
Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения

Г.Г. Ахаладзе

Отдел хирургии печени ММА им. И.М. Сеченова

Холангит, или острое воспаление желчных протоков, впервые был выделен J.M. Charkot в 1877 г. в виде триады клинических признаков: озноба, лихорадки и желтухи. В 1903 г. Rogers отметил связь между гнойным холангитом, обструкцией желчных протоков и абсцессами печени у больного, умершего после неудачной попытки разрешить холестаза.

В 1959 г. В.M. Reynolds и E.L. Dargan охарактеризовали острый обтурационный холангит как отдельный клинический синдром, который требует немедленной декомпрессии. Они добавили к триаде Charcot помутнение сознания, шок и летаргию, которые развиваются вследствие накопления в желчных протоках гнойной желчи под нарастающим давлением при полной обструкции терминального отдела холедоха.

Причины холангита

Камни холедоха являются наиболее частой причиной обтурации протоков при остром холангите. Среди других причин встречаются посттравматические стриктуры протоков, опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны, фиброз ампулы холедоха или большого дуоденального сосочка, паразитарная инвазия. В странах Индокитая часто встречается особая форма холангита, вызываемая внутрипеченочным литиазом, хотя в виде предрасполагающих факторов называются паразиты *Clonorchis sinensis*, *Ascaris lumricoides*, которые создают очаг воспаления и стриктуру сегментарных желчных протоков.

Характерная для холангита клиническая картина развивается вследствие токсемии, вызываемой попаданием патогенной кишечной флоры в желчь и размножением ее в замкнутом пространстве желчных путей. При этом гнойный процесс распространяется на поверхности мельчайших желчных протоков и холангиол с площадью до 10 м².

Считается, что без хирургического разрешения острый гнойный холангит приводит к смерти в 100% случаев. Летальность, по данным разных публикаций, приведена в табл. 1.

Вопросы патофизиологии

Бактериобилия

Острый гнойный холангит развивается следующим образом. Небольшое количество кишечных микроорганизмов постоянно находится в желчи в результате дуоденобилиарного рефлюкса при раскрытии большого дуоденального сосочка. Другой путь попадания бактерий в желчь – это их поступление в воротный кровоток из тонкой кишки. В нормальной ситуации эти бактерии поддерживают в определенном тоне иммунную систему организма путем реакции на них лимфатических узлов кишечника и фиксированных макрофагов печени (купферовских клеток). Часть этих микроорганизмов улавливается ретикуло-эндотелиальной системой и выделяется в желчь. При нарушении проходимости желчных протоков происходит размножение микробов в желчи, а при полной обтурации холедоха

концентрация микроорганизмов в желчи приближается к их концентрации в кале. Среди возможных причин бактериохолии известно также повреждение слизистого покрова стенки кишки. Кроме этого, исследования *in vitro* показали, что некоторые желчные кислоты задерживают рост кишечных бактерий (в частности, анаэробов). Это означает, что при ахолии вероятность возникновения портальной бактериемии увеличивается. Однако эти данные не были однозначно подтверждены при исследовании *in vivo*, при которых получены противоречивые результаты.

Существует мнение, что если желчное дерево свободно открывается в кишку, то инфицирование желчных путей не возникает. Это не всегда подтверждается у больных с билиодигестивными анастомозами. Причиной бактериобилии могут быть также внутренние желчные свищи – у большинства больных синдромом Мириззи обнаруживается холангит.

Виды микроорганизмов в желчи и их сравнительная частота ранее неоднократно изучались. Несколько самых больших серий исследований приведены в табл. 2.

Явное превалирование грамотрицательной кишечной флоры бесспорно, однако существенная разница среди серий наблюдений отмечается в определении частоты анаэробов, стафилококков, стрептококков, *Pseudomonas aeruginosa*. Следует отметить, что у 13–18% больных с типичной клинической картиной острого холангита из желчи микробная флора не высевается.

Бактериемия при холангите

Второе спорное положение заключается в том, как возникает и чем обусловлена септицемия при холангите. Исследование коррозионной заливки и сканирующей микроскопии билиарного дерева у крыс позволило выявить, что при увеличении внутрипротокового давления от 200 до 500 мм вод. ст. материал, содержащий частицы диаметром до 1,7 микрон, из желчных путей через пространства Диссе и Малл попадал в синусоиды печени. Таким образом, эндотоксин и микробные тела через этот путь могут проходить в центральный кровоток беспрепятственно. Установлено, что возникновение билиовенозного прорыва бактерий более вероятно при быстром увеличении внутрипротокового давления. При возрастании давления до 500–800 мм водного столба сопротивление в желчной системе падало до 0 и коррозионный материал достигал собирательных вен.

