

Клинические стадии острого гнойного холангита

Г. Г. Ахаладзе, Н. Ф. Кузоовлев,
Г. Р. Сакеварашвили,
Б. В. Пинегин, Г. Г. Татишвили, Р.
М. Хаитов, Э. И. Гальперин
Отдел хирургии печени и метаболической хирургии (зав. - проф. Э.И. Гальперин) Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова,
Кафедра хирургических болезней для субординаторов (зав. - проф. Г.Г. Татишвили) Тбилисского Государственного медицинского университета)
Институт иммунологии МЗ РАМН РФ (директор икад. РАМН Р.М. Хаитов), Москва

Об исследовании 704 больных с различными формами холангита, проведены 425 экспериментальных исследований на крысах. Выявили, что при механической желтухе и особенно при гнойном холангите происходит прогрессирующее достоверное снижение объемной скорости локального кровотока (ОСЛК) печени. Аналогичные изменения внутрипеченочного кровотока имели место при моделировании эндотоксемии в воротной вене с помощью введения LPS в просвет тонкой кишки и при блокировании купферовских клеток тушью (вводили в мезентериальную вену). На основании исследования центральной (эхокардиография) и портальной гемодинамики (ультразвуковой доплеровский метод), функционального состояния печени, иммунитета у больных холангитом выделены основные синдромы (желчная гипертензия, холестаз, нарушение функции печени, почек и проявления полиорганной недостаточности) и стадии (локальная, септическая и стадия полиорганной недостаточности - ПОН).

Clinical Grades of Acute Suppurative Cholangitis

G. G. Achaladze, N. F. Kuzoviev, G. R. Sakevarashvili, B. V. Pinegin, G. G. Tatishvili, R. M. Chaitov, E. I. Galperin
Department of the Liver and Metabolic Surgery (director - prof. E.I. Galperin) Sechenov Medical Academy, Moscow, Department of Surgery for Postgraduates (director - prof. G.G. Talishvili) Thilisy State Medical Institute, Institute of Immunology (director -academician RAMSci R.M. Chaitov), Moscow

704 patients with different types of cholangitis were examined. 425 experiments on Wistar rats were carried out. Authors showed progressive reliable decrease of local blood flow through the liver in obstructive jaundice and especially in acute suppurative cholangitis.

Similar changes took place in modelling of portal vein endotoxaemia by means of administering LPS into the small intestine lumen and also while by Kupffer's cells blocking with Indian ink (introduced into the mesenterial vein).

As a result of systemic haemodynamics and portal blood flow (echocardiography and US Dop-pler), liver function and immune status investigation in patients with cholangitis the main syndromes (biliary tract hypertension, cholestasis, liver and kidneys injuries, polyorganic insufficiency) and stages (local, septic and polyorganic insufficiency) were determined.

Введение

Острый гнойный холангит является грозным осложнением нарушения проходимости желчных путей. При этом синдроме, вовлекается большая (до 10 кв.м) поверхность мельчайших желчных : протоков, что и обуславливает выраженную гнойную интоксикацию. Патогенетически оно включает в себя как механическую желтуху так и септический процесс с прорывом в кровь энтеро-бактериального эндотоксина с характерной септической реакцией. Механическая желтуха протекает с желчной гипертензией, повреждением гепатоцитов, клеток Купфера, холемией и ахолией. Болезнь сопровождается нарушением иммунитета и эндотоксемией, нарушением функции различных органов и дает высокую летальность, которая колеблется в пределах 4.7%-88% и в среднем составляет 22.7%. Такое большое колебание указывает на то, что нет четких критериев оценки тяжести больного и соответствующей дифференцированной тактики лечения. Несмотря на большой прогресс, происшедший в понимании патогенеза и лечения механической желтухи и холангита, многое в патогенезе остается неясным и спорным: следует вспомнить, что, несмотря на имеющиеся в литературе данные о том, что при механической желтухе из-за ахолии, повышения колонизации энтеробактерий, снижения эмульгирования и нейтрализации

бактериального липополисахарида (эндотоксина), повышается проницаемость кишечной стенки для бактерий и эндотоксина, при опухолевых желтухах холангит встречается редко. Все эти факты требуют углубленного изучения.

Материал и методы

Экспериментальная часть

Экспериментальные исследования были проведены на 445 белых крысах самцах весом 250-330 г.

