

ХОЛАНГІТ ЯК СИСТЕМНИЙ ПРОЯВ ГОСТРОЇ БІЛІАРНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Д-р мед. наук О. В. МАЛОШТАН¹, д-р мед. наук Р. М. СМАЧИЛО^{1, 2},
канд. мед. наук А. О. НЕКЛЮДОВ¹, канд. мед. наук М. О. КЛЬОСОВА^{1, 3},
О. В. ВОЛЧЕНКО¹, канд. мед. наук М. М. ГОЛОБОРОДЬКО²,
канд. мед. наук А. Ю. КОРОЛЕВСЬКА^{1, 2}

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМН України»,

² Харківський національний медичний університет,

³ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Визначено місце інфекційного фактора в розвитку гострого холангіту шляхом дослідження жовчі із загальної жовчної протоки у хворих із обструкцією жовчовивідних шляхів та вимірювання внутрішньопотокового тиску у загальній жовчній протоці. Отримані результати доводять, що розвиток холангіту свідчить про прояви біліарної інфекції.

Ключові слова: холангіт, біліарна інфекція, внутрішньопотоковий тиск, жовч.

Гострий холангіт є системним проявом гострої біліарної інфекції, що є небезпечним для життя і вимагає негайного лікування. Це захворювання характеризується гострим запаленням та інфекцією у жовчних протоках [1–3].

Серед усіх випадків гострого холангіту питома вага тяжкого перебігу в середньому становить 12,3% (за різними даними — від 7,0 до 25,5%). Летальність при гострому холангіті сягає 2,7–10,0% [4–8].

Серед причин біліарної обструкції, яка призводить до розвитку холангіту, найбільш вагомими є холедохолітіаз, доброякісний біліарний стеноз, стриктура біліарного анастомозу, стеноз злоякісними захворюваннями [9–12]. Найчастішою причиною є холедохолітіаз, але останнім часом зростає частота гострих холангітів, спричинених злоякісними пухлинними захворюваннями та склерозуючим холангітом. Повідомляється, що на злоякісні захворювання припадає близько 10–30% випадків гострого холангіту [4, 13–15].

Практика свідчить, що навіть тривале існування механічної жовтяниці не завжди призводить до виникнення холангіту. Залишається нез'ясованим, чому в одних випадках гострий холангіт часто і в короткі терміни ускладнює механічну жовтяницю, перебігає бурхливо та нерідко зумовлює біліарний сепсис, а в інших — розвивається у більш пізні строки та відрізняється менш тяжким перебігом. Пускові механізми гострого холангіту, тобто те, що безпосередньо призводить до розвитку інфекції в жовчовивідних шляхах та її транслокації, залишаються не вивченими до кінця [16, 17]. Існують неоднозначні погляди на роль внутрішньопотокового тиску у жовчних шляхах у розвитку гострого холангіту [18–22].

Світова наукова громадськість визнала головними причинами виникнення гострого холангіту гіпертензію у біліарних протоках та приєднання

інфекції. Проте послідовність цих факторів і процес їх запуску в багатьох випадках залишається незрозумілим і потребує подальшого вивчення.

Метою цього дослідження було визначення місця інфекційного фактора в розвитку гострого холангіту.

В основу дослідження покладено ретро- та проспективний аналіз історій хвороб пацієнтів із гострим холангітом, яких було оперовано у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМНУ» (м. Харків) за період із 2010 до 2019 р. Для включення пацієнтів у дослідження ми користувалися критеріями діагностики Tokyo Guidelines (TG13) [20], що ґрунтуються на клінічному перебігу захворювання і передбачають наявність таких груп ознак: обов'язково група «А» (ознаки системного запалення) і наявність хоча б одної ознаки груп «В» (порушення кінетики жовчі) або «С» (дані візуальних методів дослідження, що підтверджують природу порушення прохідності жовчних протоків). За цими ознаками для дослідження було відібрано 176 пацієнтів із холедохолітіазом та проявами гострого та хронічного холангіту. Чоловіків було 85, жінок — 91, вік пацієнтів варіював у межах 25–79 років, у середньому — 56,7±3,8 року.