Следует отметить, что абсолютно идентичную флору в желчи и крови больного удается обнаружить далеко не всегда. *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus epidermidis* не относятся к нормальной кишечной флоре, однако эти микроорганизмы часто встречаются у больных после чрескожных и эндоскопических вмешательств и при наружном дренировании желчных путей. Интересно, что с увеличением возраста больных частота бактериемий увеличивается. Частота монобактериальной флоры в 3 раза больше полибактериальной. Чаще всего встречаются кишечная палочка и клебсиелла.

Проникновение микробных тел из желчи в системное кровообращение сопровождается гемодинамическими нарушениями, что в клинической практике обозначается как “септический” или “острый билиарный септический” шок, который встречается у 10–30% больных с инфекцией желчных путей. Именно при шоке отмечается высокая летальность.

Его характерные проявления: 1) снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт.ст., или снижение его на 50 мм рт.ст. при гипертонии; 2) олигурия с нарушением сознания; 3) отсутствие ответа на внутривенное вливание 500 мл физиологического раствора; 4) бактериемия желчного происхождения, подтвержденная положительными результатами посева желчи или наличием густого гноя в желчной системе, при отсутствии других источников инфекции. Острый билиарный септический шок часто рассматривается как острый гнойный или острый обтурационный гнойный холангит. С другой стороны, симптомы билиарного септического шока не всегда сопровождаются бактериемией. Возможно, в этих случаях характерные клинические проявления вызываются не бактериями, а продуктами их жизнедеятельности.

Пути возникновения эндотоксемии

За последние 3 десятилетия в литературе широко обсуждается роль располагающегося

на наружной оболочке грамотрицательных микробов бактериального эндотоксина в развитии клинической картины сепсиса. Это вещество содержит биологически высокоактивный липополисахарид (LPS), вызывающий выраженную температурную реакцию. J.A. Pain и M.E. Bailay (1988) установили, что концентрация эндотоксина в воротной вене значительно выше, чем в кубитальной, а у больных с механической желтухой резко повышался его уровень в обоих венозных бассейнах.

Абсорбция эндотоксина из кишечника при наличии там таких поверхностно-активных желчных кислот, как урсодеоксихолевая кислота и урсодеоксихолат натрия, задерживается, поскольку эти вещества дезинтегрируют эндотоксин и способны обратимо изменить его биологическую активность.

Вместе с тем экспериментальные исследования показали, что при непроходимости желчных путей развитию эндотоксемии способствует не только ахолия, но и нарушения местного и системного механизмов защиты от кишечных патогенов. При холестазах отмечается снижение фагоцитарной активности купферовских клеток, глубокая супрессия специфического и неспецифического клеточного иммунитета. Портальная бактериемия и эндотоксемия возможны как у больных, так и у здоровых лиц. Но даже при высокой портальной гипертензии эндотоксин не поступает в центральную кровь, поскольку в норме удаляется печенью. Купферовские клетки осуществляют 80–90% активности всей ретикулоэндотелиальной системы и обеспечивают предохранение от проникновения эндотоксина из портальной крови в периферическую циркуляцию. При механической желтухе процент связывания внутривенно введенных частиц с 90 (у здоровых) снижается до 24. Снижение функции макрофагов вызывается также травмой, шоком, голоданием. Эндотоксин, обладающий чрезвычайно высокой биологической активностью (пирогенное действие, активация свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования, нарушение гемодинамики, усиление гуморального иммунного ответа, расстройство функции почек), попадая в центральный кровоток, вызывает характерную клиническую картину. Экспериментально было доказано, что ликвидация обтурации желчных протоков является значительно более важным фактором в снижении эндотоксемии, чем восстановление пассажа желчи в кишечник.