1. Контрольные группы - вскрытие брюшной полости, выделение холедоха, ушивание стенки живота. Та же манипуляция + введение в верхнюю брыжеечную вену 0.1 мл физиологического раствора. Та же манипуляция + введение в просвет тощей кишки 2.0×10^6 г эндотоксина LPS B-4 (USA).

2. Моделирование механической желтухи - белым крысам перевязывали внепанкреатический участок общего желчного протока с предварительным введением в него, в проксимальном направлении, тонкого полиэтиленового катетера с запаянным концом.

Моделирование острого обтурационного гнойного холангита - производили ту же манипуляцию, но перед запаиванием катетера через него в холедох вводилась взвесь *E. coli* штамм №196 в концентрации 0.95×10^8 КОЕ в 1 мл (0.4 мл/кг веса).

3. Влияние эндотоксемии - в верхнюю брыжеечную вену интактным животным вводили препарат бактериального эндотоксина липополисахарид LPS B-4 в количестве 0.5×10^6 г.

Влияние механической желтухи на всасываемость LPS из кишечника - животным с механической желтухой 1 -дневной давности LPS вводили в просвет тощей кишки в количестве 2.0×10^6 г.

Влияние воздействия суспензии туши (изменение функции купферовских клеток) на локальный кровоток печени (тушь вводили в верхнюю брыжеечную вену в количестве 0.1 мл 10% суспензии).

Состояние внутрипеченочного кровотока печени оценивали по объемной скорости локального кровотока (ОСЛК), который определяли полярографическим способом по клиренсу водорода. Исследования проводили на 3,6,9-е сутки после моделирования.

В каждой серии и группе и на каждый срок, исследования проводили на 7-12 животных. Часть животных погибли при освоении методики, определении оптимальной дозы анестезии, а также доз микробных штаммов, LPS, туши, при создании моделей холангита и эндотоксемии.

Клиническая часть

В работе представлен также опыт исследования и лечения 704 больных с различными формами холангита. Средний возраст составил 56.9 ± 14.4 лет с колебанием в пределах от 21 года до 88 лет. Женщин было 423 (64.1%), мужчин-307 (35.9%). Непроходимость желчных протоков была обусловлена: холедохолитиазом [623 больных (88.5%)], стенозом большого дуоденального сосочка [36 (5.2%)], рубцовой стриктурой желчных протоков [28 (39%)], хроническим головчатым панкреатитом- [12 (1.7%)], опухолями БДС и головки поджелудочной железы [5 (0.7%)].

У 345 (49.6%) больных была выявлена типичная клиническая картина холангита без осложнений. Их мы причислили к так называемой группе с локальными изменениями (ГЛИ).

У 271 (39.2%) больного наблюдали осложнения холангита в виде: сепсиса, эндотоксического шока, абсцесса печени, тромбоза воротной вены. Они составили группу с септическими осложнениями (ГСО).

88 (11.2%) больных были в крайне тяжелом состоянии с более или менее выраженными явлениями полиорганной недостаточности (группа ПОН).

Протокол обследования больных включал: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ сыворотки крови (билирубин, общий белок, мочевины, креатинин, холестерин, щелочная фосфатаза, аспаргатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза, глюкоза), пробу Реберга (для оценки фильтрации и реабсорбции почек); показатели состояния иммунной системы - количество лейкоцитов, лимфоцитов (абсолютное и в %), фагоцитарный индекс, субпопуляции Т- и В-лимфоцитов (определяли методом проточной лазерной цитометрии на лазерном цитометре "ORTHO-SPECTRUM" III стандартными мышиными моноклональными антителами CD111+, CD3+, CD4+, CD8+, CD7+).

Исследовали состояние печени, желчных путей, центральную гемодинамику и кровоток по воротной вене используя ультразвуковой аппарат с доплеровской установкой "URG"-23, линейным и секторным датчиками мощностью 2.5, 3 и 3.5 МГц.

Определяли функциональный резерв печени по предложенной нами методике (авторское свидетельство №1753419 от 08.04.92г.). Исходя из положения о том, что кровоток по воротной вене является интегральным показателем функционального состояния печени [16], ее функциональный резерв (у 146 больных с различными формами холангита и 22 практически здоровых лиц - контрольная группа) определяли путем сравнения отношения кровотока по воротной вене (287 исследований) до и после функциональной нагрузки. В качестве последней вначале применяли стандартный завтрак, в дальнейшем пользовались гистаминовой нагрузкой (0.01 мл/кг веса 1%-го раствора подкожно за 5-10 мин до исследования).

