

В.В. БОЙКО¹, А.В. МАЛОШТАН¹, Р.М. СМАЧИЛО¹,
А.А. НЕКЛЮДОВ¹, А.М. ТИЩЕНКО¹, В.А. ВОВК², М.А. КЛЁСОВА¹,
О.В. ВОЛЧЕНКО¹



ИЗМЕНЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ В ПРОЦЕССЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И МАНИФЕСТАЦИИ ХОЛАНГИТА. ОСТРЫЙ ХОЛАНГИТ: ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ЗАПУСКА

Институт общей и неотложной хирургии
им. В.Т. Зайцева Национальной академии медицинских наук Украины¹,
Областная клиническая больница², г. Харьков,
Украина

Цель. Определить возможный пусковой механизм развития и манифестации гнойного холангита на основании исследования реологических и физико-химических свойств желчи.

Материал и методы. Исследована желчь общего желчного протока у 41 пациента с калькулезной обструкцией желчевыводящих путей, у 25 из них была клиника холангита. Для сравнения обследовано 32 больных с холедохолитиазом без клинических проявлений. Забор желчи осуществлялся у каждого пациента дважды: первая порция – при дуоденоскопии и канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки и вторая порция – при контрольном осмотре через трое суток после выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии. Исследовались рН желчи, вязкость, количество в ней сухого остатка, концентрация первичных желчных кислот, микробная загрязненность, измерялось внутриводящее давление.

Результаты. Впервые высказывается гипотеза о том, что уменьшенная концентрация желчных кислот в желчи вызывает последующую цепочку запуска и манифестации острого холангита. При наличии холангита в желчи первого забора концентрация желчных кислот снижена по сравнению с контрольной группой почти втрое, а при втором заборе – достоверно повышалась, но была ниже показателей контрольной группы. Именно малое количество желчных кислот вызывало седиментацию коллоидного раствора желчи, повышалось в разы ее вязкость и количество сухого остатка, вызывало выпадение осадка и сладжа. Этот цепной процесс вызывал мгновенное включение конкрементов в сладж и острую непроходимость холедоха. В результате бактериальной контаминации микробная обсемененность желчи возрастает в 10^3 - 10^4 раза, холедох становится подобием абсцесса. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия разрывает эту цепь и является адекватным лечебным вмешательством для декомпрессии и санации желчевыводящих путей.

Заключение. Уменьшение содержания желчных кислот в желчи вызывает цепной процесс седиментации, образования сладжа и полного блока холедоха, что является первичным пусковым механизмом холангита.

Ключевые слова: холедохолитиаз, острый холангит, первичные желчные кислоты, патогенез, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Objective. To determine the possible triggering mechanism for the development and manifestation of acute suppurative cholangitis based on the study of the rheological, physical and chemical properties of bile.

Methods. The bile of choledoch was studied in patients (n=41) with calculous obstruction of the biliary tract, 25 of them had clinical picture of cholangitis. For comparison, 32 patients with asymptomatic choledocholithiasis were examined. Bile sampling was performed in each patient twice: the first bile intake was obtained during duodenoscopy and cannulation of the major papilla of the duodenum and endoscopic papillosphincterotomy and the second portion – during a follow-up examination three days after the endoscopic papillotomy. The biliary pH, viscosity, the amount of solids in it, the concentration of primary bile acids, microbial contamination and the intraductal pressure were studied.

Results. For the first time, it has been hypothesized that a reduced concentration of bile acids in the bile causes a subsequent chain of triggering and manifestation of acute cholangitis. In the first bile intake the concentration of bile acids is three fold decreased in patients with acute cholangitis in comparison with the patients of control group, and in the second case it reliable increased but was lower than in the control group. It was a small amount of bile acids caused sedimentation of a colloidal bile solution, increased its viscosity and amount of dry sediment, caused precipitation and sludge. This chain process caused the instantaneous inclusion of concretion in sludge and acute obstruction of the choledoch. As a result of bacterial contamination, the microbial dissemination of bile increases by 10^3 - 10^4 times, the choledoch becomes like an abscess. Endoscopic papillosphincterotomy breaks this chain and surgical management is the definitive mode of treatment for decompression and biliary track sanitation.