Изменения иммунитета при холангите

Экспериментальные исследования показали, что перевязка холедоха у абактериальных и лишенных эндотоксина животных не влияет на клеточный иммунитет, тогда как у обычных крыс она значительно его снижает. Можно полагать, что подавление иммунитета при холестазах вызвано эндотоксинемией. Изучение иммунных расстройств продемонстрировали грубые нарушения функции Т-лимфоцитов через 3 нед после перевязки холедоха (функция лимфоцитов оценивалась путем определения их реакции на митоген – фитогемагглютинин). Это явление можно связать с появлением в плазме факторов, ингибирующих Т-клетки. Такой ингибирующий эффект продемонстрировали LPS и альфа-2-глобулин, обнаруженные в повышенной концентрации у животных с холестазом. Троекратное отмывание лимфоцитов не приводило к восстановлению их активности. Это означает, что лимфоциты блокированы фактором, тесно связанным с клеточной мембраной. Некоторое восстановление функции Т-клеток отмечается при внутреннем дренировании желчи.

Динамическое наблюдение показало, что после наружного дренирования желчи купферовские клетки восстанавливали свою активность в течение 6 мес, но иммунодепрессия при этом сохранялась.

Анализируя вопросы развития сепсиса и функции макрофагов, выяснилось, что септический ответ может колебаться от незначительной реакции до полиорганной недостаточности. Прогрессирующая активность макрофагов в ране, легких, печени, почках и колебания в числе субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-супрессоров) сопровождалась снижением продукции таких цитокинов, как интерлейкин-1 (IL-1), и повышением продукции простагландина E₂ (PGE₂), что приводило к иммуносупрессии.

Гемодинамические изменения при холангите

Механизмы эндотоксемии и гемодинамических изменений, характерные для раннего сепсиса, свойственны и холангиту. Они включают повышение сердечного выброса, сосудистой проницаемости и вазодилатацию – снижение общего периферического сосудистого сопротивления. Последние два фактора требуют обычно большого количества жидкости и большого ударного объема сердца, чтобы поддержать артериальное давление и диурез.

В начальной стадии сепсиса повышение потребности в кислороде определяется повышением температуры тела, увеличенной механической работой сердца и легких, а также метаболической активностью, связанной с синтезом белка. Активно функционирующие клетки требуют, кроме кислорода еще и питательных веществ (глюкозу). Для обеспечения выживания микроциркуляторная потребность в кислороде должна быть сбалансирована с его системной потребностью. В условиях повышенного периферического потребления кислорода существуют местная и системная адаптационные реакции, направленные на снабжение клеток кислородом. После того как возможности капиллярной реакции исчерпываются, включается реакция перераспределения крови путем селективной вазоконстрикции.

Характерные для механической желтухи и сепсиса гемодинамические изменения имеют много общего. Их можно связать с эндотоксемией, характерной как для одной болезни, так и для другой. Это дает возможность выделить самостоятельную разновидность сепсиса – “билиарный сепсис”, включающего как холестаза, так и элементы сепсиса.

Функция печени при холангите

Оценка функции печени связана с проведением ряда исследований – функциональными тестами печени. Определяется повышение уровня общего и прямого билирубина, щелочной фосфатазы, трансаминаз в сыворотке крови и отсутствие в моче и в кале уробилиногена. Гистологической основой этих изменений является широкое колебание между легким портальным триадитом с пролиферацией мелких протоков и конечной стадией вторичного билиарного цирроза печени. Вместе с тем трудно обнаружить какую-либо корреляцию между глубиной гистологических изменений и отклонением биохимических показателей.

Уровень билирубина сыворотки крови не всегда отражает тяжесть поражения печени и состояния больного. При длительном холестазе гипербилирубинемия иногда долго сохраняется, несмотря на адекватное дренирование желчных протоков. Причиной этого может быть образование связанного с альбумином (ковалентной связью) билирубина. Этот комплекс препятствует фильтрации билирубина в почечных клубочках и объясняет низкую его концентрацию в моче при гипербилирубинемии. Другой причиной гипербилирубинемии, длительно сохраняющейся после разрешения желчной гипертензии, является поражение самих гепатоцитов. У больных динамика снижения билирубинемии может быть различной. В зависимости от длительности желтухи, глубины метаболических изменений и наличия злокачественных заболеваний восстановление нормальной функции гепатоцитов происходит в различные сроки. Критерием оценки глубины их поражения может служить функциональный резерв печени, о котором можно судить по скорости снижения общего билирубина сыворотки крови, кровотоку по воротной вене, а также по концентрации билирубина в желчи. Наблюдения показали, что холангит значительно влияет на функцию печени и в частности снижает функциональный ее резерв. Изучение метаболизма желчных кислот после дренирования желчи обнаружило положительную корреляцию между скоростью снижения билирубина сыворотки крови и желчных кислот. Здесь не будет лишним напомнить об антиэндотоксической активности желчных кислот.