После декомпрессии желчных путей дополнительно исследовали суточную экскрецию желчи и следили за темпом снижения уровня билирубина в сыворотке крови. Для оценки ответа желтухи на декомпрессию желчных путей использовали формулу, предложенную Т. Shimizu и К. Yoshida (1978 г.)

$$b = \frac{\ln y - \ln A}{x},$$

где b - ответ желтухи на декомпрессию, A - исходный уровень билирубинемии, y - уровень общего билирубина после декомпрессии, x - количество дней после декомпрессии. Обычно этот параметр имеет отрицательное значение и считается быстрым, если $b < -0.09$, средним, если $-0.09 < b < -0.05$, затяжным, если $-0.05 < b < -0.025$ и рефрактерным, если $b > -0.025$.

База данных создана и обработана в программе dBASE 3+; статистическая обработка произведена с помощью программы SPSS: коэффициент корреляции, достоверность (по формуле Student, Man-Whitney, Fisher), пределы колебания и средние величины, регрессии.

Результаты

Экспериментальная часть

Исследования показали (рис. 1), что при механической желтухе снижение ОСЛК к исходу 3 суток составляет 21.7% его показателя в контрольной группе ($p < 0.05$). К 6 и 9 суткам ОСЛК снижается на 46.3% и 66.7%. При моделировании острого гнойного холангита во все сроки наблюдения происходит еще более резкое снижение ОСЛК: так к 3 суткам - на 36.8%, на 6 сутки - на 60.4%, на 9 сутки - на 80.8%.

Моделирование эндотоксемии в воротной вене с помощью введения LPS в просвет тощей кишки показало (рис. 2), что на 30-60 мин, у животных с 3 дневным холестазом наступало резкое снижение ОСЛК печени. У животных без механической желтухи введение LPS в просвет кишки подобных изменений ОСЛК не вызывало.

У интактных животных, которым с целью повреждения Купферовских клеток вводили тушь в мезентериальную вену (рис. 3), наблюдали резкое снижение ОСЛК печени. Временное снижение ОСЛК происходит и при непосредственном введении LPS в мезентериальную вену. При введении вместо LPS или туши такого же количества физиологического раствора нарушения ОСЛК не отметили.

Таким образом, наши данные подтверждают оба возможных пути влияния эндотоксина на внутриорганный гемодинамику печени. Холестаз с повышением внутрипротокового давления, а также увеличение LPS в просвете кишечника (как бы имитация действия ахолии) приводят к снижению ОСЛК печени.

Клиническая часть

Исследования показали, что представленные выше группы тяжести (ГЛИ, ГСО и ПОН) соответствуют стадиям развития болезни при холангите. Так, у больных в ГЛИ холангит был представлен в начальной стадии, без осложнений со стороны других систем организма. У больных в ГСО имела септическая стадия холангита, а группа ПОН соответствовала стадии ПОН холангита.

Мы выделили несколько синдромов, различная степень выраженности и соотношения которых, формируют клиническую картину в различных стадиях холангита.

Желчная гипертензия, проявляющаяся у всех больных в виде холангиоэктазии, является начальным и самым частым проявлением холангита.

Холестаза или механическая желтуха, подразумевает холемию, а также ахолию, т.е. отсутствие желчи в кишечнике.

Синдром холестаза при холангите может быть выражен в разной степени. Степень проявления холестаза определяли по показателям биохимического профиля сыворотки крови. Однако полученные данные для оценки тяжести состояния больного при холангите оказались малоинформативными. Только уровень билирубина, мочевины и γ -глутамилтрансферазы сыворотки крови оказались достоверно разными в сравниваемых группах ГЛИ и ГСО (общ. билирубин $75.6 + 42.5$ ммоль/л в ГЛИ против $292.0 + 142.9$ ммоль/л, в ГСО $p < 0.05$; мочевина $7.5 + 3.2$ ммоль/л в ГЛИ против $24.9 + 7.0$ ммоль/л, в ГСО $p < 0.05$; ГГТ $294.5 + 122.5$ МЕ в ГЛИ против $598.1 + 132.8$ МЕ в ГСО, $p < 0.05$) и они не отражали глубины нарушения функции печени.

Иммунные расстройства. Изучение иммунного статуса показало, что изменения субпопуляций лимфоцитов коррелируют с той или иной стадией холангита (табл. 1). Изменения проявлялись в резком повышении субпопуляции CD4+ и снижении субпопуляции CD8+ с увеличением их соотношения до 2.0-2.2 в группе ПОН. Эти изменения нельзя назвать иммунодефицитным состоянием, но вместе с тем снижался фагоцитоз на 15%, а "возмущение" в иммунограмме опережало клиническую манифестацию билиарного сепсиса на 2-3 дня.

