

СЛУЧАЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ И МНОГОЭТАПНОГО ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ У КОМОРБИДНОГО ПАЦИЕНТА

Е. Г. Солоницын, В. Л. Богданова, И. Н. Данилов, М. В. Ухова, Е. В. Иваниха, А. В. Поддымова, А. Е. Неймарк

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

A CASE OF ENDOSCOPIC DIAGNOSTICS AND MULTISTAGE ENDOSCOPIC TREATMENT OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE IN A COMORBID PATIENT

**Evgeny G. Solonitsyn, Viktoria L. Bogdanova, Ivan N. Danilov, Maria V. Ukhova,
Elena V. Ivanikha, Anna V. Poddymova, Aleksandr E. Neymark**

Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

АННОТАЦИЯ

Мы представляем клинический случай морфологической диагностики и многоэтапного эндоскопического лечения механической желтухи у пациента с сочетанием Болезни Крона, первичного склерозирующего холангита и колоректальной adenокарциномы T4N2M0.

Пациент поступил с клиникой механической желтухи. При дообследовании было диагностировано образование холедоха. Дифференциальный диагноз проводился между первичной холангикарциномой и вторичным метастатическим поражением ворот печени с инвазией в холедох. Данные визуальных методов исследования (магнитно-резонансной томографии, эндоскопической ультрасонографии, компьютерная томография) не позволяли поставить окончательный диагноз поражения желчных протоков и печени. Решающее значение имело гистологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии и при щипцовой биопсии во время эндоскопической ретроградной холангипанкреатографии. Лечение механической желтухи было осложнено наличием сочетанного механизма поражения желчных протоков (наличие новообразования холедоха и первичного склерозирующего холангита).

ABSTRACT

We present a clinical case of morphological diagnosis and multistage endoscopic treatment of obstructive jaundice in a patient with a combination of Crohn's disease, primary sclerosing cholangitis, and colorectal adenocarcinoma T4N2M0.

The patient was admitted to the clinic for obstructive jaundice. Upon further examination, the formation of a common bile duct was diagnosed. Differential diagnosis was made between primary cholangiocarcinoma and secondary metastatic lesion of the hepatic hilum with invasion of the common bile duct. The data of visual research methods (magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography, computed tomography) didn't make it possible to make a definitive diagnosis of damage to the bile ducts and liver. The histological examination of the material obtained by fine-needle aspiration puncture under the control of endoscopic ultrasonography and by forceps biopsy during endoscopic retrograde cholangiopancreatography was of decisive importance. The treatment of obstructive jaundice was complicated by the presence of a combined mechanism of damage to the bile ducts (the presence of neoplasm of the common bile duct and primary sclerosing cholangitis).

ВВЕДЕНИЕ

Сочетание диагнозов воспалительного заболевания кишечника (ВЗК) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) в настоящее время встречается не редко, но продолжает оставаться сложной диа-

гностической и лечебной задачей. Известно, что у данной группы пациентов значительно повышается риск развития, как колоректальной карциномы, так и злокачественного поражения желчевыводящих путей. Независимым фактором риска

колоректального рака и холангiocарциномы является продолжительность ВЗК [1-2]. Также, выявление колоректальной неоплазии на фоне ВЗК значительно увеличивает риск холангiocарциномы у пациентов с ПСХ[2]. Таким образом, наличие механической желтухи у таких пациентов может быть связано, как с течением ПСХ, так и с наличием злокачественного новообразования желчных протоков или вторичным метастатическим поражением печени и лимфатических узлов ворот печени. В связи с этим, билиарная гипертензия может иметь смешанный характер.

Мы представляем клинический случай морфологической диагностики и многоэтапного эндоскопического лечения механической желтухи у пациента с сочетанием Болезни Крона, ПСХ и колоректальной adenокарциномы T4N2M0.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 36 лет, поступил в НМИЦ им. В.А. Алмазова с жалобами на желтушность склер и кожных покровов, кожный зуд, потемнение мочи, ахолический кал. Данные жалобы отмечал около 3-х недель.