Система гемостаза при холангите

Ряд белков синтезируется непосредственно в печени, среди них альбумин, гаптоглобин, трансферрин, церулоплазмин и факторы свертывания крови (V, VII, IX, X). В связи с большим периодом полураспада сывороточного альбумина (20–25 дней) падение этого

белка наблюдается только при длительном течении холестаза. Относительно рано проявляется дефицит белков свертывания крови, что, по-видимому, связано с дефицитом витамина К. Существует общепринятое мнение, что при механической желтухе и ахолии происходит недостаточное всасывание витамина К и это является причиной кровотечений. На практике подобные осложнения возникают редко. По-видимому, это связано со своевременным парентеральным возмещением витамина К и восстановлением пассажа желчи в кишечник. Лабораторные данные чаще указывают на картину гиперкоагуляции, связанной с увеличением концентрации фибриногена, V, VIII факторов, а также со снижением фибринолитической активности. Эти изменения можно объяснить накоплением неспецифических белков "острой фазы".

При заболеваниях печени часто развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, что должно быть обусловлено свободным поступлением в портальную систему эндотоксина, триггера образования тромбина и активации тромбоцитов, а также замедлением кровотока. С другой стороны, моноциты, инкубированные *in vitro* с эндотоксином, выделяли существенное количество тромбопластина, сильного стимулятора коагуляции и других каскадных реакций. Почти 70% тромбопластина располагается на поверхности стимулированных эндотоксином моноцитов. Эти исследования подтверждают предположение, что при септических процессах развитие синдрома диссеминированной внутрисосудистой коагуляции связано с эндотоксином.

Нарушение функции других органов и систем

В 1975 г. Н. Bismuth и соавт. высказали предположение, что поражение почек при механической желтухе должно быть связано не с выделением веществ, поражающих почку, как предполагалось раньше, а с инфекцией и септициемией, вызванных сопровождающим механическую желтуху холангитом, и снижением в связи с этим эффективности перфузии почек.

Патогенетический механизм почечной недостаточности при холангите заключается в снижении почечного кровотока с последующим снижением гломерулярной фильтрации. Эти изменения часто обусловлены гиповолемией. Экспериментально доказано, что механическая желтуха сама по себе не вызывает нарушений клубочковой фильтрации. Последнее надо отнести за счет нарушения гемодинамики, вызванной эндотоксемией. LPS, появившийся в крови при грамотрицательной инфекции на фоне поражения функции макрофагов печени, вызывает обратимую вазоконстрикцию почек и отложение фибрина в клубочках.

Экспериментальное исследование роли TNF в развитии почечных нарушений при сепсисе показало, что этот цитокин вызывает нарушение диуреза и натрийуреза и что его эффект может зависеть от продукции вторичного фактора в селезенке. Предполагается, что при сепсисе селезенка "передает сигнал" в почку, в результате чего увеличивается экскреция воды и натрия, и что эти почечные явления осуществляются через циклооксигеназный путь. Так, спленэктомия и ингибция циклооксигеназ вызывают блокирование этого эффекта.

Таким образом, сердечно-сосудистая система, легкие, печень, почки являются органами-мишенями, наиболее часто подвергающимися поражению при билиарном сепсисе. Неудержимый катаболизм является основой метаболических расстройств. Синдром диссеминированной внутрисосудистой коагуляции отражает недостаточность гемостатических механизмов; вызванные стрессом острые язвы желудочно-кишечного тракта, часто сопровождаемые кровотечением, отражают недостаточность этой системы. Недостаточность двух или более органов и систем наблюдается в 38% и вызывает летальность, составляющую 74% случаев. Патогенез полиорганной недостаточности лежит не в неадекватности работы сердца, а в нарушениях микроциркуляции на уровне периферии. Лихорадка и лейкоцитоз, сопровождаемые гиперметаболизмом, вызваны выделением в системный кровоток TNF-а, IL-1, IL-6 стимулированных инфекцией макрофагами.

