

Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений при остром холангите

Г. Ю. Слухай.

Я. Н. Шойхет

Кафедра факультетской хирургии с курсом хирургии ФУВ (Зав. - проф. Я.Н. Шойхет) Алтайского медицинского университета

Изучены клеточные (фагоцитоз, протеолитическая и прокоагулянтная активность лейкоцитов, кислородзависимый метаболизм фагоцитов крови) и гуморальные (сывороточные и секреторные иммуноглобулины, лизоцим) звенья неспецифической резистентности в периферической крови и желчи. У больных острым гнойным холангитом выявлена депрессия бактерицидных механизмов неспецифической резистентности крови, разобщенность системных и местных защитных реакций, нарушение мобилизации гуморальных факторов резистентности в желчные ходы. Сопоставление нарушений резистентности и развитие после операции гнойно-септических осложнений позволило выявить факторы риска: ингибирующее влияние аутоплазмы на течение фагоцитарных реакций и снижение показателей фагоцитоза в 1.5 раза, наличие прокоагулянтной активности желчи позднее 6 суток после операции. В комплексном лечении у больных острым гнойным холангитом применены обменный дискретный плазмаферез и транспозиция аутологичных лейкоцитов крови в желчные ходы.

Prevention and Treatment of Pyoseptic Complications of Acute Cholangitis

G.Yu.Slukhav.

Ya. N. Shoikhet

Department of Faculty Surgery with Advanced Surgical Training Course (Director - Prof., Ya. N. Shoikhet) Altai Medical University

Cellular links (phagocytosis, proteolytic and procoagulatory activity of leukocytes, blood phagocytes' oxygen-dependent metabolism), as well as humoral (serumal and secretory immunoglobulins, lysozyme) links of nonspecific resistance in peripheral blood and bile were investigated. Patients with acute purulent cholangitis showed depression of bactericidal mechanisms of blood nonspecific resistance, realignment of systemic and local defence reactions, dosordered mobilization of humoral factors of resistance into the bile ducts. Comparing disordered resistance and development of postoperative pyoseptic complications helped to reveal risk factors: inhibiting effect of autoplasm on course of phagocytic reactions and a decrease in phagocytosis indices by a fraction of 1.5, presence of procoagulatory activity of the six days after the operation. Comprehensive treatment of patients with acute purulent cholangitis included exchange discrete plasmapheresis and transposition of autologous leukocytes of blood into the bile ducts.

Острый гнойный холангит остается нерешенной проблемой хирургии внепеченочных желчных путей. Актуальность проблемы возросла в связи с ростом хирургической активности (особенно у больных пожилого и старческого возрастов) и распространением инвазивных диагностических и лечебных методик, нарушающих автономность желчевыводящей системы [2, 4, 5, 18,19].

Высокая летальность у этой группы больных, частой причиной которой являются гнойно-септические осложнения, их взаимосвязь с нарушениями неспецифической резистентности обусловили направление наших поисков [1, 3,4,7,8,10,20].

Материал и методы

В основу работы положены данные о 66 больных с острым гнойным холангитом. У 32 больных причиной гнойного холангита был холедохолитиаз, у 13 - стриктура внепеченочных желчных протоков, у 6 - панкреатит, а у 15 - опухоль билиопанкреатодуоденальной зоны. Наряду с общепринятым объемом клинических исследований проводилась комплексная оценка неспецифической резистентности крови и желчи. Оценка клеточного звена неспецифической резистентности проводилась по динамике лейкоцитоза, фагоцитарной [15], метаболической (НСТ-тест) [6], протеолитической и прокоагулянтной активности лейкоцитов [14, 17]. О состоянии гуморальной резистентности крови и желчи судили по концентрации сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, лизоцима [12,13].

Определение фагоцитарной активности проводили с помощью стандартных частиц латекса с аутоплазмой и без нее. Кислородзависимый метаболизм фагоцитов оценивался в цитохимическом НСТ-тесте в спонтанном и стимулированном вариантах. Протеолитическую активность лейкоцитов определяли по способности расщеплять хромогенный субстрат азоальбумин, а прокоагулянтную активность лейкоцитов - по укорочению времени свертывания субстратной плазмы.

