

Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса

Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю.

Modern approaches to etiology, pathogenesis and treatment of cholangitis and biliary sepsis

Bagnenko S.F., Shlyapnikov S.A., Korolkov A.Yu.

НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург

© Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю.

С целью выработать оптимальный лечебно-диагностический алгоритм, позволяющий снизить летальность и частоту осложнений у больных острым холангитом и билиарным сепсисом, определить взаимосвязь и выявить различия между острым холангитом и билиарным сепсисом обследованы больные острым холангитом и билиарным сепсисом различной тяжести и этиологии (437 пациентов), изучена медицинская документация.

Разработка данной проблемы позволит снизить летальность при гнойном холангите и билиарном сепсисе.

Ключевые слова: острый холангит, билиарный сепсис.

To develop the optimum medical-diagnostic algorithm, allowing to lower the lethality and frequency of complications at patients with acute cholangitis and biliary sepsis. To define interrelation and to reveal distinctions between acute cholangitis and biliary sepsis. Patients with acute cholangitis and biliary sepsis of various severity and etiology; cases history.

Development of the given problem will allow to lower lethality at purulent cholangitis and biliary sepsis.

Key words: acute cholangitis, biliary sepsis.

УДК 616.361-002-008.8-002.3-02-092-08

Острый гнойный холангит, гнойное воспаление вне- и внутрипеченочных желчных протоков, является тяжелым осложнением доброкачественных и злокачественных болезней желчевыводящих путей при холедохолитиазе, стенозе дуоденального сосочка, внутренних желчных свищах и др.

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 холестаз [2, 3].

В основе инфекции желчевыводящих путей, как правило, лежат два предрасполагающих анатомо-физиологических условия: стаз желчи и возможность развития «микробной атаки». Застойная желчь подвержена сгущению, сладжу и легко инфицируется, как предполагается, восходящим путем из кишечника. Ситуации, в которых происходит сочетание этих условий, можно разделить на два основных типа.

Ситуация первого типа — это нарушение оттока желчи в результате обструкции желчных протоков на любом участке билиарной системы, вследствие чего развивается классический обструктивный холангит. Наиболее распространенной причиной обструкции путей желчеоттока является холедохолитиаз. Нередко причиной обструкции могут быть также доброкачественные стриктуры желчных протоков [15, 18, 23].

Ситуация второго типа, предрасполагающая к развитию восходящего холангита, — патологический заброс содержимого тонкой кишки в желчевыводящие пути, вследствие чего развиваются рефлюксные холангиты. Однако патологический рефлюкс не играет определенной роли, если отток желчи происходит нормально. Так, после папиллосфинктеротомии, и особенно установки билиарных стентов, у многих больных наблюдается свободный рефлюкс воздуха и дуоденального содержимого в холедох и выявляется бактериальная колонизация желчи, что обычно не сопровождается развитием холангита [20, 21]. Последний может выступать как осложнение реконструктивных операций на желчных прото-

ках, например при наложении анастомоза холедоха или общего печеночного протока с тонкой кишкой с недостаточно широким отверстием или при развитии рубцового стенозирования анастомоза. Ярким примером может служить также синдром слепого мешка (синдром отстойника, синдром клоаки). При наложении анастомоза «бок в бок» холедоха с двенадцатиперстной кишкой и плохой проходимости фатерова соска выключаются большой ретродуоденальный и панкреатический отделы холедоха, между анастомозом и фатеровым соском образуется слепой мешок, где наблюдается стаз желчи, воспаление, образуются желчные камни. Этому сопутствует упорный застойный холангит. Характерная для холангита клиническая картина развивается вследствие токсемии, вызываемой попаданием патогенной кишечной флоры в желчь и размножением ее в замкнутом пространстве желчных путей.

Считается, что без хирургического разрешения острый гнойный холангит приводит к смерти в 100% случаев. Послеоперационная летальность, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах и составляет от 13 до 60% [1, 6, 19].

Виды микроорганизмов в желчи и их сравнительная частота ранее неоднократно изучались. Как правило, возбудителями холангитов являются микроорганизмы кишечной микрофлоры, в большинстве случаев встречающиеся в ассоциациях, что установлено по результатам посева желчи, взятой от больных. К ним относятся представители семейства энтеробактерий, среди которых доминирующую роль играет *E. coli* (50–60%), с меньшей частотой встречается *Klebsiella spp.* (8–20%), *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*; грамположительные микроорганизмы *Streptococcus*, *Enterococcus*, выявляемые, по данным различных исследователей, в 2–30% случаев; неспорообразующие анаэробы *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, фузобактерии пептококк (до 20%); *Pseudomonas spp.* (2–4% случаев). 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 микробная флора из желчи не высевается [14, 17].