Conclusion. A decrease of bile acids in the content of the bile causes a chain process of sedimentation, the formation of sludge and a complete block of the choledoch, which is the primary trigger for cholangitis.

Keywords: choledocholithiasis, acute cholangitis, primary bile acids, pathogenesis, endoscopic papillosphincterotomy

Physical and Chemical Properties of Bile During the Onset and Manifestation of Cholangitis. Acute Cholangitis: Possible Triggering Mechanisms

V.V. Boyko, A.V. Maloshtan, R.M. Smachylo, A.M. Tyshchenko, A.A. Nekliudov, V.A. Vovk, M.A. Klosova, O.V. Volchenko

**Научная новизна статьи**

Разработаны научно-теоретические положения, которые в своей совокупности определяют возможный механизм развития холангита при холедохолитиазе. Физико-химическим свойствам желчи отводится решающая роль в пусковом механизме холангита. Уменьшение синтеза желчных кислот в печени или их резорбции в кишечнике запускает лавиноподобный процесс седиментации в мицеллярном растворе желчи в холедохе, появляется сладж, в него вмуровываются камни, снижается pH, поднимается внутрипротоковое давление, в результате бактериальной контаминации микробная обсеменённость возрастает в 10^3 - 10^4 раз.

What this paper adds

Scientific and theoretical principles which in their essence determine the possible mechanism of the development of cholangitis due to choledocholithiasis have been developed. The physicochemical properties of bile play a decisive role in the triggering mechanism of cholangitis. Reduction of the synthesis of bile acids in the liver or their resorption in the intestine starts an avalanche-like process of sedimentation in the micellar solution of bile in the choledoch, sludge with the stones appears, the pH decreases, intraductal pressure rises, as a result of bacterial infection microbial contamination the microbial dissemination increases by 10^3 - 10^4 fold.

Введение

Патогенез возникновения холангита окончательно не выяснен. Он может развиваться в течение от нескольких часов или нескольких месяцев. Главными причинами возникновения острого холангита мировой научной общественностью признается гипертензия в билиарных путях и присоединение инфекции [1, 2]. Однако последовательность этих факторов и процесс их реализации во многих случаях остаются непонятным. Частичная или полная обтурация желчевыводящих путей, травмы протоковой стенки далеко не в каждом случае приводят к развитию холангита [3, 4]. Холедохолитиаз встречается у 10-20% населения, у которых присутствуют симптомы желчнокаменной болезни, но из них заболеванию острым холангитом подвержены только 0,2% [5]. Почему у остальных холангит не развивается?

Японские авторы отдельно останавливаются на патогенезе холангита и эффективности его лечения у пациентов старшей возрастной группы [6, 7]. Отмечается, что как причины заболевания, так и возбудители те же, что и у молодых пациентов. Показана и высокая эффективность эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ), чрескожной чреспеченочной холангиостомии, назобилиарного дренирования и стентирования, однако нет указаний на возможные пусковые механизмы холангита.

Многочисленные исследования немецких исследователей посвящены изучению инфекционного фактора и антибиотикотерапии при холангите, но очень скудными являются сведения о количественных параметрах бактериальной загрязненности содержимого холедоха, особенно в сравнении моментов до и после ЭПСТ или чрескожной чреспеченочной холангиостомии,

которые являются основными способами декомпрессии и санации холедоха [8, 9].

В США проводились многочисленные исследования маркеров тяжести состояния и предикторов неблагоприятных исходов заболевания, но мы не встретили описания предикторов запуска холангита [10].

Интернациональная группа ученых при изучении физиологии желчных кислот показала, что эти молекулы играют не только фундаментальную роль в образовании и секреции желчи, но и оказывают как защитное, так и повреждающее действие на печень и желчевыводящие пути [11, 12]. Но и эти исследования не касались острого холангита.

Таким образом, в доступной нам литературе мы не встретили комплексной оценки роли физико-химических показателей желчи в механизмах запуска острого холангита.

