

Охотников О.И.^{1,2}, Яковлева М.В.^{1,2}, Григорьев С.Н.^{1,2}, Пахомов В.И.¹

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ХОЛЕСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПЕЧЕНИ

¹БМУ «Курская областная клиническая больница», 305007, г. Курск, Россия;

²ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, г. Курск, Россия

Цель работы – обсудить возможные причины развития несоответствий результатов лабораторных и лучевых методов диагностики хирургического холестаза без сопутствующего расширения желчных протоков, а также особенности рентгенохирургической тактики в таких случаях.

В 2015–2016 гг. выполнена 271 чрескожная чреспеченочная холангиостомия, при этом в 23 случаях – на нерасширенных желчных протоках. Среди больных были 7 пациентов онкологического профиля с лабораторными признаками холестаза. Критериями отсутствия дилатации внутрипеченочных желчных протоков считали не только очевидную невизуализируемость желчного дерева, по данным УЗИ, но также диаметр периферических внутрипеченочных желчных ходов менее 2 мм, который должен быть существенно меньше содружественной периферической ветви воротной вены.

Наружное желчеотведение было эффективно, но лишь в двух случаях привело к купированию показателей холестаза. В трех уровень билирубина крови снизился более чем вдвое от исходного. У 5 пациентов из 7 после наружного дренирования нерасширенных желчных протоков манифестировали признаки печеночной недостаточности. Два пациента со злокачественным поражением желчного дерева и исходным уровнем билирубинемии выше 450 мкмоль/л умерли от прогрессирующей печеночной недостаточности.

Механическая желтуха соответствует понятию "хирургический холестаз", который ассоциируется с хирургическими заболеваниями, обуславливающими нарушение оттока желчи, и предполагает необходимость билиарной декомпрессии. При снижении функциональных резервов печени у онкологических больных хирургический холестаз может не сопровождаться достоверным расширением желчных протоков, что можно рассматривать как предиктор манифестации печеночной недостаточности. Это тем не менее требует выполнения холангиостомии.

Ключевые слова: холестаз; механическая желтуха; нерасширенные желчные протоки; билиарная декомпрессия.

Для цитирования: Охотников О.И., Яковлева М.В., Григорьев С.Н., Пахомов В.И. Некоторые особенности проявления холестаза у онкологических больных на фоне снижения функционального резерва печени. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (2): 80–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-80-83>

Для корреспонденции: Охотников Олег Иванович, д-р мед. наук, проф., заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения №2¹, профессор кафедры лучевой диагностики и терапии². E-mail: oleg_okhotnikov@mail.ru.

Okhotnikov O.I.^{1,2}, Yakovleva M.V.^{1,2}, Grigoriev S.N.^{1,2}, Pakhomov V.I.¹

SOME FEATURES OF CHOLESTASIS IN CANCER PATIENTS IN THE COURSE OF THE IMPAIRMENT OF LIVER FUNCTIONAL RESERVES

¹Kursk Regional Clinical Hospital, Kursk, 305007, Russian Federation;

²Kursk State Medical University, Kursk, 305041, Russian Federation

Purpose. To discuss the possible causes of discrepancies in results of laboratory and X-ray methods of diagnostics of surgical cholestasis without a concomitant dilatation of the bile ducts, as well as features of X-ray-surgical tactics in such cases.

Material and methods. In 2015–2016, 271 percutaneous transhepatic cholangiostomies were performed, including 23 cases – on unexpanded bile ducts, 7 these cancer patients with the laboratory evidence of cholestasis. The criteria for the absence of dilatation of the intrahepatic bile ducts were considered as not only an obvious non-visualized biliary tree on ultrasound, but also the diameter of the peripheral intrahepatic bile ducts less than 2 mm, which must be significantly less than similar peripheral branches of the portal vein.

Results. Outside bile-outflow was effective, but only in two cases it provided the relief due to cholestasis performance. In 3 cases, blood bilirubin levels decreased by more than half of the initial ones. 5 out of 7 patients after external drainage of unexpanded bile ducts had evident signs of the liver failure. Two patients with malignant lesions of the biliary tree and baseline bilirubinemia over 450 μmol/L died because of progressive liver failure.

Conclusion. Mechanical jaundice corresponds to the concept of surgical cholestasis, which is associated with surgical diseases stipulating the violation of the outflow of bile and requires biliary decompression. By reducing the functional reserves of liver surgical cholestasis may not be accompanied by the significant expansion of the bile duct, which can be considered as a predictor of hepatic failure, which nevertheless requires cholangiostomy.

