



## ЭВОЛЮЦИЯ ПРОБЛЕМЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ НА ЗАПАДНОМ УРАЛЕ

Палатова Л. Ф.<sup>1</sup>, Нечаев О. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера

<sup>2</sup> Пермский национальный исследовательский политехнический университет

## EVOLUTION PROBLEMS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF JAUNDICE IN THE WESTERN URALS

Palatova L. F.<sup>1</sup>, Nechaev O. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Perm State Medical University. Acad. E.A. Wagner

<sup>2</sup> Perm National Research Polytechnic University

**Нечаев Олег Игоревич**  
Nechaev Oleg I.  
smernesh@gmail.com

**Палатова Л. Ф.** — профессор кафедры госпитальной хирургии

**Нечаев О. И.** — старший преподаватель кафедры «Менеджмент и маркетинг»

### Резюме

**Цель исследования.** Представить историю развития дифференциальной диагностики желтух в Пермском крае.

**Материалы и методы.** В исследовании применялись нарративный, историко-генетический, сравнительный и структурный методы.

**Результаты.** Число больных с заболеваниями печени и желчных путей, проявляющихся синдромом механической желтухи, неуклонно растет. Методы непрямого контрастирования оказались несостоятельными при наличии гипертензии в желчных путях. Прямое контрастирование желчных путей первоначально выполнялось путем интраоперационной холангиографии через культю пузырного протока. Метод чрескожной чреспеченочной холангиографии (транспариетальной холангиографии), активно пропагандируемый в 60-х годах рядом клиник Советского союза, не получил широкого распространения из-за отсутствия способов визуализации пунктируемых протоков. Заведующий кафедрой госпитальной хирургии Пермского медицинского института профессор С.Ю. Минкин на 27-м Всесоюзном съезде хирургов в 1960 г. впервые доложил о холестатической желтухе без механических препятствий оттоку желчи. Применение электронной микроскопии позволило разработать общепризнанную схему строения желчевыводящего тракта. На основе патогенетической классификации проф. Е.Н. Тер-Григоровой предложен алгоритм дифференциальной диагностики, который можно использовать для компьютера, с подсчетом признаков вручную или просто в виде наглядной схемы (Л.Ф. Палатова, 1977). С целью диагностики функционального состояния печени была применена изотопная гепатография. Значительно продвинулась диагностика с применением эндоскопических методов — лапароскопическая холецистохолангиография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Дистальные уровни обструкции желчных путей стали выявлять с помощью релаксационной дуоденографии, ультразвукового и эндоультразвукового исследования. Компьютерная и магниторезонансная томография, особенно магниторезонансная-холангиография практически решили проблему. Инвазивные методы применяются в основном для диагностических приемов, когда исследование одновременно служит первым этапом хирургического лечения для разгрузки билиарного дерева и ликвидации желчной гипертензии. Успехи в диагностике повлекли за собой прогресс в хирургическом лечении. Если в середине XX века наиболее частой операцией была паллиативная холецистостомия, а при высоких опухолях — туннелизация опухоли, то теперь в повседневную клиническую практику вошли панкреатодуоденальные резекции, резекции печени при опухолях ворот, как портальных, так и кавальных.

Широкое применение мини-инвазивных методик (ЭРХПГ, ЧЧХГ, мини-доступы, пункции под контролем УЗИ) позволяет снизить операционные риски и предупредить развитие или прогрессирование печеночной недостаточности, что значительно улучшает результаты лечения.

**Заключение.** Эволюция морфологических и клинических методов дифференциальной диагностики желтух позволила оптимизировать хирургическую тактику, которая в настоящее время содержит весь спектр вмешательств от мининвазивных диалектических методов до обширных радикальных вмешательств.

**Ключевые слова:** Механическая желтуха, патологическая физиология, интраоперационная холангиография, гепаточит, гипербилирубинемия, чрескожная чреспеченочная холангиография