За тяжкістю перебігу хвороби пацієнти згідно з TG13 розділилися на три групи. Ступінь III (тяжкий) — 15 хворих із гострим холангітом, асоційованим із виникненням дисфункції щонайменше однієї з перерахованих систем: кардіоваскулярної (гіпотензія, що вимагає корекції із застосуванням допаміну); неврологічної (порушення свідомості); респіраторної (співвідношення PaO₂/FiO₂ менше 300); нирок (олігурія, рівень креатиніну у сироватці більше 2,0 мг/дл (176 мкмоль/л)); печінки: МНС (INR) більше 1,5; гематологічної (кількість тромбоцитів менше 100×10⁹ в 1 л). Ці пацієнти становили основну групу 1.

Ступінь II (середньої тяжкості) – 63 пацієнти: гострий холангіт, асоційований щонайменше із двома із перерахованих станів: кількість лейкоцитів менше 4×10^9 в 1 л або більше 12×10^9 в 1 л; підвищення температури тіла понад 39°C ; вік старше 75 років; гіпербілірубінемія (рівень загального білірубіну понад $85,5$ мкмоль/л); гіпоальбумінемія: менше $0,7$ нижньої межі норми. Ці пацієнти увійшли до основної групи 2.

Ступінь I (легкий) – 98 пацієнтів із гострим холангітом, що не відповідає критеріям холангіту III (тяжкого) і II (середньої тяжкості) ступенів. Ці хворі сформували контрольну групу.

Для визначення місця інфекційного фактора в розвитку гострого холангіту досліджено жовч із загальної жовчної протоки у хворих із обструкцією жовчовивідних шляхів. За необхідності для введення катетера виконували ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ). Внутрішньопотоковий тиск вимірювався у міліметрах водного стовпчика в положенні пацієнта лежачи горизонтально.

Кількісний бактеріальний контроль проводили за методом Голдіна (метод секторальних посівів). Кількісну бактеріальну засіяність (з урахуванням розведеного та здобутого матеріалу) оцінювали за кількістю колонієутворюючих одиниць (ККО) в 1,0 мл жовчі і потім наводили її у вигляді десятичного логарифму. Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою парного критерію Стьюдента із поправкою Холма – Бонферроні.

У пацієнтів із механічною жовтяницею без гострого холангіту внутрішньопотоковий тиск у загальній жовчній протоці варіював у межах $94\text{--}235$ мм вод. ст. У середньому у 15 хворих тиск у загальній жовчній протоці становив $130,3 \pm 15,6$ мм вод. ст. (рис. 1).

Ці дані свідчать про те, що при механічній жовтяниці без гострого холангіту тиск у загальній жовчній протоці незначно підвищений порівняно з нормальними показниками завдяки компенсаторним механізмам.

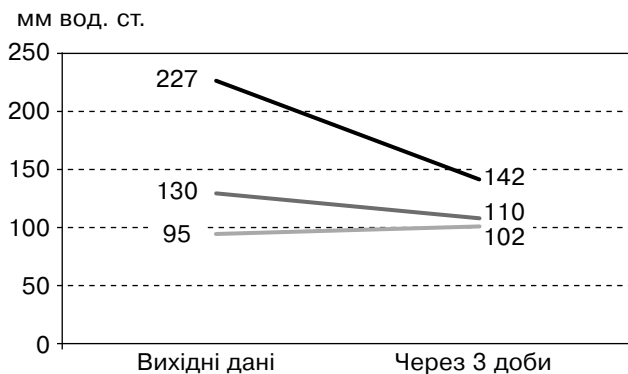


Рис. 1. Показники внутрішньопотокового тиску в загальній жовчній протоці обстежених пацієнтів: — контрольна група; — група 1; — група 2

За наявності холангіту (у хворих основних груп 1 і 2) внутрішньопотоковий тиск у загальній жовчній протоці був на рівні від 178 до 315 мм вод. ст. і в середньому становив $227,3 \pm 26,1$ мм вод. ст. (рис. 1). Різниця в показниках тиску у пацієнтів із механічною жовтяницею без холангіту та з наявністю холангіту достовірна.