Key words: cholestasis; jaundice; unexpanded bile ducts; biliary decompression.

For citation: Okhotnikov O.I., Yakovleva M.V., Grigoriev S.N., Pakhomov V.I. Some features of cholestasis in cancer patients in the course of the impairment of liver functional reserves. *Rossiyskiy onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2017; 22 (2): 80–83. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-80-83>

For correspondence: Oleg I. Okhotnikov, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostics Department of Radiosurgical diagnostics and Management Kursk Regional Clinical Hospital; Kursk, 305007, Russian Federation. E-mail: oleg_okhotnikov@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 12 September 2016

Accepted 22 September 2016

Механическая желтуха, будучи неотложным хирургическим синдромом, верифицируется по совокупности известных лабораторных тестов холестаза и результатам лучевых методов исследования желчного дерева, предполагающим выявление расширения внутри- и (или) внепеченочных желчных протоков. При таком сочетании симптомов механическая желтуха тождественна понятию холестаза. Последний предполагает нарушение оттока желчи от уровня каннаlikuлярной поверхности цитоплазматической мембраны гепатоцита до большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК). Таким образом, механическая желтуха в хирургическом смысле – частный случай холестаза, обычно обозначаемый как внепеченочный холестаз. Однако в клинической практике у хирургических больных с частотой до 0,8% встречаются случаи несомненного лабораторного холестаза без лучевого подтверждения механического нарушения проходимости желчного дерева – наличия его дилатации [1]. С другой стороны, нередко случаи бессимптомного выявления дилатации внепеченочного желчного дерева [2–4]. Кроме того, с частотой 7–21% определяют отсутствие лабораторных проявлений холестаза даже у пациентов с перипапиллярным раком [5]. Таким образом, дилатация желчного дерева не всегда имеет лабораторный эквивалент холестаза, также как и лабораторный холестаз может не сопровождаться дилатацией желчного дерева.

Представляется целесообразным обсудить возможные причины развития указанного выше синдрома несоответствия хирургического холестаза без сопутствующего расширения желчных протоков, а также особенности рентгенохирургической тактики таких случаев.

Материал и методы

В 2015–2016 гг. нами выполнена 271 чрескожная чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) по поводу доброкачественного и злокачественного поражения органов панкреатобилиарной зоны, при этом в 23 случаях на нерасширенных желчных протоках. Среди больных были 7 пациентов онкологического профиля с

лабораторными признаками холестаза. При этом у трех пациентов выраженный лабораторный холестаз сопровождал минимально расширенные (нерасширенные) желчные протоки на фоне метастатического поражения ворот печени при раке молочной железы и проведенных 3–6 курсах системной полихимиотерапии. В трех случаях двусторонняя ЧЧХС была проведена больным с опухолью Клацкина с минимальным расширением внутрипеченочных желчных ходов, в 1 случае – на нерасширенных желчных протоках на фоне парциальной стриктуры гепатикоеюноанастомоза после левосторонней гемигепатэктомии, выполненной по поводу опухоли Клацкина III типа (рис. 1–4).

Критериями отсутствия дилатации внутрипеченочных желчных протоков считали не только очевидную не визуализируемость желчного дерева, по данным УЗИ, но также диаметр периферических внутрипеченочных желчных ходов менее 2 мм, который должен быть существенно меньше содружественной периферической ветви воротной вены [6, 7].

Результаты

Технически успешный результат достигнут у всех 7 пациентов, у 4 – со 2-й попытки. Больших осложнений, связанных с техникой манипуляции, мы не встретили. У 5 пациентов из 7 после наружного дренирования нерасширенных желчных протоков манифестировали признаки печеночной недостаточности, что потребовало их лечения в условиях отделения интенсивной терапии. Два пациента со злокачественным поражением желчного дерева и исходным уровнем билирубинемии выше 450 мкмоль/л умерли от прогрессирующей печеночной недостаточности. В остальных случаях наружное желчеотведение было эффективно, но лишь у двух больных привело к купированию показателей холестаза. В трех остальных случаях уровень билирубина крови был снижен более чем вдвое от исходного.

Обсуждение

Традиционным инструментально выявляемым сим-



Рис. 1. Чрескожная пункция правого долевого протока у пациента со стриктурой билиодигестивного анастомоза после левосторонней гемигепатэктомии, резекции холедоха по поводу опухоли Клацкина III.