Лечение холангита

Лечение больных с острым гнойным холангитом необходимо начинать сразу при поступлении больного в стационар. Нужно иметь в виду, что в условиях желчной гипертензии при холангите самостоятельное значение медикаментозной терапии относительно невелико и ее целесообразно рассматривать лишь как интенсивную кратковременную подготовку больного к проведению срочной декомпрессии желчных протоков. При угрожаемом состоянии интенсивную терапию следует сочетать с немедленной декомпрессией.

Методы декомпрессии желчных путей

Показания к применению того или иного метода декомпрессии необходимо устанавливать строго индивидуально, в зависимости от клинической ситуации, характера, уровня и протяженности препятствия оттоку желчи, с учетом результатов прямых рентгеноконтрастных исследований желчных путей.

В 1973 г. М. Classen и L. Demling внедрили эндоскопическую папиллосфинктеротомию (ЭПСТ) для разрешения обструкции желчных путей камнями. Хорошие результаты были получены в нескольких больших сериях наблюдений с незначительной частотой осложнений. Эта процедура считается безопасной даже у пожилых больных, частота осложнений составляет 7,5%, а летальность – 1,5%. В то же время, по данным различных авторов, хирургические операции на желчных путях у больных в возрасте старше 60 лет сопровождаются осложнениями в 8,3–43% случаев и летальностью от 6,2 до 28,6% случаев.

ЭПСТ оказывается успешным в 81% случаев. Камни удаляются в 92%, а отдаленные результаты оказываются хорошими в 96% случаев. При неудаляемых "сложных" камнях и выраженной эндотоксемии применяется назобилиарное дренирование с продвижением кончика дренажа проксимальнее ущемленного камня. Уменьшение количества операций на фоне холангита способствует снижению летальности.

Введение эндопротеза в холедох при его посттравматических рубцовых стриктурах и опухолях обеспечивает адекватную декомпрессию и в 90% разрешает холангит. Эндопротез меняется через каждые 3 мес. ЭПСТ выполняют с целью дальнейшей баллонной дилатации стриктуры.

Чрескожно-чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС) впервые была описана К.С. Weichel в 1964 г. и с тех пор рассматривается как способ декомпрессии желчных путей перед хирургическим вмешательством. Следует только помнить, что сама эта процедура может являться источником таких осложнений, как сепсис и эндотоксический шок. С внедрением LAL-теста на эндотоксин было выявлено, что после ЧЧХС у больных наблюдается эндотоксемия, которая была связана с увеличением внутрипротокового давления и билиовенозным рефлюксом при контрастировании протоков.

В 1977–1979 гг. была разработана методика ЧЧХС под контролем ультразвукового исследования. Этот метод имеет преимущество перед другими способами и заключается в том, что перемещение пункционной иглы можно наблюдать в реальном времени и по отношению к сосудам и протокам печени. Этот метод исключает необходимость предварительного чрескожного контрастирования протоков с увеличением внутрипротокового давления и риском развития билиовенозного рефлюкса с эндотоксемией.

С помощью ЧЧХС возможно как наружное отведение желчи, так и наружновнутреннее дренирование при проведении дренажа ниже препятствия или транспапиллярно. При внутripеченочном стенозе и литиазе, вызывающем билиарный сепсис, методом выбора является ЧЧХС. Через холангиостому возможно проведение баллонной дилатации стриктур, ультразвуковой и лазерной литотрипсии, фиброхоледохоскопии с внутripротоковыми манипуляциями. Что же касается растворения камней препаратами типа монооктанона или желчных кислот, то этот процесс занимает длительное время и не всегда эффективен.

Антибактериальная терапия

Одной из важнейших проблем в лечении холангита является выбор адекватной антибиотикотерапии. После декомпрессии антибактериальная терапия играет вспомогательную

роль. Однако полной стерильности желчи (при взятии посева из T-образного дренажа) достичь не удастся. К тому же установлено, что без антибиотикотерапии титр микробных тел в желчи после декомпрессии не уменьшается. Учитывая тот факт, что при наружном дренировании бактериальная флора меняется, определение количества микроорганизмов в желчи считается трудоемким и непрактичным делом.

После эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии холангит возникает в 0,8%, после чрескожно-чреспеченочной холангиографии – в 1%, а бактериемия – в 2,5%. Добавление в контрастное вещество антибиотиков эффекта не дает, поэтому рекомендуется профилактическое внутривенное введение антибиотиков перед эндоскопическими и эндобилиарными вмешательствами.