Цель. Определить возможный пусковой механизм развития и манифестации гнойного холангита на основании исследования реологических и физико-химических свойств желчи.

Материал и методы

Для определения влияния физико-химических параметров желчи на развитие холангита обследована желчь из общего желчного протока у 41 пациента с калькулёзной обструкцией желчевыводящих путей. Холангит диагностировался согласно критериям Tokyo Guidelines [13, 14, 15]. Исследование желчи выполнялось дважды: первый забор — при дуоденоскопии, канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки до ЭПСТ, второй забор — при контрольном осмотре через 3 суток после выполнения ЭПСТ.

Исследовались pH желчи, вязкость, количество в ней сухого остатка, концентрация

первичных желчных кислот, микробная загрязненность в виде количества колониеобразующих единиц по методу Голдина (метод секторальных посевов), измерялось внутрипротоковое давление. Все пациенты были с механической желтухой. У 16 пациентов (возраст 29-83 года, средний $66,0 \pm 13,9$) ($M \pm \sigma$) клинических проявлений острого холангита не было (основная группа I). Общий билирубин составлял $153,8 \pm 17,2$ мкмоль/л, прямой — $123,6 \pm 15,1$ мкмоль/л. У 25 пациентов (возраст 26-86 лет, средний $64,0 \pm 15$) диагностирован острый холангит клинически и по результатам обследования желчи (основная группа II). Общий билирубин составлял $133,6 \pm 15,1$ мкмоль/л, прямой — $90,7 \pm 13,9$ мкмоль/л. У всех пациентов из I и II основных групп длительность заболевания не превышала 3 суток.

Для сравнения полученных результатов отобрана группа из 32 пациентов (возраст 26-84 года, средний $68,1 \pm 14,7$), у которых диагностирован бессимптомный холедохолитиаз (группа сравнения). Общий билирубин пациентов этой группы составлял $14,8 \pm 1,3$ мкмоль/л, прямой — $3,4 \pm 0,2$ мкмоль/л. Группы сопоставимы по возрастным ($p > 0,05$) и гендерным ($p > 0,05$) параметрам.

Внутрипротоковое давление в общем желчном протоке измерялось проксимальнее места обструкции перед его устранением. Использовали устройство, состоявшее из аппарата Вальдмана и катетера, один конец которого проводили с помощью дуоденоскопа за большой сосочек двенадцатиперстной кишки в общий желчный проток. Количество первичных желчных кислот определяли иммуноферментным анализатором

«Stab-Fax 3200 USA». Вязкость измерялась капиллярным вискозиметром ВПЖ-1, рН — «рН-305 Украина».

Статистика

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета прикладных программ Statistica 5,0 for Windows. Определяли среднее выборочное (M) и стандартное отклонение среднего (σ). Достоверность различий показателей определяли по методу критерия Стьюдента (все сравнения проводились при выбранной доверительной вероятности 95%).

При сравнении качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

Полученные данные физико-химических свойств желчи представлены в таблице.

Показатели давления в общем желчном протоке. В группе сравнения давление варьировало в пределах 80-142 мм водного столба и в среднем составило $97,5 \pm 8,3$ мм водного столба.

У пациентов основной группы I внутрипротоковое давление колебалось в пределах 94-235 мм водного столба и в среднем составило $130,3 \pm 15,6$ мм водного столба. Эти данные свидетельствуют о том, что при механической желтухе без острого холангита давление в общем желчном протоке не намного повышается по сравнению с показателями группы сравнения. При наличии холангита (основная группа II) давление в общем желчном протоке варьи-