Исследование проводили в динамике: до операции (а в желчи — во время операции) и на 1—2, 3—6, 7—14-е сутки после операции. Забор желчи для исследований осуществляли во время операции, а в послеоперационном периоде из дренажей.

Результаты и обсуждение

До операции клеточная и гуморальная резистентность у больных гнойным холангитом характеризовалась лейкоцитозом, увеличением количества фагоцитирующих клеток со сниженной поглотительной способностью, отсутствием стимулирующего действия аутоплазмы на течение фагоцитарных реакций, снижением кислородзависимого метаболизма (особенно резервов стимуляции), высокой протеолитической и прокоагулянтной активностью, увеличением концентрации факторов гуморальной резистентности (табл. 1). Все это свидетельствует о напряженном состоянии механизмов неспецифической резистентности у больных гнойным холангитом до операции.

Таблица 1. Факторы резистентности крови у больных острым гнойным холангитом в предоперационном периоде

| Факторы резистентности | Активация | Показатели и единицы измерения | Группа сравнения | | Больные | | P ₁ |
|-----------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|---------|-----------|---------|----------------|
| | | | \bar{X} | $\pm m$ | \bar{X} | $\pm m$ | |
| Лейкоциты | | кл. × 10 ⁹ | 6.2 | 0.3 | 11.3 | 0.8 | <0.001 |
| Фагоцитоз | Отмытые | ФИ(%) | 10.0 | 0.42 | 16.14 | 2.74 | <0.05 |
| | | ФЧ | 8.5 | 0.35 | 4.74 | 0.53 | <0.001 |
| | С аутоплазмой | ФИ(%) | 15.0 | 0.42 | 22.0 | 3.2 | <0.05 |
| | | P ₂ | <0.001 | | >0.05 | | |
| | | ФЧ | 7.0 | 0.31 | 3.96 | 0.67 | <0.01 |
| P ₂ | <0.01 | | >0.05 | | | | |
| НСТ-тест | Спонтанный | % | 21.0 | 2.2 | 12.44 | 2.74 | <0.02 |
| | Стимулированный | % | 40.5 | 4.1 | 21.88 | 3.61 | <0.001 |
| | P ₂ | <0.001 | | >0.05 | | | |
| Протеолитическая активность | Спонтанная | единицы оптической плотности | 0.085 | 0.001 | 0.088 | 0.008 | <0.05 |
| | Стимулированная | единицы оптической плотности | 0.100 | 0.007 | 0.085 | 0.010 | <0.05 |
| | P ₂ | <0.05 | | >0.05 | | | |
| Прокоагулянтная активность | Спонтанная | с | 228 | 15 | 185 | 22 | <0.05 |
| | Стимулированная | с | 172 | 4 | 121 | 21 | <0.02 |
| | P ₂ | <0.01 | | >0.05 | | | |
| IgG | | г/л | 12.2 | 0.27 | 20.77 | 2.22 | <0.01 |
| IgA | | г/л | 2.0 | 0.1 | 3.1 | 0.3 | <0.01 |
| IgM | | г/л | 1.3 | 0.07 | 1.03 | 0.1 | <0.5 |
| Лизоцим | | γ/мл | 29.0 | 1.9 | 39.0 | 2.0 | <0.01 |

Примечание: P₁ – достоверность различия с показателями группы сравнения. P₂ – достоверность различия спонтанных и стимулированных показателей.

Операция приводила к росту лейкоцитоза в среднем на $3.1 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0.01$). На этом фоне происходило снижение количества фагоцитирующих клеток (ФИ) при сохранении депрессии поглотительной способности (ФЧ) полиморфноядерных и мононуклеарных фагоцитов. Аутоплазма после операции не обладала стимулирующим воздействием на течение фагоцитарных реакций, а у ряда больных оказывала ингибирующее влияние. Для кислородозависимого метаболизма фагоцитов крови была характерна продолжающаяся депрессия НСТ-теста на протяжении 2 недель послеоперационного периода. Протеолитическая активность лейкоцитов крови увеличилась к 7—14 суткам послеоперационного периода. Напротив, прокоагулянтная активность лейкоцитов крови была постоянно высокой, с достаточным резервом стимуляции.