Факторами, влияющими на экскрецию антибиотиков в желчь, являются молекулярная масса препарата, его полярность, метаболизм в печени. Роль каждого из этих факторов не уточнена, и абсолютных правил нет. Между тем установлено, что антибиотики с молекулярной массой ниже 500–600 в желчь поступают с трудом и в основном выделяются с мочой. Так, рифамид (молекулярная масса 811) и эритромицин (молекулярная масса 734) хорошо выделяются в желчь, а циклосерин (молекулярная масса 102) не выделяется, хотя оксигенация меняет полярность растворимых в жирах антибиотиков, а образование их глюкуронида увеличивает молекулярный вес.

Каким бы ни был механизм транспорта антибактериальных препаратов через гепатоцит, только 1% от введенной дозы попадает в суточный объем желчи, и максимальная концентрация составляет 1 мг/мл. Считается, что концентрация антибиотиков в желчи снижается при нарушенной функции печени, а при полной обтурации протоков они вообще не попадают в желчь.

Существует мнение, что концентрация антибиотика в желчи не так важна, так как основное лечение должно быть направлено против манифестации септических проявлений и поэтому важнее концентрация антибиотика в крови. К тому же нет никакой корреляции между концентрацией антибиотиков в желчи и их эффективностью. Поэтому такой антибиотик, как гентамицин, обладающий средней концентрационной способностью в желчи, имеет большую эффективность, чем антибиотики со значительно большей концентрационной способностью. Приводим характеристику эффективности различных антибиотиков при холангите.

Тетрациклины. Несмотря на высокую концентрацию в желчи, имеют в 1000 раз более низкую антимикробную активность в ней, чем в крови.

Пенициллины. При нормальной функции печени ампициллин в высокой концентрации накапливается в желчи и влияет на большинство желчных патогенов. При оральном применении концентрация выше, чем при парентеральном.

Уреидопенициллины, мезлоциллин, азлоциллин и типерациллин имеют наибольшую концентрацию и при нормальной функции печени 20% дозы попадает в желчь.

Цефалоспорины. Несмотря на большой арсенал этого ряда, ни один не влияет на *Streptococcus faecalis*. При парентеральном введении цефазолин, цефуроксим, активны против остальных желчных патогенов и даже *Pseudomonas aeruginosa*. При применении во внутрь отмечается наибольшее выделение в желчь.

Аминогликозиды. Концентрация гентамицина и амикацина в желчи составляет половину их концентрации в сыворотке. Они влияют почти на все микробы в желчи, кроме *Pseudomonas aeruginosa*.

Клиндамицин и линкомицин активны против анаэробов, но часто вызывают псевдомембранозный колит. Хлорамфеникол не накапливается в желчи.

Большинство авторов рекомендуют при остром обтурационном холангите начинать терапию еще до получения данных исследования чувствительности к антибиотикам с применением уреидопенициллина (мезлоциллина) и цефалоспоринов (цефотаксима). Необходимо добавление препаратов метронидазола. При септицемии антибиотики вводят внутривенно совместно с жидкостями еще до дренирования желчных протоков.

При рецидивирующем холангите и частичной обтурации протоков больные часто находятся на амбулаторном лечении, так как госпитализация по поводу каждого приступа невозможна. Рекомендуется употребление таких оральных антибиотиков, как котримоксазол.

Таблица 1. Летальность при холангите

Авторы	Год	Процент летальности
J.H. Voeu и соавт.	1980	13
C.K. McSherry	1980	6,2
E. Chock	1981	33
D.E. Tweedle	1981	28,6
M.J. O'Connor и соавт.	1982	88
J.E. Thompson и соавт.	1982	13,6
H.A. Pitt	1983	18,2
H. Kinoshita и соавт.	1984	12,8
E.C. Edward	1989	20
J. Ham	1989	4,7
J.F. Gigot	1989	8,2
M. Sugiyama и соавт.	1997	25,0
Средняя летальность		22,7 ± 7,1

