

УДК 616.36-008.5-007.272+616.361-002.1+616.361-002.3-06: 616.94] - 092

© Б. М. ДАЦЕНКО, В. Б. БОРИСЕНКО

Харківська медична академія післядипломної освіти

Механічна жовтяниця: патогенетична основа розвитку гострого холангіту і біліарного сепсису

B. M. DATSENKO, V. B. BORYSENKO

Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education

MECHANICAL ICTERUS: PATHOGENETIC BASEMENT OF AN ACUTE CHOLANGITIS AND BILIARY SEPSIS DEVELOPMENT

Проведено клініко-експериментальне дослідження, спрямоване на уточнення чинників патогенезу гострого холангіту і біліарного сепсису. В експерименті встановлено, що у розвитку біліарного сепсису, крім холестази і бактеріохолії, третім, істотним чинником, є пошкодження слизової холедоха. У клініці встановлено, що найчастішою причиною механічної жовтяниці, ускладненої гострим холангітом і біліарним сепсисом, є холедохолітіаз, який, крім жовчної гіпертензії, супроводжується травматизацією конкрементами слизової оболонки холедоха.

Clinico-experimental research directed on the clarification of the factors of an acute cholangitis and biliary sepsis pathogenesis was carried out. It was stated in the experiment that the third essential factor in the development of biliary sepsis besides cholestasis and bacteriocholia is choledocus mucosa damage. It was stated in clinics that more frequent cause of mechanical icterus complicated by cholangitis and biliary sepsis is choledocholithiasis which besides bilious hypertension is accompanied by choledochus mucosa trauma by concrementae.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. При вивченні механізмів формування біліарного сепсису (БС) чітко простежується його патогенетичний зв'язок з механічною жовтяницею (МЖ) і гострим холангітом (ГХ) [4, 7]. ГХ, що виникає на тлі механічної жовтяниці, є принципово відмінним від БС захворюванням, оскільки ГХ є місцевим гнійним процесом у жовчних протоках, а БС є системною реакцією організму на це гнійне вогнище [2]. МЖ також сприяє розвитку БС: при високій (понад 270 мм вод. ст.) біліарній гіпертензії з розширенням внутрішньопечінкових жовчних проток жовч, що містить при ГХ мікроорганізми, розшаровує міжепітеліальні контакти, формує щілини між гепатоцитами, проникаючи ними в простори Діссе і далі – в кровоносне русло [3, 5].

Існуючі схеми патогенезу ГХ і його трансформації в БС містять низку невіршених питань. Так, залишається незрозумілим, чому в одних випадках ГХ на тлі МЖ розвивається часто і в короткі терміни, перебігає бурхливо та нерідко призводить до БС, а в інших – розвивається рідше і в пізніші терміни, відрізняється м'якшим перебігом і рідко трансформується в БС [1, 2].

Мета роботи: вивчити в експерименті і клініці особливості патогенезу ГХ і його шляхи трансформації в БС, а також напрямки диференціальної діагностики цих захворювань.

Матеріали і методи. Експериментальний розділ роботи виконано на 90 статевозрілих щурах лінії Вістар із розподілом їх на три групи. Тваринам першої групи (n=30) в умовах загальної анестезії виконано перев'язку холедоха. Тваринам другої групи (n=30) виконано перев'язку та інфікування просвіту холедоха добовою культурою *E. Coli* (ГІСК 240533) у концентрації 1×10^8 КОЕ. Тваринам третьої групи (n=30), крім перев'язки й інфікування, додатково проведена травматизація слизової холедоха (Патент на корисну модель № 73774 від 10.10.12).

З експерименту тварин виводили шляхом введення летальної дози анестетика на 3-тю, 7-му, 14-ту, 21-шу, 30-ту добу після операції. Проводили відбір шматочків печінки, холедоха, легень, серця, селезінки, нирок і регіонарних лімфовузлів та фіксували їх в 10 % водному розчині нейтрального формаліну. Після спиртової і парафінової проводки готували серійні зрізи завтовшки 4–5х10–6 мм, а препарати фарбували гематоксилином та еозином.

Всі маніпуляції на тваринах здійснювали відповідно до науково-практичних рекомендацій щодо утримання лабораторних тварин і роботи з ними [6].

Мікроскопічне вивчення і мікрофотографування мікропрепаратів проводили на мікроскопі "Olympus BX-41". Оцінювали ступінь вираження дистрофічних, некробіотичних, гемодинамічних і запальних змін. Також проводили оцінку стану і кількості купферових клітин печінки в обмеженому полі зору ($3,12 \times 10^{-7} \text{ м}^2$).

Клінічний розділ роботи ґрунтується на результатах обстеження і лікування 182 хворих, які були госпіталізовані в хірургічне відділення 2 МКЛ із синдромом МЖ в 2008–2012 рр. Жінок було 110 (60,4 %), чоловіків – 72 (39,6 %). Вік пацієнтів – від 23 до 86 років (середній вік – $(62,3 \pm 15,5)$ року). Тривалість жовтяничного періоду – від 1 до 90 днів (в середньому – $(12,3 \pm 16,2)$ доби).