У хворих контрольної групи тиск у загальній жовчній протоці перебував у межах $80\text{--}142$ мм вод. ст. і в середньому становив $97,5 \pm 8,3$ мм вод. ст. (рис. 1).

Підвищений внутрішньопотоковий тиск із наявністю гнійно-фібринозних домішок у жовчі завжди клінічно поєднувався з лихоманкою, ознобом та гіпотонією, що свідчило про генералізовану реакцію організму на гнійно-запальний процес у біліарних шляхах. Отримані дані свідчать про те, що на підвищення тиску в жовчних протоках при гострому холангіті впливає не сам факт обтурації жовчовивідних шляхів, а розвиток запального процесу в них.

При підвищенні тиску до 250 мм вод. ст. припиняється секреція жовчі у протокову систему і починається її викид у синусоїди. Подальше підвищення тиску, що може досягати $350\text{--}400$ мм вод. ст., здійснюється через запальну ексудацію у просвіт протоки при прогресі інфекційного процесу. Холедох перетворюється на аналог абсцесу, а в його стінці розвивається флегмона. Утворюється ретроградний потік, відбувається транслокація бактерій до холангіол і далі – у синусоїди, потім у системний кровоток, що спричиняє системну запальну відповідь організму. Розвивається біліарний сепсис.

Динаміка кількості вірулентних мікробних тіл досліджувалася методом підрахування ККО в 1 мл жовчі, що була отримана з холедоха за допомогою ендоскопа. Дослідження проводилось у трьох групах пацієнтів: з холедохолітіазом без клінічних ознак холангіту (так званий «чистий німий» холедохолітіаз), з механічною жовтяницею, але без клініки холангіту; з яскравою клінікою холангіту. Обстеження хворих проводилося двічі:

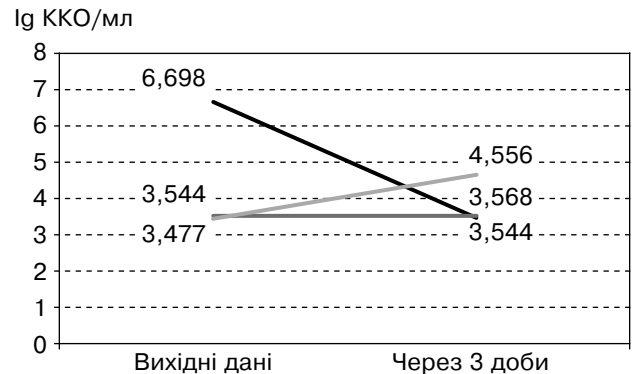


Рис. 2. Середні показники кількості колонієутворюючих одиниць у жовчі загальної жовчної протоки в обстежених пацієнтів

**Середні показники кількості колонієутворюючих одиниць
у жовчі загальної жовчної протоки в обстежених пацієнтів**

Показник	Контрольна група		Механічна жовтяниця без холангіту		Механічна жовтяниця і холангіт	
	початкові дані	через 3 доби	початкові дані	через 3 доби	початкові дані	через 3 доби
ККО/мл (M±m)	3,00±0,09×10 ³	3,60±0,11×10 ³	3,50±0,09×10 ³	3,70±0,10×10 ³	5,00±0,11×10 ⁶	3,90±0,15×10 ³
Ig ККО/мл	3,47±0,32	4,55±0,38	3,54±0,33	3,56±0,35	6,69±0,41*	3,54±0,34*

* $p < 0,05$.

на момент виконання ЕПСТ і через 3 доби при контрольному ендоскопічному дослідженні. Отримані результати порівняння середніх показників ККО у жовчі загальної жовчної протоки наведено в таблиці й на рис. 2.