Несмотря на то, что гнойный холангит является синдромом-спутником обструкции желчных протоков, в настоящее время он приобрел статус самостоятельной проблемы, от

решения которой зависит дальнейший прогресс хирургии гепатобилиопанкреатодуоденальной зоны. В значительной степени это обусловлено увеличением числа больных с осложненной формой желчнокаменной болезни, высоким уровнем ятрогенных повреждений желчных протоков, широким внедрением операций, нарушающих автономность желчновыделительной системы, и методик прямого контрастирования желчных протоков (чрескожно-чреспеченочная холангиостомия (ЧЧХС), эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ)), склонностью гнойного холангита к генерализации с образованием множественных абсцессов печени, развитием билиарного сепсиса.

По клиническому течению, остроте процесса, тяжести, длительности гнойный холангит достаточно variabelен. Выделяют три его формы: острый, острый рецидивирующий и хронический [5, 7]. В патогенезе хронического холангита определенное значение имеет почти полная и постоянная обтурация желчных протоков с блокированием каналикулярного пути для поступления бактериальной флоры. При этом отсутствуют условия для резких подъемов внутрипротокового давления, а со временем желчная гипертензия частично устраняется за счет компенсаторной деятельности лимфатической системы печени.

В патогенезе острого и острого рецидивирующего холангита основную роль играет внезапная закупорка желчных путей, приводящая к желчной гипертензии. При резком повышении давления в желчных протоках (более 250 мм вод. ст.) возникает холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюкс с массивным выбросом в системный кровоток бактерий и эндотоксинов, что в конечном итоге приводит к билиарному септическому шоку.

Разногласия возникают у исследователей при обсуждении вопроса одного из серьезнейших исходов гнойного холангита — билиарного сепсиса. Понятие билиарного сепсиса непосредственно связано с патогенетическими механизмами развития холангита, так как, рассматривая патогенез билиарного септического шока, становится понятно, что он всегда выступает проявлением острого гнойного или острого обтурационного гнойного холангита. По сути, одно является следствием другого, но для генерализованного инфекционного процесса, естественно, характерны свои особенности. Термин «билиарный сепсис» в современной литературе используется для обозначения крайне тяжелого состояния при гнойном холангите. От обычного раневого сепсиса он отличается не только тем, что первичный гнойный очаг рас-

полагается в печени, но и более глубокими патогенетическими факторами. У 39,1% больных с острым холангитом сепсис развивается быстро (от нескольких часов до нескольких дней) и нередко носит молниеносный характер, у 60,9% больных с длительно текущим хроническим холангитом он имеет затяжной характер и развивается медленно (от нескольких недель до нескольких месяцев). Отличаются и клинические проявления острого и хронического сепсиса. Острый билиарный сепсис по сравнению с хроническим характеризуется быстрым, иногда молниеносным течением, частым развитием милиарных абсцессов печени и симптомов органной и полиорганной недостаточности. При хроническом сепсисе абсцессы единичные и нередко сливные.

Таким образом, причинно-следственная связь острого гнойного холангита и билиарного сепсиса очевидна, однако эти два патологических состояния следует рассматривать, вероятно, с иной позиции. Во-первых, острый гнойный холангит — это, прежде всего, морфологические изменения во вне- и внутривнутрипеченочных желчных протоках. Во-вторых, билиарный сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма на инфекцию в виде генерализованного (системного) воспаления. Иначе говоря, острый гнойный холангит и билиарный сепсис — это разные проявления инфекционно-воспалительного процесса, который протекает местно и системно. Только такое понимание указанной проблемы позволит организовать грамотную лечебную тактику и приведет к снижению летальности при данной патологии.