Діагностична програма включала стандартне загальноклінічне і лабораторне обстеження, доповнене бактеріологічним дослідженням крові й жовчі, а також мікроскопією жовчі. Інструментальна діагностика складалася з УЗД, дуоденопапілоскопії й ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії.

Диференціальну діагностику між неускладненою МЖ, ГХ і БС проводили з використанням тріади діагностичних критеріїв: оцінки ознак синдрому системної запальної відповіді (SIRS), тяжкості хворих за шкалою SOFA, а також рівня прокальцитоніну крові.

Результати дослідження оброблені статистично з використанням стандартного пакета програм Microsoft Excel. Достовірність показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента, різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

При гістологічному вивченні препаратів тварин першої групи з 14-ї доби після операції на тлі вираженого внутрішньо- і позаклітинного холестазу відмічено формування, а з 30-ї доби – ознаки сформованого біліарного цирозу печінки з явищами портальної гіпертензії. Відмічається зниження кількості і функціональної активності купферових клітин. Виражені запальні зміни в холедоку і печінці не розвиваються у всі терміни експерименту. У нирках виявляються осередкові некробіотичні зміни, інші органи-мішені – без змін. В імунокомпетентних органах (селезінка, лімфовузли) відмічалися гіперпластичні компенсаторно-приспосувальні процеси.

У препаратах тварин другої групи на тлі вираженого холестазу з 14-ї доби виявляються початкові ознаки, а з 30-ї доби – формування біліарного цирозу печінки з проявами портальної гіпертензії.

Початкове збільшення кількості купферових клітин з 7-ї доби змінилося прогресивним їх зменшенням. Запальні зміни в холедоку і печінці мали слабовиражений характер. У тих випадках, коли відбувалася деепітелізація слизової оболонки холедоха (рис. 1), відмічалось розширення зон некрозу слизової, розповсюдження запального процесу на портальні тракти і внутрішньочасточкову паренхіму з формуванням картини гнійно-деструктивного холангіту і перихолангіту.

У тварин третьої групи патоморфологічні зміни холедоха виникали з 7-ї доби і мали найбільш тяжкий перебіг, з формуванням поширених некрозів (рис. 2), абсцедуванням у стінці холедоха та печінці. У печінці з 21-ї доби відмічався сформований біліарний цироз, а також зниження кількості і функціональної активності купферових клітин. Прогресування запального процесу в печінці супроводжувалося формуванням множинних некрозів і мікроабсцесів. В органах-мішенях виявляли інтерстиціальне запалення і набряк строми, а також тяжкі дистрофічні і некробіотичні зміни. Мікроциркуляторне русло характеризувалося розвитком сладж-синдрому, мікротромбозом, гемолізом, ендотромбоваскулітом і периваскулітом. В імунокомпетентних органах (селезінка, лімфовузли) явища первинної гіперплазії змінювалися виснаженням, що вказує на розвиток імунодефіцитного стану. Описані зміни відповідають картині гострого бактерійного сепсису, розвиток якого в 100 % випадків спостерігався з 7-ї доби експерименту.

У клініці проведено комплексне дослідження 182 пацієнтів. Аналіз отриманих результатів, про-

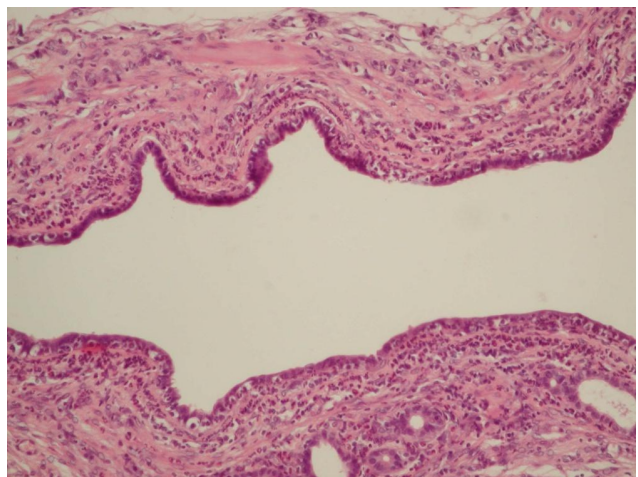


Рис. 1. Гістоструктура холедоха. Ознаки гнійного холангіту: слизова із зонами деепітелізації, стінка холедоха потовщена, набрякла, дифузно інфільтрована нейтрофільними гранулоцитами. 2-га група, 14-та доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$.