Таблица

Физико-химические свойства желчи

Показатель	Номер забора	Группа сравнения, $M \pm \sigma$ (n=32)	Основная группа I, $M \pm \sigma$ (n=16)	Основная группа II, $M \pm \sigma$ (n=25)
Давление в холедохе (мм вод. ст.)	1	$95 \pm 6,8$	$130,3 \pm 15,6^*$	$227,3 \pm 26,1^{*1}$
	2	$102 \pm 9,3$	$110 \pm 12,8$	$142 \pm 14,6^1$
рН желчи	1	$7,8 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$
	2	$7,6 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,2$	$6,5 \pm 0,3$
Вязкость желчи (см ² /с)	1	$2,3 \pm 0,3$	$22,3 \pm 4,0^2$	$20,4 \pm 2,9^3$
	2	$2,2 \pm 0,3$	$11,2 \pm 2,8^2$	$3,9 \pm 0,3^3$
Сухой остаток желчи (г/л)	1	$24,3 \pm 1,4$	$94,5 \pm 8,3^4$	$136,7 \pm 15,2^5$
	2	$24,2 \pm 1,3$	$36,3 \pm 4,9^4$	$37,3 \pm 4,6^5$
Холевая кислота (нмоль/мл)	1	$3,59 \pm 1,15$	$7,74 \pm 0,65^6$	$1,66 \pm 0,26$
	2	$3,62 \pm 1,17$	$3,68 \pm 0,75^6$	$2,80 \pm 0,54$
Хенодезоксихолевая кислота (нмоль/мл)	1	$17,31 \pm 1,5^{**}$	$25,18 \pm 1,1^7$	$5,53 \pm 0,60^{8**}$
	2	$17,02 \pm 1,5^{***}$	$16,95 \pm 1,1^7$	$10,18 \pm 0,8^{8***}$

Примечание. M — среднее выборочное; σ — стандартное отклонение; n — размер выборки; номер набора: 1 — исходные показатели; 2 — набор проводился через 3 суток после эндоскопической палилосфинктеротомии; * — сравнение показателей разных групп (при одинаковом количестве звездочек различия достоверны); ^{1,2,3,4,5,6,7,8} — одинаковыми индексами обозначены показатели внутри группы, различия между которыми достоверны.

ровало на уровне 178-315 мм водного столба и в среднем составило $227,3 \pm 26,1$ мм водного столба. Разница в этих показателях у пациентов с механической желтухой без холангита и с наличием холангита достоверна.

Полученные данные свидетельствуют, что на повышение давления в желчных протоках при остром холангите влияет не столько факт обтурации, сколько развитие воспалительного процесса в них. При повышении давления до 250 мм водного столба прекращается секреция желчи в протоковую систему и вследствие появления холангио-венозного шунтирования начинается ее выброс в синусоиды через пространства Диссе [2]. Дальнейшее повышение давления осуществляется воспалительной экссудацией в просвет протока при прогрессировании инфекционного процесса и может достичь 350-400 мм водного столба. Холедох превращается в аналог абсцесса, а в его стенке развивается флегмона. Через ретроградный ток желчи происходит транслокация бактерий к холангиолам и дальше в синусоиды и системный кровоток, что приводит к системному воспалительному ответу организма. У пациентов основной группы II повышенное внутрипротоковое давление с наличием гнойно-фибринозных примесей в желчи всегда клинически сочеталось с лихорадкой, ознобом и гипотонией, что подтверждало наличие генерализованной реакции организма на гнойно-воспалительный процесс. Таково развитие билиарного сепсиса [2]. После ЭПСТ внутрипротоковое давление у группы пациентов с холангитом снизилось почти в два раза.

Показатели рН желчи. Стартовые показатели кислотно-щелочного равновесия в желчи общего желчного протока у пациентов группы сравнения имели незначительную щелочную реакцию (7,6-8,0 рН). В основной группе I этот показатель был немного сдвинут в кислую сторону (6,8-7,2 рН). При остром холангите этот показатель сдвигался к 4,8-5,4 рН. На 3-и сутки после ЭПСТ и литоэкстракции в группе сравнения содержимое общего желчного протока становилось более кислым (примерно на 0,2 рН). У пациентов с желчной гипертензией, особенно при наличии холангита, кислотно-щелочной баланс сдвигался на 0,3-0,8 рН. Смещение кислотно-щелочного состояния в кислую сторону мы объясняем как проявлениями воспаления, так и уменьшением содержания первичных желчных кислот при холангите. Поэтому сдвиг незначителен при холедохолитиазе и желчной гипертензии без клинических признаков холангита и более выражен при манифестации воспаления. Но все

колебания рН во всех группах статистически не достоверны.