Гуморальный иммунитет в послеоперационном периоде характеризовался снижением IgG на 5.82 г/л ($p < 0.05$), IgA - на 0.99 г/л ($p < 0.02$). В последующем концентрация этих иммуноглобулинов вновь возрастала к 7—14 суткам послеоперационного периода. Показатели IgM и лизоцима после операции существенно не изменялись. Таким образом, операция у больных острым гнойным холангитом приводилась к декомпенсации клеточных механизмов резистентности крови, кратковременной депрессии гуморального иммунитета при сохранении высокой прокоагулянтной активности лейкоцитов с достаточным резервом стимуляции.

Желчь, полученная во время операции, содержала форменные элементы в 40% случаев. Среднее число лейкоцитов желчи составляло $(2.6 \pm 0.31) \times 10^9/\text{л}$. Преобладающими форменными элементами были полиморфноядерные лейкоциты - $(92 \pm 3.1\%)$. Макрофаги составляли $7.2 \pm 1.9\%$. У большинства больных лейкоциты в желчи исчезали в течение 1—6 суток после операции. Их уменьшение сопровождалось изменениями в лейкоцитарной формуле - снижением процентного содержания полиморфноядерных лейкоцитов и ростом доли макрофагов. К 7—14 суткам после операции лейкоциты в желчи сохранялись у больных с осложненным течением острого гнойного холангита (неустранимое препятствие в желчных ходах, холангиогенные абсцессы печени, пилефлебит). Учитывая быструю разрушаемость лейкоцитов в желчи [9], способность лейкоцитов или их фрагментов вызывать свертывание субстратной плазмы, отражающее их участие в системе гемостаза и воспалении [11, 16], нами предложена методика определения прокоагулянтной активности супернатанта желчи, отражающая активность воспаления в желчных ходах. Прокоагулянтная активность супернатанта желчи определялась у 85% больных, оперированных по поводу острого гнойного холангита, что позволяет рекомендовать данную методику для лабораторной диагностики гнойного холангита.

Сопоставление клеточных защитных реакций крови и желчи показало, что лейкоциты обладают сниженной фагоцитарной активностью (в 2—3 раза по сравнению с лейкоцитами крови), причем, их кислородзависимый метаболизм, отражающий бактерицидные свойства, также был снижен в 2.3-2.6 раза.

Прокоагулянтная активность лейкоцитов желчи была выше в 1.5 раза, чем у лейкоцитов крови. Прокоагулянтная активность лейкоцитов желчи не отличалась от соответствующих показателей лейкоцитов крови.

Для оценки гуморальной резистентности желчи было проведено сопоставление концентрации сывороточных и секреторных иммуноглобулинов, лизоцима желчи у больных острым гнойным холангитом и хроническим калькулезным холециститом (табл. 2). У больных острым гнойным холангитом на протяжении 2-3 недель послеоперационного периода выявлено нарушение мобилизации сывороточных иммуноглобулинов в желчь.

С целью разработки коррекции клеточных и гуморальных защитных реакций у больных острым гнойным холангитом была проанализирована взаимосвязь между нарушениями резистентности и развитием после операции гнойно-септических осложнений. В результате были выявлены факторы риска: 1) ингибирующее действие аутоплазмы на течение фагоцитарных реакций; 2) снижение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа более чем в 1.5 раза, сохранение лейкоцитов в желчи и прокоагулянтной активности супернатанта желчи позднее 6 суток после операции.