При «чистому німому» холедохолітазі (без ознак холангіту) у всіх трьох групах ККО не виходить за межі 10^3 – 10^4 і становить $3,00 \pm 0,09 \times 10^3$ в 1 мл (Ig ККО/мл дорівнює 3,477). Причому ККО при другому дослідженні була трохи вищою, ніж при першому: $3,60 \pm 0,11 \times 10^3$ в 1 мл (Ig ККО/мл дорівнює 4,556).

Схожі тенденції виявлено при дослідженні кількісної оцінки мікробного вмісту у групі хворих із механічною жовтяницею, але без клінічних ознак холангіту. До декомпресії ККО дорівнювала $3,50 \pm 0,09 \times 10^3$ в 1 мл (Ig ККО/мл дорівнює 3,544) і на третю добу після декомпресії підвищилась до $3,70 \pm 0,10 \times 10^3$ в 1 мл (Ig ККО/мл дорівнює 3,568).

У хворих із холангітом стартові показники ККО були значно вищими, ніж при «чистому» холедохолітазі або при механічній жовтяниці без клінічних ознак холангіту, у деяких випадках ця різниця становила три порядки й більше ($5,00 \pm 0,11 \times 10^6$ в 1 мл (Ig ККО/мл дорівнює 6,698)). Після ЕПСТ у хворих із яскравою клінікою холангіту, у яких було досягнуто декомпресію, при контрольному дослідженні ККО знижувалась у 100–500 разів і становила $3,90 \pm 0,15 \times 10^3$ в 1 мл (Ig ККО/мл дорівнює 3,544). Це явище супроводжувалося позитивними клінічними ознаками і зсувом до нормальних інших фізико-хімічних показників (внутрішньопотоковий тиск, кількість сухого залишку, в'язкість, рН та ін.). Рентгенологічно реєструвалося вільне проходження контрасту через великий сосочок дванадцятипалої кишки, але не відбувалося зменшення просвіту загальної жовчної протоки. Зменшення діаметра загальної жовчної протоки до нормальних величин відбувалося лише через 1–2 тиж.

Збільшення ККО у хворих на «чистий німий» холедохолітаз на третю добу після ЕПСТ ми пояснюємо загостренням запалення у місці розтину сосочка і появою вільних умов для рефлюксу вмісту дванадцятипалої кишки у холедох. Клінічних ознак холангіту при цьому не з'являється.

У хворих із яскравою клінікою холангіту значне зменшення ККО вже на третю добу після ЕПСТ виникло завдяки адекватному дренажному

ефекту після процедури. При вколоченому у сосочок камені холедох перетворюється на аналог абсцесу. Розтин сосочка не тільки звільняє вустя протоки від каменя, а й забезпечує вільний пасаж вмісту холедоха (гною) у дванадцятипалу кишку. Тому з інфекційного боку ЕПСТ є випорожненням і дренажуванням абсцесу, причому отримується майже миттєвий лікувальний ефект.

При співставленні показника ККО зі ступенем тяжкості холангіту значущої кореляції знайдено не було. У деяких випадках при ККО $5,00 \pm 0,11 \times 10^5$ /мл (Ig ККО/мл дорівнює 6,698) спостерігалася яскрава клініка холангіту з порушенням функції основних систем життєзабезпечення організму (тяжка форма за класифікацією TG13). І навпаки, при ККО у $5,00 \pm 0,11 \times 10^6$ /мл (Ig ККО/мл дорівнює 6,698) тяжкість стану оцінювалась як задовільна. У порівнянні вмісту мікробної засіяності холедоха до початку лікування і після декомпресії було отримано достовірну різницю зменшення цього показника у пацієнтів після лікування.

