 пациентов опухоли локализовались в коже и мягких тканях [10–12]. В 2 других наблюдениях внепротоковые зернисто-клеточные опухоли одновременно были обнаружены в стенке желудка [11,

13]. Интересно, что у 2 из описываемых нами больных имелось и внепротоковое поражение, зернисто-клеточные опухоли кожи и пищевода соответственно. Дифференциальную диагностику при наличии любого поражения области конfluence печеночных протоков, приводящего к развитию механической желтухи, следует проводить между холангиокарциномой, склерозирующим холангитом и более часто встречающимися доброкачественными опухолями желчных протоков, такими как папилломы и аденомы, а также обязательно с зернисто-клеточной опухолью желчных протоков. Невозможно исключить злокачественную опухоль, базируясь только на данных рутинных диагностических исследований, что и продемонстрировали 3 наблюдения, в которых пациенты были оперированы с подозрением на рак проксимальных печеночных протоков (опухоль Клацкина). По данным нашей клиники, у 15% всех больных, которым выполняется резекция протоков с предварительным диагнозом опухоли Клацкина, диагноз изменяется на доброкачественное поражение после гистологического исследования удаленного препарата [14].

**Таблица 2. Распределение пациентов с зернисто-клеточными опухолями желчных протоков в зависимости от возраста, пола, расовой принадлежности, симптоматики и локализации процесса (анализ данных литературы)**

| Показатели          | Число больных |    |
|---------------------|---------------|----|
|                     | абс.          | %  |
| Возраст, годы:      |               |    |
| <20                 | 3             | 5  |
| 20–29               | 11            | 20 |
| 30–39               | 28            | 51 |
| 40–49               | 8             | 15 |
| >50                 | 5             | 9  |
| Пол:                |               |    |
| Ж.                  | 48            | 87 |
| М.                  | 7             | 13 |
| Раса:               |               |    |
| негроидная          | 38            | 69 |
| европеоидная        | 13            | 24 |
| монголоидная        | 3             | 5  |
| неизвестна          | 1             | 2  |
| Симптомы:           |               |    |
| желтуха             | 21            | 38 |
| боль                | 24            | 43 |
| желтуха + боль      | 7             | 13 |
| слабость + холестаз | 1             | 2  |
| неизвестны          | 2             | 4  |
| Локализация:        |               |    |
| ОЖП                 | 25            | 45 |
| ПП                  | 16            | 29 |
| ОПП                 | 5             | 9  |
| ПП/ОПП              | 3             | 5  |
| ПчП/ОПП             | 2             | 4  |
| ПчП                 | 1             | 2  |
| ОЖП/ОПП/ПП          | 1             | 2  |
| ЖП                  | 1             | 2  |
| ЖП/ПП/ПчП           | 1             | 2  |

Лечение больных с зернисто-клеточными опухолями желчных путей с помощью эндоскопического или чрескожного стентирования является неверным, и может применяться только для временной декомпрессии желчных протоков. Опыт лечения других типов доброкачественных стриктур желчных протоков показал, что летальность и частота осложнений при эндоскопическом лечении выше, чем при локальной резекции [15–17]. Таким образом, методом выбора должно быть удаление опухоли в пределах здоровых тканей с последующим формированием гепатикоеноанастомоза. Макроскопически зернисто-клеточные опухоли – это образования желто-белого цвета, размер которых обычно не превышает 3.0 см. При микроскопическом исследовании эти опухоли состоят из полигональных зернистых эозинофильных клеток. Гранулы цитоплазмы резко ШИК-положительны. Кроме того, в этих клетках имеются мелкие центрально расположенные вакуолизированные ядра. Зернистые клетки часто расположены группами или балками и диффузно инфильтрируют периневрий и мягкие ткани. Митозы редкие, очаги некроза отсутствуют. Зернисто-клеточные опухоли могут иметь злокачественный характер, но таких наблюдений очень мало и они касаются только опухолей кожи [18, 19]. При злокачественной природе размеры опухоли, как правило, превышают 3.0 см, определяются множественные митозы, а опухолевые клетки более мелкие. К настоящему времени не было описано ни одной злокачественной зернисто-клеточной опухоли желчных протоков. Имеется 2 наблюдения местного рецидива опухоли, возникшего, скорее всего в силу неполного ее удаления во время операции.

Таким образом, зернисто-клеточные опухоли являются доброкачественными и редко встречаются в желчных протоках. Обычно они обнаруживаются у молодых женщин негроидной расы, манифестируя симптомами боли в животе, желтухи или их комбинацией. Эти опухоли невозможно отличить от халангиокарциномы, склерозирующего холангита или более часто встречающихся доброкачественных опухолей печени, располагая данными только предоперационного обследования. Удаление опухоли в границах здоровых тканей является единственно верным способом лечения и позволяет надеяться на хороший прогноз.