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 150–154

## Summary

**The purpose of the study.** To present the history of differential diagnosis of jaundice in the Perm region.

**Materials and methods.** The study used narrative, historical-genetic, comparative and structural methods.

**Results.** The number of patients with diseases of the liver and biliary tract, manifested by obstructive jaundice syndrome is steadily increasing. Indirect methods of contrast enhancement turned out to be untenable in the presence of hypertension in the biliary tract. Direct opacification of the biliary tract originally performed by intraoperative cholangiography via the cystic duct stump. The method of percutaneous transhepatic cholangiography (transparietal cholangiography), promoted in the 60-ies of the several hospitals of the Soviet Union, is not widely spread due to the lack of imaging punchthrough ducts. Head of Department of hospital surgery, Perm medical Institute Professor S. Y. Minkin on 27m all-Union Congress of surgeons in 1960 first reported cholestatic jaundice without mechanical barriers to the outflow of bile. The use of electron microscopy made it possible to develop universally accepted diagram of the structure of the biliary tract. On the basis of the pathogenetic classification of Professor E. N. Ter-Grigorova algorithm of differential diagnosis, which can be used for computer calculation of the characteristics manually, or simply in the form of visual diagrams (L.F. Pulatova, 1977). In order to diagnose the functional state of the liver was applied isotope hepatography. Significantly advanced diagnosis using endoscopic techniques, laparoscopic cholecystocholangiography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Distal levels of obstruction of the biliary tract were identified using the relaxation of duodenography, ultrasound and endomicroscope research. Computer and magnetic resonance imaging, especially magnetic resonance-cholangiography has virtually solved the problem. Invasive methods are mainly used for diabeticheskoi techniques, the research also serves as the first stage of surgical treatment for relief of biliary tree and the elimination of biliary hypertension. Advances in diagnosis have led to the progress in surgical treatment. If in the middle of the twentieth century, the most frequent operation was palliative cholecystojejunostomy, and high tumor — tunnelization of the tumor, it is now in daily clinical practice included pancreatoduodenectomy, liver resection for tumors of the gate as a portal, and navalnyj.

Wide application of mini-invasive methods (endoscopic cholangiopancreatography, percutaneous transhepatic cholangiography, mini-accesses, puncture under ultrasound control) allows to reduce operational risk and prevent the development or progression of liver failure, which greatly improves treatment results

**Conclusion.** Evolution of morphological and clinical methods for differential diagnosis of jaundice has enabled the optimization of surgical tactics, which currently contains a whole spectrum of interventions, from minimally invasive diabeticheskoi methods to extensive radical surgery.

**Key words:** Obstructive jaundice, pathological physiology, intraoperative cholangiography, hepatocyte, hyperbilirubinemia, percutaneous transhepatic cholangiography

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 142 (6): 150–154

Число заболеваний печени и желчных путей неуклонно нарастает во всем мире. Соответственно увеличивается и количество пациентов с механической желтухой.

Механическая желтуха – признак, сопровождающий заболевания печени, желчных путей, поджелудочной железы. В 70 % она сопровождает желчнокаменную болезнь, в 30 % – онкопатологию. Затянувшийся холестаз превращается в самостоятельный симптомокомплекс, влечет за собой тяжелые нарушения во многих органах и системах и по мере прогрессирования нередко становится ведущим фактором патологического процесса. Застой желчи способствует тяжелой дистрофии гепатоцитов, развитию печеночной недостаточности, которая занимает одно из первых мест среди

причин смерти после операций на желчных путях. Среди заболеваний, сопровождающихся желтухой, с наибольшей частотой встречаются желчнокаменная болезнь и опухоли печени и желчных путей. Именно эти процессы требуют хирургического лечения. К началу 20 века были разработаны и внедрены в клинику основные оперативные приемы их хирургического лечения, но результаты до сих пор не всегда удовлетворяют хирургов.

К 60-м годам XX века наибольшие трудности в диагностике вызывал опухолевый процесс из-за скудости клинических проявлений и отсутствия методик дооперационного выявления его локализации. Причиной этого было то обстоятельство, что имевшиеся в способы непрямого рентгенологического обследования желчного пузыря (пероральная

холецистография и внутривенная холангиография) были неприменимы при желтухе, так как контрастное вещество не проникло в желчные пути. Факт был известен, а механизм оставался непонятным. Проблема заключалась в невозможности установить уровень холестаза из-за отсутствия способов прямого контрастирования.

В 30-х годах появились первые препараты для этой цели, но их использовали только для интраоперационной холангиографии. Она была внедрена в Пермском крае в клиническую практику значительно позже, только в конце 60-х годов. Вначале в течение 3-х лет использовали йодолипол на масляной основе. Он давал очень густой контраст, на фоне которого не просматривались мелкие образования. Кроме того, с большим трудом освобождались желчные протоки. Позже стали пользоваться разведенными водорастворимыми контрастами [11].