Вязкость желчи. Это основной реологический показатель. Его можно было оценивать визуально сразу же после выполнения ЭПСТ. В группе сравнения цвет желчи был оливковый, вязкость $2,3 \pm 0,3$ см²/с. У пациентов основной группы I желчь была темного цвета, густая, вытекала медленно, показатель ее вязкости варьировал в пределах 15,1-26,3 см²/с и в среднем составил $22,3 \pm 4,0$ см²/с. У пациентов с холангитом вязкость желчи была разной: иногда она была густая, вытекала медленно, иногда выдавливалась пастообразно. Ее цвет колебался от белого перламутрового до темно-коричневого. Но встречались случаи и с достаточно текучей желчью. Часто визуально отмечались темные крупинки твердого остатка (сладжа). Показатель вязкости колебался в пределах 13,4-24,9 см²/с и в среднем составил $20,4 \pm 2,9$ см²/с.

Через 3 суток при контрольном обследовании у пациентов с механической желтухой без клинических признаков холангита вязкость уменьшилась почти вдвое и составила $11,2 \pm 2,8$ см²/с. При наличии холангита уменьшение вязкости было еще более значительным, она составила $3,9 \pm 0,3$ см²/с.

Таким образом, в обоих случаях желчной гипертензии до ЭПСТ мы наблюдали значительный, почти в 8-10 раз, рост вязкости желчи, после декомпрессии этот показатель достоверно снизился в обеих группах, но более значительно — в группе с холангитом, чем в основной группе без него (но различия между группами не достоверны).

Сухой остаток желчи зависит от степени растворимости ее составляющих соединений и наличия твердых частиц (мертвых клеток, бактерий и т. д.). Именно сухой остаток является прототипом камней и сладжа и значительно влияет на реологические свойства желчи. В контрольной группе сухой остаток составлял не более 2-3%. При желчной гипертензии без клинических признаков холангита этот показатель повышался в 3-4 раза, при наличии холангита — почти в 10 раз. Большое количество осадка вызывает лавинообразное нарушение проходимости протока в местах его физиологического или патологического сужения: создается «замкнутый круг» в развитии холангита.

Общее количество желчных кислот в желчи состоит из первичных (холевая и хенодезоксихолевая) и вторичных (дезоксихолевая и литохолевая). Первичные образуются при обмене холестерина в гепатоцитах, вторичные образуются в подвздошной кишке имеющимися там микроорганизмами. Именно количество

первичных желчных кислот отражает нарушение желчеобразующей функции печени и наиболее объективно в оценке возможности выпадения растворённого в жёлчи холестерина в осадок. Сравнение средних показателей содержания первичных желчных кислот в желчи исследуемых групп доказывает депрессию желчеобразующей функции печени при холангите.

Анализ количества первичных желчных кислот в желчи основной группы I показал, что концентрации холевой и дезоксихолевой кислот были достоверно повышены в желчи, взятой до ЭПСТ, по сравнению с контрольной группой и практически приближались к показателям второго забора контрольной группы (но различия не достоверны).

При наличии острого холангита получены противоположные данные. В желчи до ЭПСТ концентрация желчных кислот была ниже в сравнении с контрольной группой почти втрое. При втором заборе — достоверно повышалась по сравнению с исходными данными, но все равно не достигала показателей контрольной группы (различия с контрольной группой достоверны).

Микробная обсемененность в группе с бессимптомным холедохолитиазом и в основной группе I находилась в пределах 3×10^3 – 5×10^4 ККО/мл, при холангите она поднималась до 10^6 – 10^7 ККО/мл. После ЭПСТ в любой из групп микробная обсемененность не превышала 3×10^4 ККО/мл.