Из анамнеза известно, что с 30 лет больной наблюдался по поводу болезни Крона, в связи с чем, получал биологическую терапию, без эпизодов длительной ремиссии. У пациента наблюдались частые обострения заболевания с кишечными кровотечениями и формированием структур толстой кишки. В 30 лет был отмечен эпизод холестаза, в связи с чем проводилась дифференциальная диагностика с ПСХ.

За 6 месяцев до поступления пациент в экстренном порядке был оперирован в связи с острой кишечной непроходимостью (резекция сигмо-

видной кишки по Гартману) в больнице по месту жительства. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала была выявлена умеренно-дифференцированная adenокарцинома с поражением всех слоев стенки с выходом в окружающую жировую клетчатку, в 5 лимфатических узлах выявлены метастазы. Окончательный диагноз: «Аденокарцинома сигмовидной кишки T4N2M0. Болезнь Крона, колит с перianальном поражением, стриктурирующая форма, тяжелое течение, гормонозависимость от топических стероидов, активность высокая». Химиотерапия не проводилась в связи с эпидобстановкой (COVID-19).

За 3 недели до поступления появились вышеуказанные жалобы, в анализах крови выявлены анемия, билирубинемия, лейкоцитоз. По результатам МРТ брюшной полости определялась билиарная гипертензия с МР-картиной структуры холедоха на уровне головки поджелудочной железы и МР-картина перипортального образования, муфтообразно охватывающего холедох на уровне бифуркации.

На момент поступления в стационар, в анализах крови выявлены: анемия средней степени тяжести, лейкоцитоз, билирубинемия в основном за счет прямой фракции, синдром цитолиза (Табл. 1).

Для дообследования, определения дальнейшей тактики ведения, было принято решение об одномоментном выполнение ЭУС с ТАП и ЭРХПГ с целью купирования явлений механической желтухи.

При ЭУС внутривеночные протоки и общий желчный проток неравномерно расширены, гиперэхогенная стенка холедоха неравномерно утолщена в интрапанкреатической части до 2-3 мм. В проекции ворот печени определялось гомогенное,

Табл. 1

	При поступлении	На 2-е сутки после РХПГ, ПСТ, стентирования холедоха	После установки назобилиарного дренажа	При выписке
Эритроциты, ($\times 10^12/\text{л}$)	2,64	3,08	3,46	3,69
Лейкоциты, ($\times 10^9/\text{л}$)	16,1	24,3	20,7	14,3
Билирубин общий (мкмоль/л)	560	615	250	175
Билирубин прямой (мкмоль/л)	483	405	171	122
АЛТ, (Ед/л)	114		43	57
АСТ, (Ед/л)	88		37	45
СРБ, (мг/л)	21	54	30	16