Дооперационное прямое контрастирование желчных протоков в виде чрескожной чреспеченочной холангиографии [ЧЧХГ] (тогда она называлась «транспариетальная холангиография») было применено в Советском Союзе впервые в Калининграде тоже в 60-х годах. Метод заключался в том, что использовали длинную толстую иглу для прокола печени через брюшную стенку больного под местной анестезией. При дыхательных движениях игла травмировала печень, а ориентир смещался. Проток искали «наизусть», для чего необходимо было повторять проколы неоднократно. Через эти отверстия происходило истечение крови и желчи в брюшную полость. Обнаружить и проколоть желчный проток можно было только при его значительном расширении. При длительной желтухе желчь из протоков резорбировалась, и они заполнялись прозрачной жидкостью – секретом эпителия протоков («белая желчь»). Ее принимали за лимфу, что тоже мешало исследованию. В частном разговоре одного из авторов настоящей статьи с первопроходцами методики был задан вопрос о происхождении пластмассовых трубочек для дренажей. В то время наша медицинская промышленность полиэтиленовых материалов не изготавливала. Ответ был неожиданным: «Воруем в коктейль-холлах». В Перми в те времена ни одного коктейль-холла не было. Пришлось выходить из положения за счет знакомства с работниками кабельного завода. Нам презентовали разного калибра трубки, для использования в хирургии не приспособленные. Получив несколько осложнений в виде крово- и желчеистечения после проколов печени толстой иглой мы деятельность прекратили. В литературе появились статьи наших корифеев с отрицательными отзывами о методике. В силу этих обстоятельств исследование широкого применения не получило. ЧЧХГ была усовершенствована несколькими годами позже, когда применили гнущуюся иглу, не травмирующую ткань печени. Теперь способ широко используется при помощи оригинальных инструментов специалистами в ангиографических отделениях и служит диагностическим целям или этапом лечения.

Начиная с 60-х годов, в диагностике желтух стала вырисовываться еще одна серьезная проблема.

Увеличилось число пациентов с гипербилирубинемией. Это объясняли учащением заболеваемости гепатитом в послевоенное время. Следует напомнить, что в России в это время господствовала теория С.П. Боткина, который считал причиной гепатита «катаральное воспаление желчных канальцев». Инфекционная теория вирусного гепатита не признавалась. Больные гепатитом лечились в терапевтических отделениях. Разовых инструментов и расходных материалов не было. Шприцы кипятили в общих стерилизаторах. Любое вмешательство в тех условиях могло быть причиной заражения. Не обращали внимания и на лекарственные поражения печени.

В 40-х – 50-х годах в клинической практике стали появляться контрацептивные гормоны, анаболики, транквилизаторы. Именно в это время участились случаи, когда хирурги, оперируя больных с подозрением на высокую опухолевую обструкцию желчных путей, не обнаруживали препятствия оттоку желчи. Ситуация стала меняться после того, как в литературе появились статьи с описаниями подобных случаев из практики. Было высказано мнение, что причиной желтухи у этих пациентов мог быть лекарственный гепатит в результате применения контрацептивных гормонов, транквилизаторов, анаболиков или холестатическая форма вирусного гепатита. В России одним из первых о холестатическом гепатите в хирургическом аспекте сообщил заведующий кафедрой госпитальной хирургии Пермского медицинского института профессор С.Ю. Минкин на 27-м Всесоюзном съезде хирургов в 1960 г.

Проблема была поставлена. Для ее решения следовало выяснить, почему так сходны клинические проявления хронического гепатита и высокой (выше места впадения пузырного протока) опухолевой обструкции. Для этого было необходимо понять механизмы гипербилирубинемии. И тут появилось препятствие. На уровне того времени невозможно было определить этапы желчеобразования и желчевыделения как в норме, так и в патологии.

Из лабораторных методов в клинической практике нашего края помимо общего анализа крови выполнялись биохимические исследования уровня глюкозы, общего билирубина и холестерина. Из инструментальных методов использовался обзорный снимок брюшной полости, пероральная холецистография и внутривенная (экскреторная) холангиография, обе неприменимые при желтухе. Еще серьезней было положение с морфологией печени. Ее структура представлялась в виде шестигональной кирнановской дольки. Строение желчных путей рассматривалось, начиная от протоков портальных трактов, которые назывались канальцами, иногда капиллярами, а желчные капилляры диаметром около микрона не видны были в световой микроскоп. Электронного микроскопа еще не было. В терминологии была абсолютная «неряшливость», из-за чего исследователи просто не понимали друг друга. У значительного числа патологов было твердое убеждение, что на любое воздействие печень отвечает одинаково. Как тут было можно выяснить, каким образом желчные пигменты попадают в кровяное русло?

Попытки объяснить патогенез гипербилирубинемии основывались на поиске различных показателей. Со временем увеличивалось количество анализов. В докторской диссертации С. Мансуровой (1967г) была сделана попытка на основании исследования множества ферментов создать систему дифференциальной диагностики желтух, но результата получить не удалось.