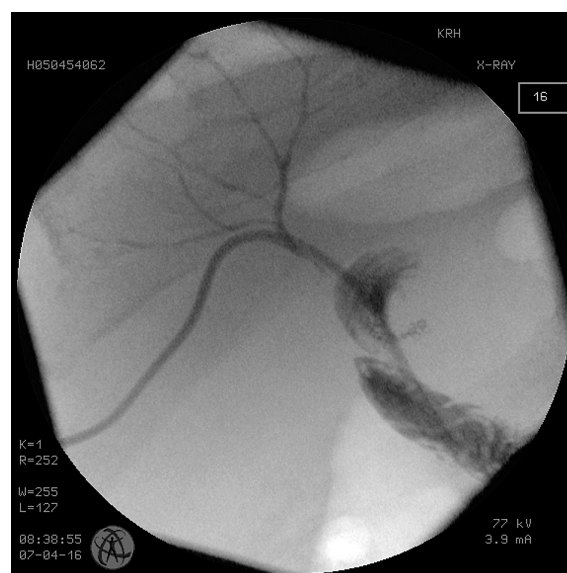


Рис. 2. То же наблюдение. Реканализация зоны БДА и превентивное наружно-внутреннее дренирование нерасширенного желчного дерева культи печени.

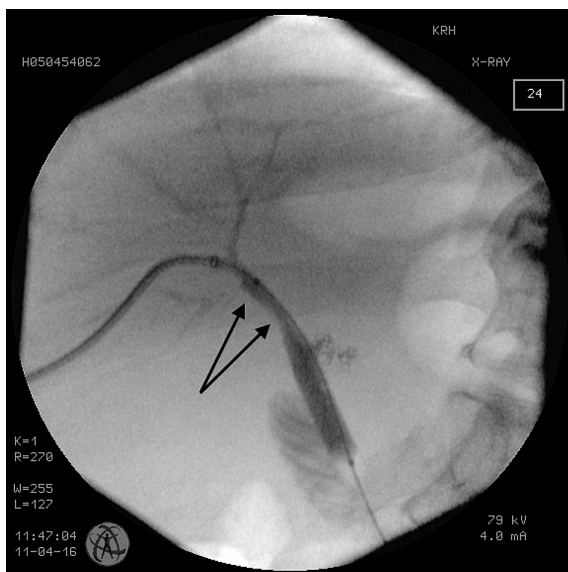


Рис. 3. То же наблюдение. Этап антеградной баллонной дилатации зоны БДА (указан стрелками).



Рис. 4. То же наблюдение. Окончательный вид зоны БДА после дилатации и наружно-внутреннего дренирования мультиперфорированным дренажем pig tail № 8 Fr.

птомом билиарной гипертензии служит дилатация желчных протоков, определяемая сонографически или по результатам МРТ-холангиографии. При блокаде желчеоттока наступает разноскоростное нарастание давления в желчных протоках, обусловленное продолжающейся секрецией желчи гепатоцитом при отсутствии ее оттока, а также результатом внутрипротоковой экссудации по онкотическому и осмотическому градиенту давления из микроциркуляторного русла и межклеточного пространства в условиях повышенной порозности сосудистой стенки и расширения межклеточных промежутков, в том числе вследствие жизнедеятельности микроорганизмов, контаминирующих желчь, а также под влиянием цитокинов купферовских клеток в ответ на их стимуляцию бактериальным эндотоксином. При этом фаза равновесия – состояние баланса факторов, расширяющих желчные ходы и препятствующих их дилатации, и будет обеспечивать новый диаметр желчных ходов, регистрируемый инструментально и являющийся эквивалентом желчной гипертензии и отчасти ее величиной. Таким образом, инструментальная верификация механического характера желтухи – интегральная, основанная на совокупности действия разнонаправленных факторов. В подавляющем большинстве случаев такая интегральная оценка, базирующаяся на верификации дилатации желчного дерева, объективна в диагностике механического характера желтухи. Однако требуют своего анализа случаи, выпадающие из общего правила: «механическая желтуха – синоним – дилатация желчного дерева». Возможен ли хирургический холестаз без инструментально определяемой дилатации желчного дерева?

Очевидно, клинико-лабораторные проявления механической желтухи определяются избыточным давлением в желчных путях и сопряженным извращенным транспортом прямого билирубина и мембранных ферментов в системный кровоток.