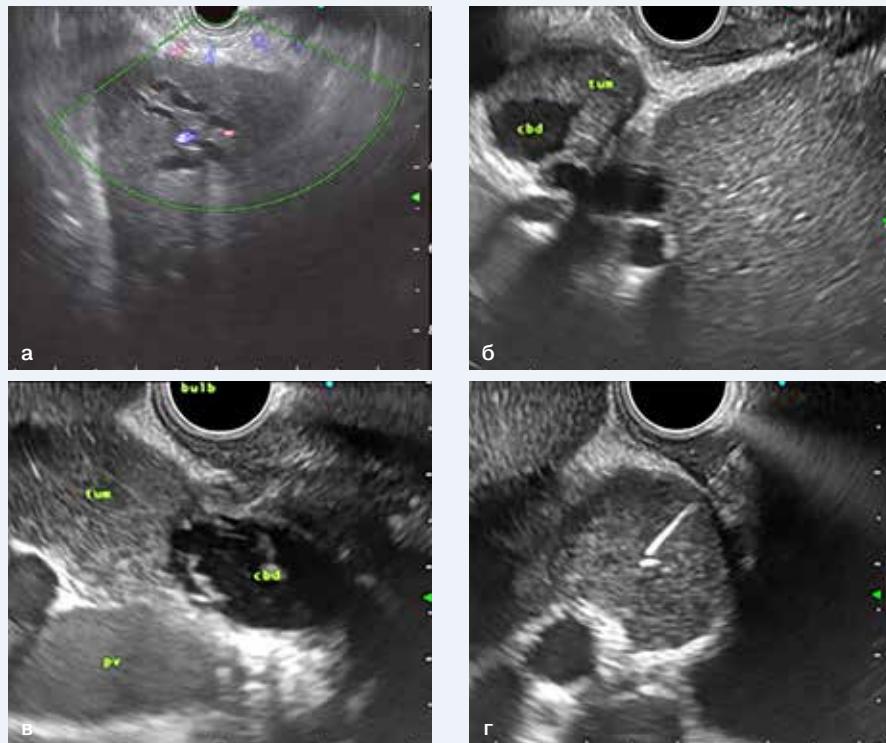


Рис. 1. а – внутрипеченочные протоки не равномерно расширены; б, в – новообразование, частично расположено в просвете желчного протока и инвазирует за пределы его стенки; г – ЭУС-ТАП (cbd – общий желчный проток, rv – воротная вена, tum – новообразование, bulb – луковица двенадцатиперстной кишки (ДПК))

гипоэхогенное новообразование, с четким ровным наружным контуром, размером до 2 см. Новообразование в воротах печени частично располагалось в просвете желчного протока с инвазией за пределы его стенки, без признаков инвазии в воротную вену, собственную печеночную артерию. Под эндосонографическим контролем выполнена тонкоигольная аспирационная пункция образования холедоха (Рис. 1).

После пункции было выполнено ЭРХПГ. При рентгеноскопии определялся неравномерно суженный ход интрапанкреатической части холедоха, внутренний контур его узурирован, выше слияния с пузырным протоком определялась зона супрастенотического расширения, обрывающаяся на уровне бифуркации, при этом контраст во внутрипеченочные протоки не поступал. Под рентгенологическим контролем из зоны структуры в проекции бифуркации была выполнена щипцовая биопсия. Далее ЭРХПГ-катетер был проведен через структуру

во внутрипеченочные желчные протоки. При рентгеноскопии желчные протоки были неравномерно расширены, с множественными зонами сужений (симптом «рек и озер»). Выполнена последовательная дилатация протоков билиарным бужем, затем дилатационным баллоном. Несмотря на это, контраст из внутрипеченочных желчных протоков эвакуировался плохо. Во время манипуляции обсуждалась возможность выполнения гастрогепатостомии под ЭУС наведением, однако неравномерное расширение внутрипеченочных протоков с зонами рубцовых сужений, признаки ПСХ рассматривались как противопоказание для выполнения данной манипуляции.

За зону сужения заведен пластиковый билиарный стент. По стенту отмечалось активное отхождение желчного содержимого с белесоватыми прожилками гноя.

В послеоперационном периоде больной получал инфузционную, противовоспалительную, антисе-

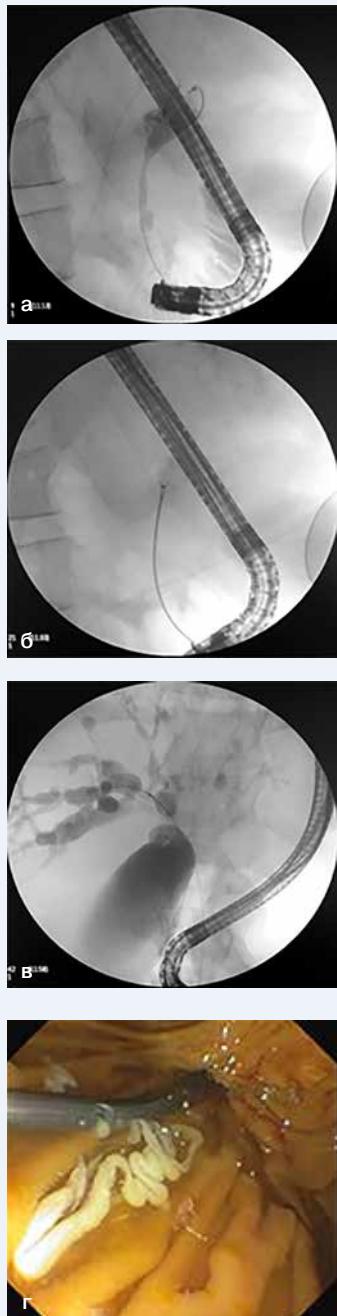


Рис. 2. а – неравномерно суженный ход интрапанкреатической части холедоха, внутренний контур его узурирован, выше слияния с пузырным протоком определяется зона супрастенотического расширения, обрывающаяся на уровне бифуркации; б – из зоны стриктуры в проекции бифуркации выполнена щипцовая биопсия; в – протоки с множественными зонами сужений и расширений (симптом «рек и озер»); г – активное отхождение желчного содержимого с белесоватыми прожилками гноя по стенту