В клинике госпитальной хирургии Пермского медицинского института был разработан способ электростимуляции желчных путей через проводник, введенный в дуоденальный зонд. При раздражении двенадцатиперстной кишки электрическим током у больных гепатитом выделялась желчь, а при опухолевой обструкции блокада была полной. Это использовалось для дифференциации онкологических заболеваний.

Появилось несколько теорий патогенеза механической желтухи [10]. По самой ходовой из них желчь попадала в кровь через разрывы между гепатоцитами при их некрозе. При этом не принимали во внимание, что существует безжелтушная форма гепатита, когда некрозы есть, а желтухи нет. И описано отсутствие повреждений печеночных клеток при гепатите в результате лечения метилтестостероном, когда есть интенсивная желтуха, а клетки не изменены. При опухолевой желтухе повреждение гепатоцитов вторично из-за внутриклеточного холестаза и развивается гораздо позже, чем появляется желтуха. Кроме того, в сыворотке крови при механической желтухе обнаруживается преимущественно прямой (конъюгированный) билирубин, а он может быть синтезирован только функционирующими гепатоцитами.

Проблему сдвинуло с «мертвой точки» появление электронного микроскопа. При его помощи было изучено ультраструктурное строение гепатоцита, что дало возможность представить его основные функции. Удалось проследить и пути оттока желчи. Был наведен порядок в терминологии и обозначен желчеотводящий тракт. Его началом служит желчный капилляр, не имеющий своей стенки, образованный бороздками соседних

гепатоцитов и соединенный плотно десмосомами. Капилляры сливаются в холангиолу, проходящую в дольке. Она впадает в протоки портальных полей, которые имеют уже полноценную стенку с выстилкой цилиндрическим эпителием. На каждом из этих этапов может возникнуть препятствие оттоку желчи. Благодаря этим сведениям, стал понятен механизм гипербилирубинемии при различных заболеваниях.

Путем новых методов удалось проследить и патогенез как механической желтухи, так и лекарственных гепатитов. Выяснилось, что ключом гипербилирубинемии в обоих случаях служит выделительный полюс мембраны гепатоцита. Компоненты желчи не выделяются в желчный капилляр при опухоли из-за повышенного давления в капилляре, а при воздействии метилтестостерона – из-за функциональной блокады той же мембраны. Поскольку конъюгация билирубина происходит в гепатоците, то по нему в силу смены функциональной полярности клетки элементы желчи направляются к синусоидальному полюсу и выделяются в кровь. Никаких разрывов соединений (десмосом) не определяется [6].

По мере внедрения новых методик биохимических и морфологических исследований постепенно прояснялись разные стороны патогенеза патологических процессов в печени. Становилось ясно, что механическим методом подсчета признаков диагноз поставить не удастся, а количество тестов задачу не облегчает. Попытки разобраться в процессе привели к новому подходу – патогенетическому [4]. Общепринятая классификация по локализации препятствия желчотоку (надпеченочной, печеночной и подпеченочной) многих процессов не объясняла. Появились новые классификации по патогенетическому принципу [2]. Одна из них принадлежит Е.Н. Тер-Григоровой. На ее основе удалось создать алгоритм дифференциальной диагностики, который можно использовать для компьютера, с подсчетом признаков вручную или просто в виде наглядной схемы (Л.Ф. Палатова, 1977) [8].

Патогенетическая классификация желтух (Е.Н. Тер-Григорова)

Типы гипербилирубинемий	Патогенетические виды гипербилирубинемий
<i>Первый тип</i> В сыворотке крови непрямо́й (свободный) билирубин АХОЛУРИЯ	1. Гемолитические 2. Негемолитические 2.1. Первичная недостаточность захвата непрямого билирубина; 2.2. Нарушение конъюгации непрямого билирубина;
<i>Второй тип</i> В сыворотке крови прямо́й (связанный, конъюгированный) билирубин ХОЛУРИЯ	2.3. Недостаточность экскреции конъюгированного (прямого) билирубина; 3. Поражение гепатоцитов с вторичным нарушением транспорта билирубина; Нарушение выведения билирубина с вторичным вовлечением гепатоцитов;

На основе патогенетической классификации желтух объясняется и сходство между механической и лекарственной желтухой. Следует отметить, что только в 1964 году после защиты в Институте морфологии человека Академии РАН докторской диссертации Е.Н. Тер-Григоровой

[12], официальным оппонентом которой был Е.М. Тареев, их совместными стараниями удалось убедить медицинское руководство и общественность в необходимости изоляции больных гепатитом и обследовании беременных на вирусный гепатит.