Обсуждение

Оригинальность и научная новизна исследования состоят в том, что прослежена динамика физико-химических параметров желчи на высоте острого холангита и через трое суток после эндоскопической декомпрессии желчевыводящих путей. В отличие от исследований, проводимых другими авторами [1, 2, 3, 4, 8, 9], где главенствующие роли в развитии холангита принадлежат только обструкции протоковой системы, повышению внутрипротокового давления и инфекционному фактору, нами впервые определена значимая роль желчным кислотам. Впервые высказывается гипотеза о том, что уменьшенная концентрация желчных кислот в желчи вызывает последующую цепочку запуска холангита. При механической желтухе без холангита концентрация желчных кислот в желчи увеличивается, а при присоединении воспаления (холангит) уменьшается. Поэтому именно при холангите создаются условия для седиментации и образования сладжа. А это очень значимый фактор для вязкости желчи и внутрипротокового давления.

Запуск манифестации острого воспаления

в желчевыводящих путях при холедохолитиазе наверняка многофакторный процесс и зависит от ряда случайных событий (ущемление камня, выпадение сладжа, папиллоспазм и др.). Данные наших исследований позволяют предложить гипотезу одного из таких сценариев, когда запуск острого холангита происходит вследствие значительного уменьшения концентрации первичных желчных кислот в желчи.

Возможен вариант, когда конкремент в силу хаотического движения в протоке ущемился в узком месте (стриктура, папиллоспазм). При полном блоке в холедохе образуется замкнутая полость. Инфицирования желчи еще нет, но оно неизбежно произойдет. Случится это спустя какое-то время, так как ретроградно контаминация микробов тоже затруднена. Это основная группа пациентов I. У пациентов с острым ущемлением конкремента яркая клиника, которая не позволяет медлить с лечением. ЭПСТ полностью прерывает эту патологическую цепочку. Но если не произвести срочную декомпрессию протоковой системы — разовьется холангит.

При блоке в следствие «вмуровывания» конкремента в сладж непроходимость в антеградном направлении возникает также остро, но при этом не нарушается ретроградная контаминация микроорганизмов. Поэтому процесс острого воспаления начнется сразу после выпадения сладжа (основная группа пациентов II).

Полученные данные о динамике концентрации первичных желчных кислот в желчи свидетельствуют о том, что при обтурации желчевыводящих путей возникает существенное накопление холевой и хенодезоксихолевой кислот, которое вследствие цитотоксического действия может привести к повреждению эпителия желчных протоков с возникновением химического холангита. Затем наступающая воспалительная реакция с фазой экссудации приводит к снижению концентрации желчных кислот в желчи, а соответственно, ослабляет защиту билиарного дерева от инфекции. Кроме этого, с началом воспаления в протоках прогрессирует воспалительный ответ в паренхиме печени, что значительно ухудшает биохимическую деятельность гепатоцитов, в том числе и нарушает синтез первичных желчных кислот.

При устранении обтурации желчевыводящих путей у пациентов с механической желтухой без проявлений острого холангита уже на 3-и сутки декомпрессии концентрация гидрофобных желчных кислот практически достигает показателей нормы. В то же время, при наличии проявлений острого холангита, сниженная концентрация гидрофобных желчных кислот хотя и повышается, но остается пониженной

по сравнению с контрольной группой.

У пациентов с острым холангитом исходное внутрипротоковое давление достоверно выше, чем у пациентов с механической желтухой без проявлений холангита. Развитие острого воспаления за счет процессов экссудации обуславливает повышение внутрипротокового давления до уровней, более 300 мм водного столба. На этом фоне антимикробные свойства желчи исчезают и происходит генерализация инфекции. Процесс приобретает гнойный характер, развивается гнойный холангит с признаками сепсиса.

Анализируя поведение показателей холевой и дезоксихолевой кислот в желчи холедоха исследуемых групп пациентов, обоснованно предположить, что в подавляющем числе случаев холангита провал концентрации желчных кислот произошел первично. Это могло быть пищевое отравление и как результат — интестинальная недостаточность, острый гастроэнтерит или другое состояние, при котором нарушается синтез первичных желчных кислот в гепатоците или вызывается разрыв круга циркуляции желчных кислот (печень — холедох — кишечник — воротная вена — печень). При ретроспективном исследовании у трети больных с развитой клиникой холангита отмечены признаки перенесенных накануне приступа гастроэнтерита или пищевого отравления.