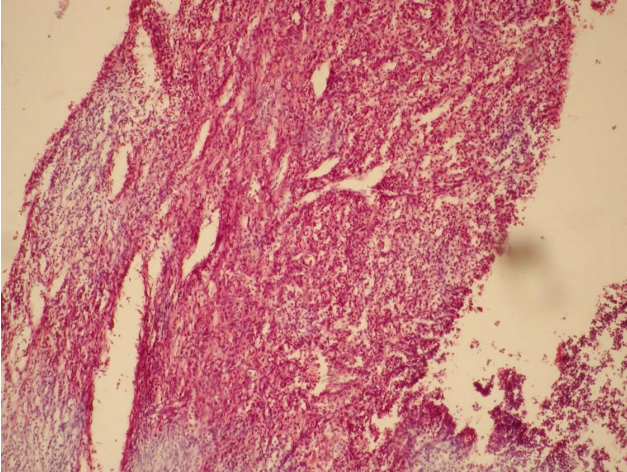


Рис. 2. Морфологічна картина холедоха. Відмічається масивна нейтрофільна інфільтрація стінки холедоха з некрозом слизової оболонки і тотальним руйнуванням епітеліального покриву. 3-тя група, 21-ша доба експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. $\times 100$.

ведений з використанням розроблених нами діагностичних критеріїв, дозволив розподілити всіх хворих на 3 групи. Першу групу склали 54 (29,7 %) хворих з неускладненою формою МЖ (SIRS=0, SOFA>0, прокальцитонін – 0–0,2 нг/мл). МЖ, ускладнена ГХ, діагностована у 88 (48,3 %) хворих (SIRS-1, SOFA<4, прокальцитонін – 0,2–1,3 нг/мл). Діагноз БС встановлено у 40 (22 %) пацієнтів (SIRS \geq 2, SOFA>4, прокальцитонін >1,3 нг/мл). Тяжкий перебіг БС відмічено у 15 (8,2 %), септичний шок – у 5 (2,7 %) хворих.

Морфологічним субстратом МЖ були: холедохолітаз – у 115 (63,1 %) хворих, стеноз ВДС – у 18 (9,9 %), гострий папіліт – у 8 (4,4 %), синдром Міріззі (II тип) – в 11 (6 %), стриктура холедоха – у 7 (3,9 %),

стриктура білідигестивного анастомозу – у 2 (1,1 %), рак ВДС – у 2 (1,1 %), рак холедоха – у 2 (1,1 %), пухлина Клатскіна – у 2 (1,1 %), синдром Міріззі (I тип) – у 2 (1,1 %), псевдотуморозний панкреатит головки підшлункової залози – у 6 (3,3 %), рак головки підшлункової залози – у 2 (1,1 %), виразка шлунка з періульцерогенним інфільтратом і здавленням холедоха – у 2 (1,1 %), метастатичне ураження гепатодуоденальної зв'язки – у 2 (1,1 %) пацієнтів, пухлина заочеревинного простору – у 1 (0,5 %).

Аналіз клінічних спостережень підтвердив правомочність даних експериментального дослідження: із 40 пацієнтів зі встановленим діагнозом БС у 26 (65 %) причиною його розвитку був холедохолітаз і у 5 (12,5 %) – синдром Міріззі (II тип), при яких наявність конкрементів у холедоку спричиняла травму його слизової.

Висновки. 1. МЖ із наростанням жовчної гіпертензії і характерними морфологічними змінами холедоха та печінки є пусковим чинником розвитку ГХ і БС.

2. Третім чинником патогенезу ГХ і БС (крім жовчної гіпертензії і бактеріохолії) є феномен пошкодження слизової холедоха.

3. Розроблена комплексна програма діагностики з використанням тріади критеріїв (SIRS, SOFA, прокальцитонін) дозволяє в короткі терміни провести диференційну діагностику між МЖ, ГХ і БС.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати клініко-експериментального дослідження уточнюють основні чинники патогенезу ГХ і БС, визначаючи перспективність даного напрямку щодо розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції МЖ, ускладненої ГХ і БС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ахаладзе Г. Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите (экспериментальное исследование) / Г. Г. Ахаладзе // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: XVI Международный конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ : тезисы докладов. – Екатеринбург, 2009. – С. 108.
2. Багненко С. Ф. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса / С. Ф. Багненко, С. А. Шляпников, А. Ю. Корольков // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – № 3. – С. 27–32.
3. Борисенко В. Б. Динамика морфологических изменений холедоха, печени и других внутренних органов при моделировании механической желтухи в эксперименте / В. Б. Борисенко, С. Г. Белов, Н. И. Горголь // Харківська хірургічна школа. – 2012. – № 1. – С. 56–61.
4. Брискин Б. С. Эндоскопическая санация общего желчного протока и холангиоэнтеросорбция при лечении холангита и механической желтухи / Б. С. Брискин, Д. А. Демидов // Эндоскопическая хирургия. – 2005. – № 4. – С. 3–8.
5. Гнойный холангит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Э. И. Гальперин, Г. Г. Ахаладзе, А. Е. Котовский [и др.] // XVII Международный конгресс хирургов-гепатологов стран СНГ “Актуальные проблемы хирургической гепатологии”. – Екатеринбург, 2009. – С. 115.
6. Методичні рекомендації по утриманню лабораторних тварин та роботі з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко [та ін.]. – К. : Авіцена, 2002. – 155 с.
7. Обґрунтування показів до методів корекції біліарної гіпертензії / О. Є. Каніковський, О. В. Харчук, Ю. П. Гнатюк [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т. 11, № 1 (33). – С. 59–63.

Отримано 11.01.13