кеторную, антибактериальную терапию. На 2-е сутки уровень билирубинемии не снижался, отмечено нарастание лейкоцитоза (табл. № 1). При гастроскопии в просвете ДПК определялось мутное содержимое с гнойными хлопьями желтовато-белого цвета, билиарный стент упирался в противоположную стенку ДПК. На момент осмотра содержимое по билиарному стенту не отделялось. Было принято решение о повторном ЭРХПГ с установкой назобилиарного дренажа.

При ЭРХПГ эндопротез извлечен, из просвета холедоха поступало гнойное содержимое. За зону сужения, после санации желчных протоков физиологическим раствором, установлен назобилиарный дренаж (Рис. 3).

В послеоперационном периоде на фоне консервативной терапии, санации желчных протоков через назобилиарный дренаж, отмечена медленная, устойчивая положительная динамика в виде снижения лейкоцитоза, билирубинемии, уровня печеночных ферментов.

По результатам гистологического исследования материала как ТАП, так и щипцовой биопсии диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома, иммунофенотип которой соответствовал аденокарциноме толстой кишки.

Учитывая результат гистологического исследования, необходимость дренирования желчных протоков для проведения химиотерапии было принято решение об установке билиарного полностью покрытого саморасправляющегося нитинолового стента.

Во время ЭРХПГ при рентгеноскопии отмечена положительная динамика в виде уменьшения диаметра желчных протоков. По проводнику в проекцию бифуркации был установлен билиарный полностью покрытый саморасправляющийся нитиноловый стент (M.I Tech 8мм x 10см). Так же, учитывая сохранение гноиного отделяемого, через стент в правый долевой проток был установлен назобилиарный дренаж.

В послеоперационном отмечалась положительная динамика в виде снижение билирубина и воспалительных маркеров. Назобилиарный дренаж был удален на 6-е сутки. Выполнена обзорная рентгенограмма брюшной полости: тень стента в холедохе. Больной был выписан в специализированный центр под наблюдение онколога и гастроэнтеролога.

ДИСКУССИЯ

Данный клинический случай поднимает ряд вопросов практической медицины: сочетание ВЗК и ПСХ, сложности дифференциальной диагностики структур желчных протоков у данной группы пациентов, особенности выбора и последовательности эндоскопических вмешательств при наличии сочетанной патологии желчных протоков (ПСХ, вторичное поражение лимфатических узлов ворот печени с инвазией в холедох, гнойный холангит).

Сочетание ВЗК и ПСХ не является редкостью, по данным международных рекомендаций до 80% пациентов с ПСХ страдают ВЗК [2-7] и, в некоторых географических регионах, до 4-5% пациентов с ВЗК сочетается с ПСХ [4]. Чаще ПСХ сочетается с Язвенным колитом, реже с Болезнью Крона [8]. В рекомендациях Британского общества гастроэнтерологов отмечено, что согласно большим ретроспективным исследованиям, пациенты с ПСХ и болезнью Крона имеют лучший прогноз, чем пациенты с язвенным колитом [6]. Несмотря на тот факт, что при сочетании ПСХ и ВЗК заболевание кишечника часто имеет более легкое течение [9,10], у нашего пациента отмечалось тяжелое течение болезни Крона.

При сочетании ПСХ и ВЗК повышается риск развития как колоректальной неоплазии, так и злокачественных новообразований печени и желчевыводящих путей. Наличие ВЗК само по себе увеличивает риск развития колоректальной неоплазии, но пациенты с перекрестом данных заболеваний имеют значительно более высокую частоту развития колоректальной карциномы [1,5,6], в том числе по сравнению с пациентами с ВЗК

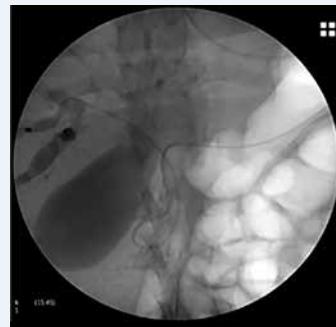


Рис. 3 – установлен назобилиарный дренаж.