Но вот снижение концентрации желчных кислот произошло, что дальше? Канальцевая мембрана гепатоцитов в холангиолы секретует нерастворимый в воде холестерин в виде однослойных фосфолипидных пузырьков. Далее в холангиолах холестерин при наличии достаточного количества желчных кислот входит в состав мицелл. Причем на 1 моль холестерина тратится 6 моль желчных кислот и 3 моль лецитина. При высоком индексе насыщения холестерином мицеллы перестают быть термодинамически стабильными и снова превращаются в крупные агрегаты — холестерин-фосфолипидные пузырьки. Желчь является коллоидным раствором — гетерогенной, термодинамически неустойчивой системой, в которой при недостатке ионов-стабилизаторов ее компоненты легко и необратимо выпадают в осадок (процесс седиментации). Уменьшению ионов-стабилизаторов также способствует смещение кислотно-щелочного баланса желчи в кислую сторону, что является ещё одним дестабилизирующим фактором в среде желчи. Воспаление сдвигает pH в кислую сторону, добавляет в раствор положительные ионы, что еще более ускоряет выпадение осадка. В результате укрупнения и разрушения мицелл появляются хлопья, а потом и сладж, вязкость

желчи лавинообразно растет. При быстром выпадении осадка камни, которые свободно плавают в протоке, “вмуровываются” в сладж в местах физиологического или патологического сужения. Проток мгновенно становится непроходимым для желчи, но сохраняет проходимость в ретроградном направлении для микроорганизмов. Возникает замкнутая полость, местное снижение иммунной защиты, прогрессирование гнойной инфекции.

Заключение

Падение концентрации желчных кислот в желчи играет важную, а возможно, и решающую роль в пусковом механизме холангита. Обязательным условием возникновения и манифестации холангита является быстрый частичный или ремиттирующий блок желчевыводящих протоков на любом уровне. После эндоскопической декомпрессии билиарной системы в течение 3 суток микробная загрязненность уменьшается в 1000 раз и более. Это позволяет считать ЭПСТ «золотым стандартом» лечения калькулезного холангита.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева Национальной академии медицинских наук Украины. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Института общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе ГГ. Холедохолитиаз, холангит и билиарный сепсис: где граница? *Анналы Хирург Гепатологии*. 2013;18(1):54-58. http://vidar.ru/_getfile.asp?fid=ASH_2013_1_54
2. Ахаладзе ГГ. Патогенетические аспекты гнойного холангита, почему нет системной воспалительной реакции при механической желтухе. *Анналы Хирург Гепатологии*. 2009;14(2):9-15. http://vidar.ru/_getfile.asp?fid=ASH_2009_2_9