Таблица 2. Виды и частота обнаружения микроорганизмов в желчи

Микроорганизмы	Количество (%) выделенных микроорганизмов по		
	Keigley	Jarvinen	Reiss
Escherichia coli	65 (39)	103 (44)	95 (45)
Klebsiella/	28 (17)	63 (27)	27 (12)
Enterobacter			
Proteus	13 (8)	0	63 (30)
Другие грам-отрицательные	10 (6)	0	–
Streptococcus	25 (15)	73 (31)	28 (13)
Другие грам-положительные	6 (3)	13 (6)	–
Анаэробы	20 (12)	19 (8)	0
Всего...	167 (100)	233 (100)	213 (100)

Детоксикация

Исходя из положения, что в основе главных осложнений холангита лежит эндотоксемия, естественно возникает вопрос специфической терапии. Так, с целью снижения летальности от грамтрицательной бактериемии и шока использовалась человеческая антисыворотка к эндотоксину. Внутривенное введение антисыворотки привело к снижению летальности в исследуемой группе до 22% против 39% в контрольной.

Наиболее эффективным специфическим антагонистом эндотоксина считается полимиксин В, но его парентеральное применение опасно. Другим антагонистом эндотоксина является лактулоза. Предполагают, что эффект ее действия при холестазах определяется снижением выделения моноцитами цитокинов (TNF-а, ИЛ-1, ИЛ-6). В отличие от полимиксина В, который блокирует LPS, лактулоза снижает его концентрацию в плазме.

Из неспецифических методов детоксикации в западных странах в основном применяется

плазмаферез. Такие методы, как гемосорбция, сорбция желчи и применение ксеноселезенки, всеобщего признания не нашли. Плазмаферез – наиболее эффективный и патогенетически обоснованный метод, при котором удаляются накопившиеся в плазме эндотоксин, цитокины, активные пептиды, циркулирующие иммунокомплексы и продукты их метаболизма. Также патогенетически обосновано применение энтеросорбции, при которой сорбент связывает накопившийся в кишечнике эндотоксин и ограничивает его проникновение в порталный кровоток.

Целенаправленная детоксикация показана больным со средней и тяжелой гнойной интоксикацией. Причем эффективность детоксикации зависит от полноты декомпрессии желчных путей. Детоксикация, проведенная до операции, дает непродолжительный эффект.

Исходя из предположения, что в основе главных осложнений при механической желтухе (почечная недостаточность, нарушения коагуляции, желудочно-кишечные кровотечения, нарушения заживления раны) лежит эндотоксемия, возникло мнение, что введенные до операции во внутрь желчные кислоты связывают в просвете кишечника эндотоксин. Желчные кислоты предупреждают развитие системной эндотоксемии как у животных, так и у людей, они предупреждают развитие почечной недостаточности, задерживают рост грамотрицательной флоры. Дигидроксижелчные кислоты диоксихолат и хенодиоксихолат, обладают наибольшим антиэндотоксическим действием.

В опытах на животных некоторые вещества, такие как каолин, пектин, холестирамин, продемонстрировали способность связывать эндотоксин в кишечнике. Циметидин препятствует всасыванию эндотоксина.

В качестве способа снижения количества грамотрицательных микробов и, следовательно, предупреждения эндотоксемии предлагалось очищение кишечника. Между тем у больных с механической желтухой этот метод не дал никакого эффекта.

Лечение нарушения функции различных органов и систем

При билиарном септическом шоке лечение начинают с рутинной коррекции волемии, рекомендуется применение изоволемической гемодилюции.

При сепсисе парентеральное питание глюкозой признается нецелесообразным. Жир является основным субстратом окисления при сепсисе, а окисление глюкозы при нормальном уровне инсулина снижается. Развивается резистентность к инсулину, и контроль уровня гликемии экзогенным инсулином затрудняется. Лишнее количество глюкозы при инфузии приводит к образованию большого количества CO₂ и вызывает респираторный дистресс-синдром. Поэтому при сепсисе оптимальный режим внутривенных вливаний должен состоять из 20% декстрозы (1 л), 1–1,5 г комплекса аминокислот и 1,5–1,0 л 20% интралипида в сутки.

Распространенный сепсис сопровождается обычно сердечной недостаточностью, что является большой клинической проблемой. К сожалению, эта ситуация обычно сопровождается отсутствием эффекта от проводимой фармакологической терапии.