Развившийся билиарный сепсис — это принципиально новое патологическое состояние, требующее особых подходов к лечебной тактике. Лечение больных острым гнойным холангитом необходимо начинать сразу при их поступлении в стационар. Следует 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 угрожающем состоянии интенсивную терапию необходимо сочетать с немедленной декомпрессией. Несмотря на высокий уровень хирургической техники, анестезиологической и реанимационной помощи, традиционные операции представляют серьезную травму для больных, обуславливают нарушение топографоанатомических взаимоотношений органов, что ведет к функциональным и органическим изменениям. Кроме того, они сопровождаются большим количеством осложнений и высокой летальностью, особенно у

пациентов старших возрастных групп с тяжелой сопутствующей патологией. В связи с этим все больший интерес вызывает использование малоинвазивных методов, и в первую очередь эндоскопических, таких как папиллосфинктеротомия (ЭПСТ), назобилиарное дренирование, литоэкстракция и механическая литотрипсия, транспапиллярное эндопротезирование холедоха. Большинству больных, которым выполняется ЭРХПГ, производится ЭПСТ, которая является методом выбора для многих пациентов с калькулезно-воспалительными заболеваниями органов панкреатобилиарной зоны. Внедрение ЭПСТ в хирургию панкреатобилиарной зоны в полной мере разрешило вопросы декомпрессии желчевыводящей системы при ее опухолевой и рубцовой обструкции на фоне механической желтухи и острого холангита [5, 9].

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. Введение эндопротеза в холедох при его посттравматических рубцовых стриктурах и опухолях обеспечивает адекватную декомпрессию и в 90% случаев разрешает холангит. Чрескожно-чреспеченочная холангиостомия впервые была описана К.С. Weichel в 1964 г. и с тех пор рассматривается как способ декомпрессии желчных путей перед хирургическим вмешательством. Однако следует помнить, что данная процедура может являться источником таких осложнений, как сепсис и эндотоксический шок. С внедрением теста на эндотоксин было выявлено, что после ЧЧХС у больных наблюдается эндотоксемия, связанная с увеличением внутривнутрипеченочного давления и билиовенозным рефлюксом при контрастировании протоков. С помощью ЧЧХС возможно как наружное отведение желчи, так и наружновнутрипеченочное дренирование при проведении дренажа ниже препятствия или транспапиллярно. При внутривнутрипеченочном стенозе и литиазе, вызывающем билиарный сепсис, методом выбора является ЧЧХС. Через холангиостому возможно проведение баллонной дилатации стриктур, фиброхоледохоскопии с внутривнутрипеченочными манипуляциями [10].

Нередко пациентам после срочной декомпрессии билиарного тракта с применением малоинвазивной технологии выполняется радикальная операция: холецистэктомия, холедоходуоденостомия, холецистодуоденостомия или холецистоеюностомия. В отдельных случаях наружное дренирование билиарного тракта с применением малоинвазивной технологии и без нее явилось окончательным методом ле-

чения. В основном оно применялось у пациентов с онкологическими и тяжелыми сопутствующими заболеваниями [13].

Часто больные поступают в клинику в тяжелом состоянии после ряда повторных операций, обусловленном синдромом механической желтухи, явлениями холангита, вторичным билиарным циррозом печени, портальной гипертензией. При обследовании у таких пациентов выявляются высокие рубцовые стриктуры желчных протоков вследствие травматического их повреждения при неоднократных повторных операциях и стриктуры билиодигестивного анастомоза. В тех случаях, когда у больных происходит рубцовое сужение билиодигестивного анастомоза, выполняется реканализация последнего с последующим транспеченочным дренированием. При рубцовом сужении протоков операция завершается созданием билиодигестивного анастомоза с транспеченочным дренированием [12].

Одной из важнейших проблем в лечении холангита является выбор адекватной антибиотикотерапии. После декомпрессии антибактериальная терапия играет вспомогательную роль. При этом полной стерильности желчи (при взятии посева из Т-дренажа) достичь не удастся. 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 трудоемкой задачей.

При билиарном септическом шоке лечение более сложное. Эффективная интенсивная терапия билиарного сепсиса возможна только при условии полноценной хирургической санации очага инфекции и адекватной антимикробной терапии. Неадекватная стартовая антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода у больных с билиарным сепсисом. Вместе с тем поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без проведения целенаправленной интенсивной терапии. Основной целью терапии является оптимизация транспорта кислорода в условиях его повышенного потребления, характерного для тяжелого сепсиса и септического шока. Данное направление лечения реализуется посредством гемодинамической и респираторной поддержки. Важную роль занимают другие аспекты интенсивной терапии: нутритивная поддержка, иммунозаместительная терапия, коррекция нарушений гемокоагуляции и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозэмболических осложне-

ний, профилактика стресс-язв и возникновения желудочно-кишечных кровотечений у больных сепсисом [7, 8].