Все трудности постепенно отходили в сторону с появлением новых средств визуализации, в основном в лучевой диагностике. Путь был достаточно долгим. Большую роль сыграла радионуклидная диагностика с помощью радиоактивного йода – изотопная гепатография. Значительно продвинулась диагностика с применением эндоскопических методов – лапароскопическая холецистохолангиография, ЭРПХГ [1]. Дистальные уровни обструкции желчных путей стали выявлять с помощью релаксационной дуоденографии УЗИ и эндоУЗИ. СКТ, МРТ, особенно МРТ-холангиография практически решили проблему. Инвазивные методы применяются в основном для диагностических приемов, когда исследование одновременно служит первым этапом хирургического лечения для разгрузки билиарного дерева и ликвидации желчной гипертензии. Интраоперационная диагностика теперь осуществляется путем ультразвукового исследования, что избавляет пациента от введения в организм большого количества йодистых препаратов и сокращает время исследования. Так закончилась эпоха диагностических лапаротомий для выявления причин гипербилирубинемии [3].

Успехи в диагностике повлекли за собой прогресс в хирургическом лечении [5]. Если в середине XX века наиболее частой операцией была паллиативная холецистостомия [7], а при высоких опухолях – туннелизация опухоли, то теперь

в повседневную клиническую практику вошли панкреатодуоденальные резекции, операции по Фрею и Бегеру [9].

В Гепатологическом центре Перми (заведующий – профессор М.Ф. Заривчацкий) и в Краевой больнице (профессор Л.П. Котельникова) выполняют резекции печени при опухолях ворот, как портальных, так и кавальных. Расширились возможности операций на печени с применением гармонического скальпеля, что практически сводит на нет кровопотерю – главный бич таких вмешательств в еще недалекие времена. А в случаях холестатических гепатитов отпала необходимость в диагностических лапаротомиях. Они выполнялись в результате диагностических ошибок, и в качестве лечебной меры накладывали холецистостому для улучшения оттока, или пациентам выполняли периартериальную симпатэктомию для стимуляции кровоснабжения. Различный спектр биохимических и прижизненных морфологических тестов наряду с визуализацией позволяет уточнить диагноз в дооперационном периоде [13].

Широкое применение мини-инвазивных методик (ЭРХПГ, ЧЧХГ, мини-доступы, пункции под контролем УЗИ) позволяет снизить операционные риски и предупредить развитие или прогрессирование печеночной недостаточности, что значительно улучшает результаты лечения

## Литература

1. *Ветшев П. С.* Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) / *Анналы хирургической гепатологии*, 2011, том 16, № 3, с. 50–57
2. *Гальперин Э. И.* Диагностика и лечение больных механической желтухой / *Советская медицина*, 1972, № 8. С. 46–51
3. *Гальперин Э. И., Момунова О. Н.* Классификация тяжести механической желтухи / *Хирургия*, 2014, № 1, с. 5–9
4. *Котельникова Л. П.* Состояние печени и желчных путей в оценке хирургической тактики при желчно-каменной болезни / автореф. Докт. дисс., Пермь, 1995
5. *Майстренко Н. А., Стукалов В. В., Прядко А. С. и др.* Диагностика и лечение синдрома механической желтухи доброкачественного генеза / *Анналы хирургической гепатологии*, 2011, том 16, № 3, с. 26–34
6. *Мансурова И. Д.* Биохимия печени больных гепатитами и циррозом / *Автореф. Дисс. Докт.*, Душанбе, 1966.
7. *Натальский А. А.* Современные принципы диагностики и лечения синдрома механической желтухи / автореф. Докт. Дисс., Рязань, 2015
8. *Палатова Л. Ф.* Хирургические заболевания желчных путей, сопровождающиеся желтухой, их взаимосвязь с патологией печени / автореф. Докт. Дисс., Пермь, 1977.
9. *Савельев В. С., Кириенко А. И.* Клиническая хирургия. / *Национальное руководство*, том 2, 2008.
10. *Семендяева М. Е.* Холангиолитический гепатит / *Советская медицина*, 1961, № 5, с. 52–60
11. *Смирнов Е. В.* К хирургическому лечению обтурационной желтухи / *Советская медицина*, 1972, № 8, с. 62–66
12. *Тер-Григорова Е. Н., Тер-Григоров В. С.* Врожденный вирусный гепатит / *М. Медицина*, 1967
13. *Шерлок Ш.* Заболевания печени и желчных путей / *Ш. Шерлок, Дж. Дули, М. Гэотар-Медицина*, 1999.