Ингибирующее действие аутоплазмы на фагоцитоз лейкоцитов крови, отсутствие резервов стимуляции клеточных механизмов резистентности крови, поливалентное действие традиционных

стимуляторов фагоцитоза (возможность активировать нежелательные в данной ситуации свойства фагоцитов - протеолитические и прокоагулянтные), наличие эндотоксикоза, послужило основанием для применения у больных острым гнойным холангитом обменного дискретного плазмафереза с заменой аутологичной плазмы свежезамороженной донорской.

| Таблица 2. Гуморальные факторы резистентности у больных острым гнойным холангитом и хроническим холециститом | | | | | |
|--|--------------|---------|------------|---------|----------------|
| Факторы резистентности | Больные | | | | P ₁ |
| | холециститом | | холангитом | | |
| | \bar{X} | $\pm m$ | \bar{X} | $\pm m$ | |
| IgG, (г/л) | 0.98 | 0.18 | 0.54 | 0.09 | <0.01 |
| IgA, (г/л) | 0.36 | 0.07 | 0.16 | 0.04 | <0.02 |
| IgM, (г/л) | 0.58 | 0.12 | 0.016 | 0.03 | <0.001 |
| IgA секреторный (г/л) | 0.32 | 0.09 | 0.31 | 0.09 | <0.05 |
| Лизоцим (γ/мл) | 12.0 | 3.4 | 15.3 | 5.5 | <0.05 |

| Таблица 3. Влияние транспозиции аутологичных лейкоцитов на гуморальные факторы резистентности желчи | | | | | |
|---|-----------------|---------|--------------------|---------|----------------|
| Факторы резистентности | До транспозиции | | После транспозиции | | P ₁ |
| | \bar{X} | $\pm m$ | \bar{X} | $\pm m$ | |
| | IgG, (г/л) | 0.3 | 0.02 | 0.88 | |
| IgA, (г/л) | 0.24 | 0.02 | 0.36 | 0.04 | <0.02 |
| IgM, (г/л) | 0.12 | 0.02 | 0.19 | 0.02 | <0.05 |
| IgA секреторный (г/л) | 0.36 | 0.06 | 0.55 | 0.12 | <0.05 |
| Лизоцим (γ/мл) | 15.0 | 4.1 | 14.8 | 6.1 | <0.05 |

Применение плазмафереза приводило к увеличению фагоцитарного индекса на 9%. Аутоплазма после плазмафереза стала оказывать стимулирующее влияние на течение фагоцитарных реакций. Восстанавливался резерв стимуляции кислородзависимого метаболизма фагоцитов крови, протеолитической активности. Прокоагулянтная активность лейкоцитов крови и гуморальные факторы резистентности после плазмафереза не изменились. Благоприятные сдвиги показателей неспецифической резистентности после проведения плазмафереза носили кратковременный характер 2—3 дня и не коррелировали с показателями эндогенной интоксикации.

Учитывая выявленную нами разобщенность системного и местного иммунитета у больных острым гнойным холангитом, слабые бактерицидные свойства лейкоцитов желчи, частое развитие антибиотикорезистентности микрофлоры желчи, поливалентные аллергические реакции, нами для коррекции нарушений "местной" резистентности предложена транспозиция (искусственный перенос) аутологичных экстракорпорально стимулированных лейкоцитов. Лейкоконцентрат для транспозиции получали при плазмаферезе после центрифугирования. Селективное стимулирование необходимых качеств лейкоцитов осуществляли с помощью реакций лабораторного прогнозирования. Показаниями к применению транспозиции аутологичных лейкоцитов в лечении острого гнойного холангита были: наличие лейкоцитов в желчи к 3-6 суткам после операции, сохраняющаяся к 3-6 суткам после операции прокоагулянтная активность супернатанта желчи.

Применение транспозиции у больных острым гнойным холангитом в комплексном лечении приводило к увеличению концентрации сывороточных иммуноглобулинов в желчи (табл. 3). Благоприятный эффект транспозиции сохранялся и к 7—14 суткам послеоперационного периода. Прокоагулянтная активность супернатанта желчи и форменные элементы в желчи после проведения транспозиции (1-3 сеанса) не выявлялись.

Таким образом, транспозиция аутологичных лейкоцитов в желчные ходы при остром гнойном холангите приводит к увеличению содержания сывороточных иммуноглобулинов в желчи за счет их мобилизации, исчезновению прокагулянтной активности супернатанта желчи, что свидетельствует о снижении активности воспаления в желчных ходах и эффективности комплексной иммунокоррекции в лечении больных острым гнойным холангитом.

Применение коррекции неспецифической резистентности при хирургическом лечении больных острым гнойным холангитом привело к снижению частоты гнойно-септических осложнений с 38 до 21%.