Синдром функциональной недостаточности печени. Распределение показателей кровотока по воротной вене до и после нагрузки у больных



Рис. 1. При механической желтухе снижение ОСЛК на 3 сутки составляет 21.7% его показателя в контрольной группе ($p < 0.05$), а на 6 и 9 сутки – 46.3% и 66.7%. При модели гнойного холангита ОСЛК снижается к 3 суткам – на 36.8%, 6 суткам – на 60.4%, к 9 суткам – на 80.8%.

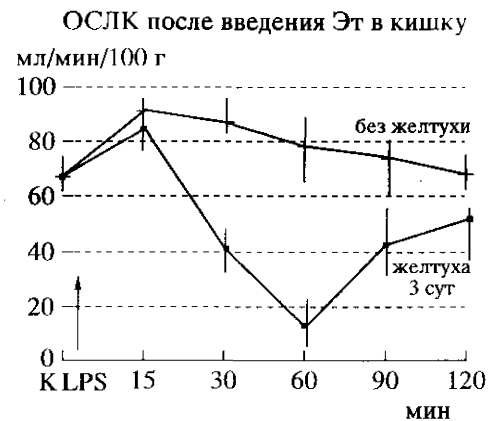


Рис. 2. При введении LPS в просвет тощей кишки на 30-60 мин у животных с 1 дневным холестазом наступало резкое снижение ОСЛК печени. У животных без механической желтухи введение LPS в просвет кишки подобных изменений ОСЛК не вызывало.

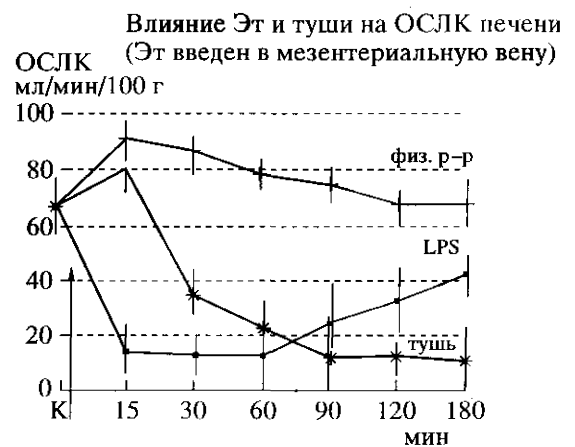


Рис. 3. У интактных животных введение в мезентериальную вену туши вызывает резкое снижение ОСЛК печени. Временное снижение ОСЛК происходит и при введении LPS в мезентериальную вену. При введении вместо LPS или туши такого же количества физиологического раствора нарушения ОСЛК не наблюдается.

холангитом также позволило выделить 3 стадии (рис. 4). У больных в ГЛИ ($n = 67$) показатели кровотока по воротной вене практически не отличались от показателей контрольной группы ($n = 22$), среднее значение базального кровотока до нагрузки (Q) было $851.8 + 46.3$ мл/мин, после нагрузки кровотока (Q1) составил $1689.8 + 55.6$ мл/мин, т.е. увеличивался в $2.15 + 0.4$ раза ($p < 0.02$).

	Локальная стадия	Септическая стадия	Стадия ПОН
Лейкоциты (тыс)	9.8 + 3.4	12.3 + 1.2	15.8 + 3.8
CD11+	943.8 + 28.9	*1682.9 + 118.8	*622.4 + 52.0
CD4+	508.0 + 16.9	932.0 + 106.0	1116.0 + 87.1
CD8+	371.8 + 14.3	623.0 + 110.4	*522.0 + 78.1
CD4+/CD8+	1.4 + 0.1	1.5 + 0.4	*2.3 + 0.6
Фагоцитарный индекс (%)	64.1 + 2.7	66.0 + 4.0	*31.0 + 7.9

* $p < 0.05$.

У 18 больных в ГСО базальный кровотока был снижен и в среднем составил $438.2 + 21.3$ мл/мин. После нагрузки отметили его возрастание до $1189.7 + 71.5$ мл/мин, т.е. функциональный резерв (ФР) также был равен $2.12 + 0.3$ ($p > 0.05$). У них при достаточно сохранных компенсаторных механизмах, печень реагировала на агрессию защитной реакцией в виде снижения базального кровотока, но при этом сохраняла способность увеличивать кровотока при нагрузке, т.е. имелся достаточно хороший функциональный резерв.