Гемодинамическая поддержка. Инфузионная терапия принадлежит к первоначальным мероприятиям поддержки гемодинамики и, прежде всего, сердечного выброса. Основными задачами инфузионной терапии у больных билиарным сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекция расстройств гемостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов. При сепсисе с полиорганной недостаточностью и септическом шоке необходимо стремиться к быстрому достижению (в первые 6 ч после поступления) целевых значений следующих параметров: ЦВД — 8—2 мм рт. ст., АД среднее — более 65 мм рт. ст., диурез — 0,5 мл на 1 кг массы тела в час, гематокрит — более 30%, сатурация крови в верхней полой вене или правом предсердии — не менее 70%. Использование данного алгоритма повышает выживаемость при септическом шоке и тяжелом сепсисе. Для инфузионной терапии в рамках целенаправленной интенсивной терапии сепсиса и септического шока практически с одинаковым результатом применяют кристаллоидные и коллоидные инфузионные растворы. Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающих сосудистый тонус и инотропную функцию сердца. Допамин и норадреналин являются препаратами первоочередного выбора коррекции гипотензии у больных с септическим шоком.

Респираторная поддержка. Легкие становятся одним из первых органов-мишеней, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе. Острая дыхательная недостаточность — ведущий компонент полиорганной дисфункции. Клинико-лабораторные проявления острой дыхательной недостаточности при сепсисе соответствуют синдрому острого повреждения легких, а при прогрессировании патологического процесса — острому респираторному дистресс-синдрому. Показания к проведению искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при тяжелом сепсисе определяются развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности: при снижении респираторного индекса менее 200 необходимы интубация трахеи и начало респираторной поддержки. При респираторном индексе более 200 показания определяются в индивидуальном порядке. Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (частота сердечных сокращений до 120 в минуту), нормализация венозного возврата крови и Sp O₂ более 90%

на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания вполне позволяют воздержаться от перевода на ИВЛ, но не от строгого контроля за динамикой состояния больного.

Нутритивная поддержка. Развитие синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе, как правило, сопровождается проявлением гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур, что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Поэтому проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения и входит в комплекс обязательных лечебных мероприятий. Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии предупреждает транслокацию микрофлоры из кишечника, развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцита и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений.

Контроль гликемии. Важным аспектом комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса является постоянный контроль уровня гликемии и инсулинотерапия. Необходимо стремиться к поддержанию уровня гликемии в пределах 4,5—6,1 ммоль/л. При более высоком уровне гликемии должна проводиться инфузия инсулина (в дозе 0,5—1 ЕД/ч) для поддержания нормогликемии (4,4—6,1 ммоль/л).

Активированный протеин С. Одним из характерных проявлений сепсиса являются нарушения системной коагуляции, которая в итоге приводит к гипоперфузии и органной дисфункции. Введение активированного протеина С в дозировке 24 мг на 1 кг массы тела в час в течение 96 ч снижает риск летального исхода на 19,4%.

Внутривенные иммуноглобулины. Использование внутривенных иммуноглобулинов в рамках иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и септического шока является в настоящее время единственным доказанным методом иммунокоррекции при сепсисе, повышающим выживаемость. Наилучший эффект зарегистрирован при использовании комбинации IgG и IgM. Стандартный режим дозирования заключается во введении 3—5 мл на 1 кг массы тела в сутки в течение 3 дней подряд.

Профилактика тромбоза глубоких вен. С этой целью могут использоваться как нефракционированный гепарин, так и препараты низкомолекулярного гепарина.

Заместительная почечная терапия. Нарушение функции почек при синдроме полиорганной недостаточности вызывает быструю декомпенсацию органной недостаточности вследствие нарастания эндотоксемии, обусловленной раз-

витием синдрома системной воспалительной реакции, массивного цитолиза, патологического протеолиза, приводящих к развитию выраженных водно-секторальных нарушений с генерализованным повреждением эндотелия, нарушениями гемокоагуляции и фибринолиза, увеличением проницаемости капиллярного русла и в итоге — к быстрой декомпенсации органной недостаточности.

Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта. Основное направление профилактики и лечения — поддержание pH выше 3,5 (до 6,0). При этом эффективность ингибиторов протонной помпы выше, чем применение H₂-блокаторов.