Список литературы

1. *Веселов Л.Я.* Фагоцитоз у больных хирургического профиля без осложнений и с осложнениями гнойной инфекцией // Хирургия 1985. № 5. С. 121—123.
2. *Веселов В.С.* Чрескожная гепатохолангиография иглой Чива при непроходимости желчных протоков // Хирургия острого холецистита и панкреатита. Л., 1990. С. 47-54.
3. *Галеев М.А., Габайдулин Э.Р., Пахомов Д.В.* Клинико-иммунологические показатели у больных, оперированных по поводу холелитиаза. Методы диагностики, функционально-морфологические изменения и социально-экономические аспекты при доброкачественных заболеваниях желчных путей Тула, 1991. С. 31-32.
4. *Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Чекини К.Г.* Актуальные вопросы гнойного холангита // Хирургия 1988, № 10. С. 21—28.
5. *Гирич Л.В., Горлачев М.И., Дуденко Ф.И.* Лечение холелитиаза у больных пожилого и старческого возраста: диагностика, иммунологические нарушения, коррекция до и после операции. Методы диагностики, функционально-морфологические изменения и социально-экономические аспекты при доброкачественных заболеваниях желчных путей Тула, 1991. С. 34-36.
6. *Дробышева В. П.* Диагностическое значение НСТ-теста при бактериальных и небактериальных внутренних заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. наук. Новосибирск, 1982. 27 с.
7. Значение некоторых показателей системного и местного иммунитета у больных механической желтухой и гнойным холангитом. С.А. Шалимов, В.П. Чернышов. Л.Л. Стасенко и др. // Вр. дело. 1990. № 12. С. 54-58.
8. Значение НСТ-теста в прогнозировании и оценке эффективности лечения осложненных форм желчнокаменной болезни. В.С. Земсков, А.Ф. Макеев, М.С. Арикьянц и др. // Клини. хир. 1989. № 9. С. 28-29.
9. *Иванов А.И.* Причина отсутствия лейкоцитов в пузырной желчи при холецистите // Сов. медицина 1972. №2. С. 141-143.
10. *Я.Н. Шойхет., З.И. Овчинников. В. Д. Платунов, Л.В. Шустер* Коррекция клеточных и гуморальных защитных реакций при хирургическом лечении острого холецистита // Хирургия. 1991. № II. С. I S-21.
11. *Кузник Б.И. и др.* Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. М.: Медицина, 1989. 320 с.
12. *Логинский В.Е.* Количественное определение иммуноглобулинов сыворотки крови методом радиальной иммунодиффузии // Лаб. дело. 1976. № 3. С. 182.
13. *Мотавкина Н.С. и др.* Микрометоды в иммунологии. Владивосток, 1987. 181 с.
14. *В.А. Монастырский. А.В. Гайда. Т.В. Даньш и др.* Новые методы исследования системы плазмينا с использованием азофибрина // Лаб. дело. 1988. № 5. С. 49-53.
15. *Пинегин Б.В.* Стандартные методы иммунологического обследования по тестам первого уровня. Методика организации и итоги массовых иммунологических обследований. Тезисы всесоюзной конференции. Ангарск. 1987. С. 234-243.
16. *Тамарин И.В.* Мононуклеарные фагоциты, система гемостаза и синдром внутрисосудистого свертывания. Тер. архив. 1986. № 9. С. 130-137.
17. *Тамарин И.В.* Определение продукции моноцитами тканевого тромбопластина в норме и при гнойно-септических процессах // Лаб. дело. 1988. С. 94-95.

18. *Himal M.S., Lindsay I.* Ascending cholangitis: surgery versus endoscopic or percutaneous drainage // Surg. 1990. V. 108. № 4. P. 629-634.
19. *Lai E.C.S.* Management of severe acute cholangitis. // Brit. J. Surg. 1990. V. 77. № 6. P. 604-606.
20. *Ohshio G., Manabe T., Tobe T.* Circulating immune complex, endotoxin and biliary infection in patients with biliary obstruction // Amer. J. Surg. 1988. V. 155. № 2. P. 343-347