У 16 больных в группе ПОИ базальный кровотока также был снижен ($439.0 + 15.6$ мл/мин), однако после нагрузки он не возрастал ($Q1 = 491.6 + 151.5$ мл/мин). Таким образом, $Ind = 1.07 + 0.08$ ($p < 0.001$), т.е. функциональный резерв печени практически отсутствовал.

Значения базального кровотока < 420 мл/мин и функционального резерва < 1.0 мы считаем критическими показателями и они заставляют принимать специальные меры по восстановлению функции печени и воздерживаться от травматичных вмешательств.

Кроме того, о функциональном состоянии печени судили по тесту "ответа желтухи на декомпрессию" у 185 больных. Средний уровень составил $-0.126 + 0.021$ (рефракторный), максимальный 0.5, а минимальный - 1.825. В 56% наблюдений b составлял > -0.05 , т.е. был затяжным, что позволяло думать о нарушенной функции печени. Корреляционный анализ между показателями "ответа желтухи на декомпрессию" и суточной экскрецией желчи показал отрицательную сильную связь между ними ($r = -0.6, p < 0.02$).

Изучаемые показатели	n	M + m	Max	Min
Суточный диурез (мл)	19	1604.2 + 1162.4	3700	50
Минутный диурез (мл/мин)	19	0.520 + 0.240	0.690	0.350
Креатинин крови (мг%)	19	1.404 + 0.388	2.030	0.990
Креатинин мочи (мг%)	19	147.5 + 59.2	203.8	50.6
Фильтрация (мл/мин)	19	92.8 + 75.6	245.0	24.1
Реабсорбция (%)	19	98.1 + 1.5	99.0	95.0

Почечная недостаточность. У 241 (31.5%) больного холангитом отметили выраженные явления почечной недостаточности [умерли 62 (24.9%)].

19 больным с острым гнойным холангитом мы провели пробу Реберга (табл. 2). Большой разброс в показателях диуреза и клубочковой фильтрации был вызван тем обстоятельством, что нарушение функции почек может проявляться в 2-х видах: как со снижением диуреза (50 мл) или клубочковой фильтрации (24.1 мл/мин), так и с чрезмерным повышением (диурез 3700 мл, а фильтрация 245.0 мл/мин).

Корреляционный анализ не выявил тесную связь между показателем клубочковой фильтрацией и суточным диурезом ($r = 0.1755$), следовательно, суточный диурез не может отражать состояние клубочковой фильтрации. Последний находится в тесной корреляционной связи с концентрационным индексом ($r = 0.5957, p < 0.001$). Дело в том, что суточный диурез зависит не только от состояния клубочковой фильтрации, на интенсивность которой могут влиять эндотоксин или желчные кислоты, но и от объема циркулирующей крови. Как известно, при таких септических состояниях, как холангит, имеет место резкий дефицит объема циркулирующей крови за счет ее жидкой фракции (воды). Этим объясняется тот факт, что у одного нашего больного с суточным диурезом 50 мл клубочковая фильтрация была на уровне 131.1. Коррекция гиповолемических расстройств увеличила суточный диурез до 3700-3100-2700 мл.

Проведенный анализ показал, что из факторов, способствующих нарушению функции почек, ведущее значение играет эндотоксемия (154 больных), далее - ахолия (11), холангиогенные абсцессы печени (11), цирроз печени (9), пиелонефрит (9), травматические операции (7) и кровотечения (4).

	Локальная стадия (n = 125)	Септическая стадия (n = 75)	Стадия ПОН (n = 36)
Сердечный выброс (л/мин)	6.1 + 2.1	7.6 + 2.2	*9.5 + 2.1
Периф. сосуд сопротивление (дин/см/сек)	1157.6 + 404.5	1061.9 + 368.3	*658.0 + 315.8
Артериальное давление (mmHg)	не снижалось	не снижалось	*снижалось на 50% или <90 mmHg

* $p < 0.05$.

Полиорганная недостаточность (ПОН). Она является результатом манифестирования гнойного холангита, сопровождаемого эндотоксемией.

Как показали наши исследования (236 больных), о переходе холангита из одной стадии в другую достаточно объективно свидетельствуют некоторые показатели центральной гемодинамики (табл. 3).