Кортикостероиды. В отсутствие лабораторных доказательств развития относительной надпочечниковой недостаточности к использованию гидрокортизона в дозе 300 мг/сут (на 3—6 введений) следует прибегать при рефрактерном септическом шоке или при необходимости введения для поддержания эффективной гемодинамики высоких доз вазопрессоров [8].

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, конкретными задачами лечения острого холангита и билиарного сепсиса являются: неотложная декомпрессия желчных протоков, которая устраняет источник инфекции, адекватная антибактериальная терапия, гемодинамическая и респираторная поддержка, иммунокоррекция, нутритивная поддержка, профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Алтыев Б.К., Назаров Ф.Г., Ваккасов М.Х., Садьков Х.Т. Комплексное лечение гнойного холангита у больных неопухолевой обструкцией внепеченочных желчных протоков // *Анналы хирург. гепатологии*. 1998. Т. 3. № 3.
2. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 4.
3. Ахаладзе Г.Г., Гальперин Э.И. Билиарный сепсис // *Журн. им. Пирогова*. 1999. № 9.
4. Благовидов Д.Ф. и др. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия // *Хирургия*. 1980. № 6.
5. Буянов В.М., Родман Г.В., Ордуян С.Л. Бактериохимия и антибиотикопрофилактика послеоперационных гнойно-септических осложнений у больных с воспалительными заболеваниями желчевыводящих путей // *Клиническая хирургия*. 1990. № 1.
6. Гальперин Э.И. Заболевания желчных путей после холецистэктомии. М.: Медицина, 1988.
7. Гальперин Э.И. Рубцовые стриктуры желчных протоков. М.: Медицина, 1982.
8. Гельфанд Б.Р., Руднов Д.Н., Проценко Е.Б. и др. Сепсис в начале XXI века: определение, диагностические концепции, патогенез и интенсивная терапия. Методические рекомендации. Калуга, 2004.
9. Данович А.Э., Рычагов Г.П., Назаренко П.М. Роль ЭРХПГ в

10. диагностическом алгоритме заболеваний панкреатобилиарной системы // *Анналы хирург. гепатологии*. 1998. Т. 3. № 3.

11. *Даценко Б.М., Захарченко Ю.Б., Тамм Т.И.* Лечение гнойного холангита // *Материалы 3-й конф. хирургов-гепатологов «Новые технологии в хирургической гепатологии»*. СПб., 1995.
12. *Журавлев В.А.* Транспеченочное дренирование при высоких рубцовых стриктурах и травматических повреждениях внепеченочных желчных путей // *Вестник хирургии им. Грекова*. 1979. № 6.
13. *Королев Б.А., Пиковский Д.Л.* Экстренная хирургия желчных путей. М.: Медицина, 1990.
14. *Луцевич Э.В., Мешков В.М., Семенов М.В., Уханов А.П.* Эндохирургические вмешательства у больных холедохолитиазом // *Анналы хирург. гепатологии*. 1998. Т. 3. № 3.
15. *Рябухин И.А. и др.* Соотношение микрофлоры желчного пузыря и общего желчного протока при хронических воспалениях билиарной системы // *Мед. журн. Узбекистана*. 1980. № 5.
16. *Саенко В.Ф., Ничитайло М.В., Тодуров И.М.* Гнойный холангит. Патогенез и принципы лечения // *Материалы 2-го конгр. Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова*. СПб., 1998.
17. *Смирнов Е.В.* Хирургические операции на желчных путях. Л.: Медицина, 1974.
18. *Токин А.Н., Чистяков А.А., Никитин В.А. и др.* Холедохолитиаз. Диагностика и лечение // *Материалы 4-го Моск. междунар. конгр. по эндоскоп. хирургии*. М., 2000.
19. *Christensen E.* Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: which treatments are of a postgraduate course. Madrid, 2002.
20. *Decker K.* Biologically active products of simulated liver macrophages (Kuppfer cells) // *Eur. J. Biochem*. 1990. V. 192. № 1.
21. *Deleve L.D.* Dacarbazin toxicity in murine liver cells: a model of hepatic endothelial injury and glutathione defense // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994. V. 268.
22. *Goldstein P., Ojcius D.M., Young D.E.* Cell-death mechanisms and the immune system // *Immunol. Rev.* 1991 V. 121.
23. *Kedderis G.L.* Biochemical basis of hepatocellular injury // *Toxicol. Pathol.* 1996.
24. *Ludwig J.* Histopatology of primary sclerosing cholangitis. 2000.