Клинически значимым представляется обсуждение возможности холестаза без признаков дилатации желчного дерева. Традиционно подобное сочетание симптомов описывают как внутрипеченочный холестаз, харак-

терный для большой группы терапевтических заболеваний печени, не связанных с механической обструкцией желчных протоков, наиболее частым представителем которых бывает первичный билиарный цирроз. Вместе с тем возможен описанный вариант сочетания симптомов при механическом нарушении желчеоттока, при котором не возникает расширения желчного дерева. Следует предполагать такую возможность у пациентов с верифицированной или аргументированно подозреваемой обструктивной протоковой патологией с несомненными лабораторными проявлениями холестаза (гипербилирубинемия за счет прямой фракции, повышение уровня активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гаммаглутамилтранспептидазы – ГГТП). Появление лабораторных маркеров холестаза говорит о повышении давления во внутрипеченочном желчном дереве, достаточном для билиовенозного трансфера, но не приводящем к достоверному расширению желчного дерева, что в свою очередь может быть обусловлено как сопротивлением стенки желчных протоков и окружающих тканей, так и прекращением направленного транспорта прямого билирубина от базолатеральной к каналикулярной поверхности цитоплазматической мембраны гепатоцита.

Такое необычное течение холестаза на фоне блокады желчного дерева наблюдается, как правило, у пациентов с существенным снижением функциональных резервов печени, в частности после массивных резекций печеночной паренхимы, а также на фоне проводимой химиотерапии. Сложность и неоднозначность выбора лечебной тактики у таких больных обуславливается, с одной стороны, пониманием необходимости билиарной декомпрессии механической желтухи, традиционно ассоциируемой со степенью дилатации желчного дерева, которая отсутствует или минимальна, что делает манипуляцию технически трудной, а с другой, риском развития или прогрессирования существующей печеночной недостаточности, наличие которой и обуславливает в том числе холестаз без дилатации желчного дерева.

Подтвердить наличие билиарной гипертензии прямым измерением давления в желчном дереве у таких

больных проблематично, однако косвенно обструктивный характер желтухи в таких случаях *ex juvantibus* подтверждается снижением уровня билирубинемии на фоне наружного желчеотведения.

Еще одним неблагоприятным фактором течения заболевания у этой группы пациентов служит, к сожалению, также установленная опытным путем высокая вероятность развития и прогрессирования печеночной недостаточности на фоне необходимой билиарной декомпрессии. При этом, по-видимому, производящее значение имеют индуцированные билиарной декомпрессией циркуляторные нарушения в печеночной паренхиме, ранним ультразвуковым эквивалентом которых еще до возникновения лабораторных признаков цитолитического синдрома представляется возникновение по всему объему печеночной паренхимы облаковидных эхо-позитивных инфильтративных структур, напоминающих множественные газосодержащие абсцессы. Появление этого ультразвукового синдрома становится предвестником развития печеночной недостаточности, что требует немедленного начала интенсивных мероприятий по нивелированию его проявлений даже при отсутствии лабораторного подтверждения к моменту ультразвукового выявления симптомов ишемии паренхимы печени.

Циркуляторные нарушения в печеночной паренхиме, ассоциированные с билиарной декомпрессией, очевидно, определяются скоростью этой декомпрессии, однако, поскольку в случаях холестаза без дилатации желчного дерева желчная гипертензия невелика, циркуляторные нарушения будут производными не столько от скорости декомпрессии, сколько от самого факта этой декомпрессии. Следовательно, у онкологических пациентов с выраженными показателями холестаза без дилатации или с минимальной дилатацией желчного дерева в сочетании с уменьшением функциональных резервов печени вследствие резекции или химиотерапии билиарная декомпрессия предполагает манифестацию печеночной недостаточности, предотвратить которую, регулируя скорость декомпрессии, не представляется возможным.

Таким образом, мы думаем, что холестаз – более широкое понятие, чем механическая желтуха. Кроме того, синонимом механической желтухи служит хирургический холестаз, вызванный механическим нарушением желчеоттока на любом уровне, в том числе на уровне внутривнутрипеченочных желчных протоков высоких генераций; холестаз, который лабораторно диагностируется ассоциировано с существующей даже потенциально хирургической патологией; холестаз, предполагающий хирургический метод билиарной декомпрессии. В частности, лабораторный холестаз у онкологического пациента после резекции печени в сочетании с полихимиотерапией, не сопровождающийся дилатацией желчного дерева, следует рассматривать как ассоциированный с ранее выполненным хирургическим вмешательством и предполагающим необходимость желчеотведения любым доступным клинике методом.