Основними збудниками холангіту були *E. coli* (23,4%), *Staphylococcus* (16,2%), *Streptococcus* (18,9%), *Klebsiella spp.* (15,4%), *Proteus* (5,3%) і їх сполучення. При цьому при збуднику *E. coli*, як правило, тяжкість стану хворого оцінювалась як задовільний або середньої тяжкості, незважаючи на високий титр ККО. При ідентифікації збудника *Klebsiella* або *Proteus* стан пацієнтів оцінювався частіше як середньої тяжкості або тяжкий. І це відбувалося, хоча найбільший титр ККО не піднімався вище $5,00 \pm 0,05 \times 10^5$ /мл (Ig ККО/мл дорівнює 5,698). Саме ці збудники мали найбільшу вірулентність і саме за їх наявності виникали і маніфестували печінкова і ниркова недостатність та розлади у роботі серцево-судинної системи. Саме *Klebsiella* і *Proteus* частіше траплялися при хронічному рецидивуючому холангіті, коли множинний холедохолітаз поєднувався зі стенозуючим папілітом.

Нормальним внутрішньопотоковим тиском у загальній жовчній протоці вважали показник 70–140 мм вод. ст., що складається із секреторного тиску печінки у 50–150 мм вод. ст. та внутрішньочеревного тиску. Теоретично тиск у загальній жовчній протоці при повній її обструкції може підвищитися до 290–300 мм вод. ст. Такий холестаза характеризується порушенням або повним

призупиненням виділення жовчі у кишку і накопиченням її у жовчних протоках.

У хворих із тяжкою формою холангіту швидкого покращення стану після ЕПСТ і санації холедоха не спостерігалось, як у пацієнтів зі станом легкої та середньої тяжкості. Ми припускаємо, що саме у цих хворих спостерігалось флегмонозне запалення стінки протокової системи, яке у внутрішньопротоковій ділянці супроводжується міліарними абсцесами. Флегмона є більш тяжким гнійним процесом, ніж абсцес, тому саме ця форма холангіту і зумовлює тяжкість стану хворого, що не дає змоги отримати швидкий лікувальний ефект при ЕПСТ. Саме при флегмонозній формі холангіту запальний процес має ускладнення у вигляді печінкової недостатності й біліарного сепсису. Але це поки що є припущенням і потребує подальшого вивчення.

За результатами дослідження зроблено такі висновки.