без ПСХ [3,4]. Риск развития неоплазии в толстой кишке сохраняется высоким и после трансплантации печени [11]. В рекомендациях американской ассоциации изучения болезней печени отмечено, что до 76% пациентов с сочетанием ВЗК и ПСХ имеют новообразования в правых отделах толстой кишки [2]. Поэтому профессиональные медицинские сообщества рекомендуют выполнение тотальной колоноскопии с биопсией при первичном постановке диагноза ПСХ [1-6] и далее 1 раз в 1-2 года при подтверждении (эндоскопическом, гистологическом) диагноза ВЗК [2-6] и каждые 3-5 лет (или раньше при появлении жалоб) при отсутствии ВЗК [2,4,6].

Также пациенты с ПСХ имеют высокий риск развития злокачественных новообразований печени и желчевыводящих путей, наиболее частым из которых является холангикарцинома [12]. Пожизненный риск развития холангикарциномы у пациентов с ПСХ в 400 раз выше по сравнению

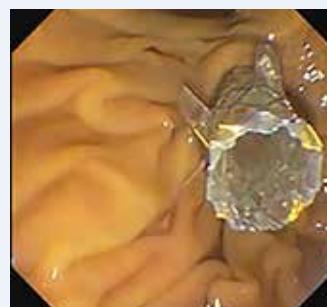


Рис. 4. а – при рентгеноскопии отмечена положительная динамика в виде уменьшения диаметра желчных протоков;
б – установлен билиарный полностью покрытый саморасправляющийся нитиноловый стент;
в-через стент в правый долевой проток установлен назобилиарный дренаж

с общей популяцией [13]. Отмечается, что до 50% случаев холангiocарциномы диагностируется в течение 1 года после постановки диагноза ПСХ [5,6,14]. Нет данных указывающих на то, что продолжительность заболевания ПСХ увеличивает риск развития холангiocарциномы [15], но по данным литературы к факторам риска относятся продолжительность ВЗК, хронический язвенных колит с колоректальной неоплазией или дисплазией, колопроктэктомия в анамнезе [16-18]. Заподозрить холангiocарциному стоит у пациентов с ПСХ, у которых наблюдается быстрое ухудшение показателей функции печени, нарастающая желтуха, потеря веса в сочетании с болевым абдоминальным синдромом, повышение уровня СА 19-9 в сыворотке, появление новой или прогрессирование доминантной структуры, особенно ассоциированной с увеличивающимся образованием [2,5].

Основным методом визуальной диагностики ПСХ является МРХПГ [2-6]. Выполнение ЭРХПГ у данной группы пациентов связано с высоким риском (до 8%) развития холангита в послеоперационном периоде [19,20]. Отличительной особенностью пост-ЭРХПГ холангита у пациентов с ПСХ является его тяжелое течение, в связи с невозможностью дренировать все желчные протоки, вовлеченные в процесс [4]. Поэтому все профессиональные медицинские сообщества рекомендуют профилактическую антибиотикотерапию [2-7]. Кроме того, выполнение ЭРХПГ стоит избегать, за исключением необходимости лечебной манипуляции [2,5-7].

Также ЭРХПГ показано при необходимости получения материала для гистологического исследования [2-7]. Цитологическое исследование материала, полученного при РХПГ с помощью браш-биопсии имеет низкую чувствительность в отношении злокачественных образований желчных протоков (15%-60%) [21]. Этот показатель может быть увеличен при сочетании браш-биопсии, щипцовой биопсии под рентгенологическим контролем, а также исследованием аспирированной желчи [22]. Холангiosкопия с прицельной биопсией повышает