Заключение

Механическая желтуха – частный случай холестаза, определяемого как нарушение оттока желчи, начиная от уровня апикальной поверхности гепатоцита до БСДК. Механическая желтуха соответствует понятию хирургический холестаз; холестаз, ассоциированный с хирургическими заболеваниями, обуславливающими нарушение оттока желчи и потенциально предполагающий не-

обходимость хирургической билиарной декомпрессии. При снижении функциональных резервов печени у онкологических больных хирургический холестаз может не сопровождаться достоверным расширением желчных протоков, что можно рассматривать как предиктор манифестации печеночной недостаточности после необходимого, тем не менее, дренирования желчных протоков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юрченко В.В. Является ли супрастенотическая дилатация обязательным симптомом нарушения оттока желчи? *Вестн. рентгенол.* 2015; (3): 18–22.
2. Bruno M., Brizzi R.F., Mezzabotta L., Carucci P., Elia C., Gaia S. et al. Unexplained common bile duct dilatation with normal serum liver enzymes: diagnostic yield of endoscopic ultrasound and follow-up of this condition. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(8): e67–e70. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a8848a.
3. Smith I., Monkemuller K., Wilcox C.M. Incidentally identified common bile duct dilatation: A systematic review of evaluation, causes and outcome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(10): 810–5. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000394.
4. De Angelis C., Marietti M., Bruno M., Pellicano R., Rizzetto M. Endoscopic ultrasound in common bile duct dilatation with normal liver enzymes. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015; 7(8): 799–805. DOI: 10.4253/wjge.v7.i8.799.
5. Thomasset S.C., Saunders D., Holland A., Dennison A.R., Garcea G. Malignant biliary strictures in patients with normal bilirubin and/or normal liver enzymes. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(11): 969–74. DOI: 10.1111/hpb.12468.
6. Funaki B., Zaleski G.X., Straus C.A., Leef J.A., Funaki A.N., Lorenz J. et al. Percutaneous biliary drainage in patients with nondilated intrahepatic bile ducts. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173(6): 1541–4. PMID: 10584798.
7. Shimizu H., Kato A., Takayashiki T., Kuboki S., Ohtsuka M., Yoshitomi H. et al. Peripheral portal vein-oriented non-dilated bile duct puncture for percutaneous transhepatic biliary drainage. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(44): 12628–34. DOI: 10.3748/wjg.v21.i44.12628.

REFERENCES

1. Yurchenko V.V. Is suprastenotic dilatation a mandatory symptom of impaired bile outflow? *Vestn. rentgenol.* 2015; (3): 18–22. (in Russian)
2. Bruno M., Brizzi R.F., Mezzabotta L., Carucci P., Elia C., Gaia S. et al. Unexplained common bile duct dilatation with normal serum liver enzymes: diagnostic yield of endoscopic ultrasound and follow-up of this condition. *J. Clin. Gastroenterol.* 2014; 48(8): e67–70. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182a8848a.
3. Smith I., Monkemuller K., Wilcox C.M. Incidentally identified common bile duct dilatation: A systematic review of evaluation, causes and outcome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2015; 49(10): 810–5. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000394.
4. De Angelis C., Marietti M., Bruno M., Pellicano R., Rizzetto M. Endoscopic ultrasound in common bile duct dilatation with normal liver enzymes. *World J. Gastrointest. Endosc.* 2015; 7(8): 799–805. DOI: 10.4253/wjge.v7.i8.799.
5. Thomasset S.C., Saunders D., Holland A., Dennison A.R., Garcea G. Malignant biliary strictures in patients with a normal bilirubin and/or normal liver enzymes. *HPB (Oxford)*. 2015; 17(11): 969–74. DOI: 10.1111/hpb.12468.
6. Funaki B., Zaleski G.X., Straus C.A., Leef J.A., Funaki A.N., Lorenz J. et al. Percutaneous biliary drainage in patients with nondilated intrahepatic bile ducts. *Am. J. Roentgenol.* 1999; 173(6): 1541–4. PMID: 10584798.
7. Shimizu H., Kato A., Takayashiki T., Kuboki S., Ohtsuka M., Yoshitomi H. et al. Peripheral portal vein-oriented non-dilated bile duct puncture for percutaneous transhepatic biliary drainage. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(44): 12628–34. DOI: 10.3748/wjg.v21.i44.12628.

Поступила 12.09.16
Принята к печати 22.09.16