В лечении септического шока в стадии гемодинамических расстройств (при отсутствии эффекта от добутамина и допамина) применена смесь глюкозы, инсулина и калия хлорида в высокой концентрации. Высокая концентрация этой смеси (1 г глюкозы, 10 ммоль калия хлорида, с последующим снижением дозы до 4 ммоль, и 1,5 ЕД инсулина на 1 кг массы тела), вводимая в течение 15 мин через центральную вену, приводит к повышению артериального давления на 67%, сердечного индекса на 67%, без снижения частоты сердечных сокращений и уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления. У больных гиподинамическое состояние кровообращения удается перевести в гипердинамическое, и выигрывается время для реанимации.

Подводя итоги вопросам лечения холангита, можно заключить следующее.

1. Главным и первостепенным вопросом в лечении гнойного холангита является декомпрессия желчных путей. Путем эндоскопической папиллосфинктеротомии можно удалить большинство камней, произвести эндопротезирование или назобилиарное дренирование

опухоли дистального отдела холедоха или головки поджелудочной железы. Этот путь является наиболее физиологичным, малотравматичным и распространенным методом декомпрессии. При больших неудаляемых камнях следует выполнять традиционную холедохолитотомию с дренированием холедоха Т-образным дренажем.

2. Применение чрескожно-чреспеченочного дренирования желчных путей более целесообразно при высоком блоке желчных путей – на уровне ворот печени (опухоль, стриктура).

3. Несмотря на то что без декомпрессии желчных путей антибиотики в желчь не попадают, массивная антибиотикотерапия должна назначаться в обязательном порядке с целью профилактики септических осложнений.

4. При выраженной эндотоксемии с расстройством функции почек и центральной гемодинамики больные госпитализируются в реанимационное отделение, а декомпрессия желчных путей производится сразу, как только это позволяет общее состояние больного.

Каковы же перспективы лечения гнойного холангита? Анализ материалов всемирных конференций за последние два года показал следующие тенденции:

1. Лечение желчнокаменной болезни в настоящее время почти полностью происходит эндоскопически: большинство холецистэктомий в мире проводится лапароскопическим способом.

2. Развитие литолитической терапии малоперспективно, однако с использованием механической, ударно-волновой и лазерной литотрипсии все камни холедоха (теоретически) могут быть удалены эндоскопически.

3. Разработка и применение специфической терапии, блокирующей и нейтрализующей действие эндотоксина, позволит предохранить больных от таких осложнений, как билиарный сепсис, эндотоксический шок и полиорганная недостаточность.

Литература

1. Bismuth H, Kunzinger H, Coriette M.B. Cholangitis with Acute Renal Failure. *Ann. Surg.*, 1975; 181 (6): 881–7.
2. Border JR Sepsis, Multiple Organ Failure and the Macrophage. *Arch. Surg.*, 1988; 123(3): 285–6.
3. Chang W, Lee K, Wong S, Chuang Ch, Kuo K, Chen J, Sheen P. Bacteriology and Antimicrobial Susceptibility in Biliary Tract Disease: An Audit of 10 – Years Experience. *Journal of HepatoBiliary Pancreatic Surgery-5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association.* – Tokyo, April 25–29, 2002; F-253.
4. Classen M, Demling L. Endoscopische Sphincterotomie der Papilla Vatera und Steinextraction aus dem Ductus Choledochus. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1974; 99: 497.
5. Pain JA, Bailay ME. Measurement of Endotoxin Plasma Levels in Jaundiced and Non-jaundiced Patients. *European Surgical Res.*, 1987; 19: 207–16.
6. Reynolds B.M., Dargan E.L. Acute Obstructive Cholangitis: A Distinct Clinical Syndrome. *Ann. Surg.*, 1959; 299–305.
7. Rosen HR, Winkle PJ, Kendall BJ, Diehl DL. Biliary Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Patients Undergoing Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Dig Dis Sci*, 1997; 42 (6) 1290–4.
8. Rogers L. Biliary Abscesses of Liver with Operation. – *Brit. Med. J.* 1903; 2; 706–12.
9. Raughneen PT, Kumar SC, Pellis NR, Rowlands BJ. Endotoxemia and Cholestasis. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1988; 167 (9): 205–10.
10. Weichel KC. Percutaneous Transhepatic Cholangiography. *Technique and Application.* *Acta Chir. Scand. (Suppl)*, 1963; 330.
11. Williams R, Showalter R, Kern F. In Vivo Effect of Bile Salts and Cholestiramine on Intestinal Anaerobic Bacteria. *Gastroenterology*, 1975; 69: 483–91.