чувствительность до 72% [23,24]. Но даже новые методы получения материала во время ЭРХПГ обычно имеют низкую чувствительность и специфичность у пациентов с ПСХ [25]. ЭУС-ТАП все чаще становится частью первой линии оценки панкреатобилиарных поражений. По сравнению с ЭРХПГ частота осложнений ЭУС ниже. При помощи ЭУС возможно визуализировать и выполнить ТАП как новообразований желчных протоков, так и окружающих структур, включая лимфатические узлы. В нашем случае выполнение щипцовой биопсии во время РХПГ было предпринято для повышения вероятности получения морфологического диагноза. Кроме того, после выполнения диагностической ЭУС мы были уверены, что ткани опухоли находятся в просвете желчных протоков. Стоит отметить, что материала, полученного как при ЭУС-ТАП, так и при щипцовой биопсии при РХПГ было достаточно для цитологического, гистологического и ИГХ исследований.

В совокупности литературные данные предлагают комплексный подход к любому пациенту с ПСХ [25]. А выполнение комбинации ЭУС-ТАП и РХПГ одним сеансом может максимизировать диагностические и терапевтические возможности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сочетанием диагнозов ПСХ и ВЗК являются сложной группой пациентов, которые имеют высокий риск развития как колоректальной неоплазии, так и злокачественных образований печени и желчных протоков. Выполнение ЭРХПГ у таких пациентов должно выполняться только по показаниям. Технические сложности выполнения ЭРХПГ связаны с наличием множественных структур вне- и внутрипеченочных желчных протоков, повышенным риском развития пост-ЭРХПГ холангита. В связи с этим, данная группа пациентов должна получать лечение в специализированных центрах, где есть возможность выполнения всего спектра эндобилиарных вмешательств, а так же условия для оказания хирургического и реанимационного пособия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE (2018) ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 113(4):481-517
2. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. AASLD Practice Guidelines: diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660-78.
3. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646-59 quiz 660.
4. Harbord, M., Annese, V., Vavricka, S. R., Allez, M., Barreiro-De Acosta, M., Boberg, K. M., et al. (2016). The First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J. Crohn's Colitis* 10, 239-254. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
5. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49:588-608.
6. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, Webster GGJ, Rushbrook SM, Alexander G, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2019;68:1356-78.
7. Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, et al. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *J Gastroenterol* 2018;53:1006-34.
8. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:1181-8.
9. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1956-71
10. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-96.
11. Vera A, Gunson BK, Ussatoff V, Nightingale P, Candinas D, Radley S, et al. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2003; 75: 1983-1988.
12. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54:1842-52.
13. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013; 58: 2045-2055
14. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenbergen W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3123-3135.
15. Lazaridis KN, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 42-51.
16. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321-327.
17. Melum E, Karlsen TH, Schrumpf E, Bergquist A, Thorsby E, Boberg KM, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis is associated with NKG2D polymorphisms. *HEPATOLOGY* 2008; 47: 90-96.
18. Boberg KM, Bergquist A, Mitchell S, Pares A, Rosina F, Broome U, et al. Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: risk factors and clinical presentation. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1205-1211.
19. von Seth E, Arnelo U, Enochsson L, et al. Primary sclerosing cholangitis increases the risk for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Int* 2015;35:254-62
20. Bangarulalingam SY, Gossard AA, Petersen BT et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:855-860.
21. Aleksey Novikov MD, Thomas E, Kowalski Md and David E. Loren MD Practical Management of Indeterminate Biliary Structures. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2019-04-01, Volume 29, Issue 2, Pages 205-214
22. Korc P, Sherman S. ERCP tissue sampling. *Gastrointest Endosc* 2016; 84: pp. 557-571.
23. Laleman W., Verraes K., Van Steenbergen W., et. al.: Usefulness of the single-operator cholangioscopy system SpyGlass in biliary disease: a single-center prospective cohort study and aggregated review. *Surg Endosc* 2017; 31: pp. 2223-2232.
24. Navaneethan U., Konjeti R., Venkatesh P.G., et. al. Early pre-cut sphincterotomy and the risk of endoscopic retrograde cholangiopancreatography related complications: an updated meta-analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 6: pp. 200-208.
25. Ming-ming Xu MD and Amrita Sethi MD Diagnosing Biliary Malignancy. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 2015-10-01, Volume 25, Issue 4, Pages 677-690