Установили, что в начальной локальной стадии заболевания, имеется тенденция к увеличению сердечного выброса и снижению общего периферического сосудистого сопротивления; для септической стадии, было гиперкинетическое состояние гемодинамики; в стадии ПОН имело место повышение сердечного выброса (до 9.5 л/мин), снижение общего периферического сосудистого сопротивления (до 685 дин/см/сек) и АД. Летальность в этой группе больных составила 50-75%. По сути дела изменения гемодинамики свидетельствовали о развитии сердечно-сосудистой недостаточности и являлись ранними предвестниками ПОН.

Из 704 больных гнойным холангитом умерли 70 (9.9%) (все больные ГСО и группы ПОН).

Список литературы

1. Balsano F. - Origin of Bacteria in Bile Duct Bile-Lancet, 1968, 13 Apr., p. 819.
2. Bradfield J.W.B. - Control of Endotoxin Spillover: The Importance of Kupfer Cell Function in Clinical Medicine-Lancet, ii, 1974, p. 883-886.
3. Diamond Th., Dolan S., Thomson R. I. E., Rowlands B.J. -Development and Reversal of Endotoxemia and Endotoxinrelated Death in Obstructive Jaundice - Surgery 1990, V. 108, p. 370-376.

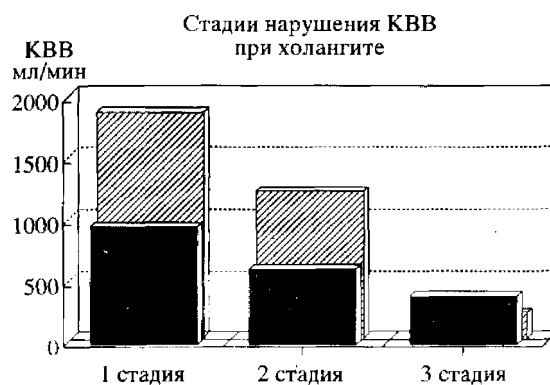


Рис. 4. В I стадии нормальный кровоток по воротной вене в 2 раза увеличивается в ответ на функциональную нагрузку. Во II стадии – снижен базальный кровоток, но сохранен нормальный ответ на нагрузку. В III стадии снижены как базальный кровоток, так и его способность увеличиваться в ответ на нагрузку.

4. *Dow R. W., Lindenauer S.M.* – Acute Obstructive Suprative Cholangitis-Ann. Surg., 1975, 130, 143-148.
5. Diagnostic der Bacterialen Cholangitis - Dtsch. Med. Wschr., 1986, V. 111, p. 302-306.
6. *Ham J.* - Can High Risk Patients with Cholangitis Be Identified? - HPB Surgery 1990, V. 2, p. 215-223.
7. *Kinoshita H., Hirohashi K., Igawa S., Nagata F., Sa-kai K.* - Cholangitis - World J. Surg., 1984, V. 8, p. 963-969.
8. *Koscar L.T., Bertok L., Varteresz J.* - Effect of Bile Acides on the Intestinal Absorbtion of endotoxin in Rats -Journal of Bacteriology. 1969, V. 100, p. 220-223.
9. *Noda T., Mimura H., Sato Sh., Hamazaki K., Tsuge H., Sakata T., Orita K.*-Evaluation of Kupfer Cell Function by Hepatic Uptake and Degradation Rate of HSA-MM. Using Planner Dynamic Scintigraphy and Single Photon Emission Computed Tomography - Netherlands Journal of Surgery, HPB Surgery 2nd World Congress, Amsterdam, May 29-Jime 3, 1988, PQ-028.
10. *O'Connor M.J.*-Mechanical Biliary Obstruction: A Review of Multisistemic Consequences of Obstructive Jaundice and their Impact on Perioperative Morbidity and Mortality - Amer. J. Surg. 1985, V. 51, p. 245-251.
11. *Pain J.A., Collier D.St.J., Ritson A.* - Peticuloendothelial System Phagocytic Function in Obstructive Jaundice and Its Modification by Muramil Dipeptide Analoge -European Surg. Res., 1987, V. 19, p. 16-22.
12. *Pain J.A., Bailay M.E.* - Measurement of Endotoxin Plasma Levels in Jaundiced and Non-jaundiced Patients - European Surgical Res., 1987, V. 19, p. 207-216.
13. *Siegman-Igra Y., Schwartz D., Konforti N., Perluk Ch., Rozic R.R.* - Septicemia from Biliary Tract Infection -Arch. Surg., 1988, V. 123, p. 366-368.
16. *Гальперин Э.И.* - К проблеме недостаточности органов - Физиология человека - 1983, Т. IX, № 1 С. 114-119.