Список літератури

1. Ретроградная холангиопанкреатография и эндоскопическая папиллосфинктерोगрафия в новой схеме эндохирургической тактики лечения холецистита, сопровождающегося билирубинемией / Е. А. Баулина и др. // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2013. Т. 172, № 3. С. 86–88.
2. Boulay B. R., Parepally M. Managing malignant biliary obstruction in pancreas cancer: choosing the appropriate strategy // World J. Gastroenterol. 2014. № 20. P. 9345–9353.
3. Self-expanding metal stents for biliary drainage in patients with resectable pancreatic cancer: single-center experience with 79 cases. / A. K. Singal et al. // Dig. Dis. Sci. 2011. № 56. P. 3678–3684.
4. Механическая желтуха: современные взгляды на проблему диагностики и хирургического лечения / Ю. А. Пархисенко и др. // Укр. журн. хірургії. 2013. № 3. С. 202–214.
5. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R. P. Dellinger et al. // Intensive Care Med. 2013. № 39. P. 165–228.
6. Successful endoscopic treatment for Mirizzi syndrome type II under direct peroral cholangioscopy using an ultraslim upper endoscope / D. S. Kim et al. // Endoscopy. 2014. № 46. Suppl. 1 UCTN: E103–E104.
7. Interobserver agreement for evaluation of imaging with single operator choledochoscopy: what are we looking at? / A. Sethi et al. // Dig. Liver Dis. 2014. № 46. P. 518–522.
8. Liver abscess after transarterial chemoembolization in patients with bilioenteric anastomosis: frequency and risk factors / S. Woo et al. // AJR Am. J. Roentgenol. 2013. № 200. P. 1370–1377.
9. Гальперин Э. И. Классификация тяжести механической желтухи // Анналы хирург. гепатологии. 2012. № 2. С. 26–33.
10. Нестеренко А. Н. Заместительная иммунокоррекция при хирургическом сепсисе: осознание патогенетической целесообразности // Медицина неотл. состояний. 2011. № 7–8. С. 123–130.
11. Influence of surgical margins on outcome in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter study by the AFC-IHCC-2009 study group. / O. Farges et al. // Ann. Surg. 2011. № 254. P. 824–829.
12. Shah T. Drug-eluting stents in malignant biliary obstruction: where do we stand? // Dig. Dis. Sci. 2013. № 58. P. 610–612.
13. Велигоцкий А. Н., Велигоцкий Н. Н. Выбор метода билиарной декомпрессии при obstructивных заболеваниях панкреатодуоденальной зоны // Здоров'я України. Хірургія. Ортопедія. Травматологія: тематичний номер. 2014. № 1. С. 36–38.
14. Biliary stents: models and methods for endoscopic stenting / J. M. Dumonceau et al. // Endoscopy. 2011. № 43. P. 617–626.
15. A minimally invasive strategy for Mirizzi syndrome: the combined endoscopic and robotic approach / K.-F. Lee et al. // Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques. 2014. № 28 (9). P. 2690–2694.
16. Современные варианты билиарной декомпрессии при obstructивных заболеваниях панкреатодуоденальной зоны / Н. Н. Велигоцкий и др. // Материалы XX Междунар. конгр. Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. Донецк, 18–20 сентября 2013 г. Донецк, 2013. С. 89.
17. Попов А. В., Ганеева Е. Р., Ершова А. И. Изменения центральной и печеночной гемодинамики в периоперационном периоде у больных холелитиазом в зависимости от функционального состояния печени // Медицинский альманах. 2013. № 5. С. 105–107.
18. Березницький Я. С., Яльченко Н. А., Маловик С. С. Предоперационная коррекция механической желтухи у больных с холедохолитиазом // Укр. журн. хірургії. 2011. № 2 (11). С. 147–150.
19. Анализ осложнений мининвазивных технологий лечения пациентов с синдромом механической

- желтухи / В. И. Никольский и др. // Медицинский альманах. 2013. № 5. С.108–110.
20. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis / Y. Kimura et al. // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2013. № 20. P. 8–23.
21. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses / C. L. Leggett et al. // Photodiagnosis Photodyn. Ther. 2012. № 9. P. 189–195.
22. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials / J. W. Valle et al. // Ann. Oncol. 2014. № 25. P. 391–398.

ХОЛАНГИТ КАК СИСТЕМНОЕ ПРОЯВЛЕНИЕ ОСТРОЙ БИЛИАРНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. В. МАЛОШТАН, Р. М. СМАЧИЛО, А. А. НЕКЛЮДОВ, М. А. КЛЕСОВА,
О. В. ВОЛЧЕНКО, Н. Н. ГОЛОБОРОДЬКО, А. Ю. КОРОЛЕВСКАЯ

Определено место инфекционного фактора в развитии острого холангита путем исследования желчи из общего желчного протока у больных с обструкцией желчевыводящих путей и измерения внутрипротокового давления в общем желчном протоке. Полученные результаты доказывают, что развитие холангита свидетельствует о проявлениях билиарной инфекции.

Ключевые слова: холангит, билиарная инфекция, внутрипротоковое давление, желчь.

CHOLANGITIS AS A SYSTEMIC MANIFESTATION OF ACUTE BILIARY INFECTION

O. V. MALOSHTAN, R. M. SMACHYLO, A. O. NEKLUDOV, M. O. KLOSOVA,
O. V. VOLCHENKO, M. M. GOLOBORODKO, A. Yu. KOROLEVSKA

The place of infectious factor in the development of acute cholangitis has been determined by means of examining the bile from the common bile duct in patients with obstruction of the biliary tract as well as measurement of intraductal pressure in the common bile duct. The results have demonstrated that the development of cholangitis indicates the biliary infection manifestations.

Key words: cholangitis, biliary infection, intraductal pressure, bile.

Надійшла 15.05.2020