3. Дацинко БМ, Тамм ТИ, Борисенко ВБ, Крамаренко КА. Коррекция печеночной дисфункции у больных при обтурационной желтухе. *Клінічна Хірургія*. 2013;(4):9-12. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2013_4_4
4. Дацинко БМ, Борисенко ВБ. Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая взаимосвязь и принципы. *Новости Хирургии*. 2013 Окт-Нояб;21(5):31-39. doi: 10.18484/2305-0047.2013.5.31
5. Zimmer V, Lammert F. Acute bacterial cholangitis. *Viszeralmedizin*. 2015 Jun; 31(3):166-72. Published online 2015 Jun 11. doi: 10.1159/000430965
6. Tohda G, Ohtani M, Dochin M. Efficacy and safety of emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 7;22(37):8382-88. doi: 10.3748/wjg.v22.i37.8382
7. Ahmed M. Acute cholangitis—an update. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2018 Feb 15;9(1):1-7. doi: 10.4291/wjgp.v9.i1.1
8. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, Stallmach A, Bruns T. Correction: risk factors for multi-drug resistant pathogens and failure of empiric first-line therapy in acute cholangitis. *PLoS One*. 2017 Feb 13;12(2):e0172373. doi: 10.1371/journal.pone.0172373. eCollection 2017.
9. Ray S, Sanyal S, Das K, Ghosh R, Das S, Khamrui S, Sarkar A, Chattopadhyay G. Outcome of surgery for recurrent pyogenic cholangitis: a single center experience. *HPB (Oxford)*. 2016 Oct;18(10):821-26. doi: 10.1016/j.hpb.2016.06.001
10. Schwed AC, Boggs MM, Pham XD, Watanabe DM, Bermudez MC, Kaji AH, Kim DY, Plurad DS, Saltzman DJ, de Virgilio C. Association of Admission Laboratory Values and the Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Clinical Outcomes in Acute Cholangitis. *JAMA Surg*. 2016 Nov 1;151(11):1039-45. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2329
11. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):G1-G6. doi: 10.1152/ajpgi.00028.2017
12. Baiocchi L, Zhou T, Liangpunsakul S, Lenci I, Santopaolo F, Meng F, Kennedy L, Glaser S, Francis H, Alpini G. Dual role of bile acids on the biliary epithelium: friend or foe? *Int J MolSci*. 2019 Apr 16;20(8). pii: E1869. doi: 10.3390/ijms20081869
13. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Windsor JA, Mayumi T, Yoshida M, Miura F, Higuchi R, Gabata T, Hata J, Gomi H, Dervenis C, Lau WY, Belli G, Kim MH, Hilvano SC, Yamashita Y. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jan;20(1):8-23. doi: 10.1007/s00534-012-0564-0
14. Sun Z, Zhu Y, Zhu B, Xu G, Zhang N. Controversy and progress for treatment of acute cholangitis after Tokyo Guidelines (TG13). *Biosci Trends*. 2016 Feb;10(1):22-26. doi: 10.5582/bst.2016.01033
15. Mohammad Alizadeh AH. Cholangitis: diagnosis, treatment and prognosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Dec 28;5(4):404-13. doi: 10.14218/JCTH.2017.00028
1. Akhaladze GG. Choledocholithiasis. cholangitis and biliary sepsis: in what lies the difference? *Annaly Khirurg Gepatologii*. 2013;18(1):54-58. http://vidar.ru/_getfile.asp?fid=ASH_2013_1_54. (In Russ.)
2. Akhaladze GG. Pathophysiological aspects of purulent cholangitis, or why does not appear systemic inflammatory response syndrome in obstructive jaundice? *Annaly Khirurg Gepatologii*. 2009;14(2):9-15. http://vidar.ru/_getfile.asp?fid=ASH_2009_2_9 (In Russ.)
3. Datsenko BM, Tamm TI, Borysenko VB, Kramarenko KA. Hepatic dysfunction correction in patients, suffering obturation jaundice. *Klinichna Khirurgia*. 2013;(4):9-12. http://nbuv.gov.ua/UJRN/KIKh_2013_4_4. (In Russ.)
4. Datsenko BM, Borysenko VB. Mechanical jaundice, acute cholangitis, biliary sepsis: pathogenic relationship and principles of differential diagnostics. *Novosti Khirurgii*. 2013 Sep-Oct;21(5):31-39. doi: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2013.5.31> (In Russ.)
5. Zimmer V, Lammert F. Acute bacterial cholangitis. *Viszeralmedizin*. 2015 Jun; 31(3):166-72. Published online 2015 Jun 11. doi: 10.1159/000430965
6. Tohda G, Ohtani M, Dochin M. Efficacy and safety of emergency endoscopic retrograde cholangiopancreatography for acute cholangitis in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016 Oct 7;22(37):8382-88. doi: 10.3748/wjg.v22.i37.8382
7. Ahmed M. Acute cholangitis—an update. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2018 Feb 15;9(1):1-7. doi: 10.4291/wjgp.v9.i1.1
8. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, Stallmach A, Bruns T. Correction: risk factors of multi-drug resistant pathogens and failure of empiric first-line therapy in acute cholangitis. *PLoS One*. 2017 Feb 13;12(2):e0172373. doi: 10.1371/journal.pone.0172373. eCollection 2017.
9. Ray S, Sanyal S, Das K, Ghosh R, Das S, Khamrui S, Sarkar A, Chattopadhyay G. Outcome of surgery for recurrent pyogenic cholangitis: a single center experience. *HPB (Oxford)*. 2016 Oct;18(10):821-26. doi: 10.1016/j.hpb.2016.06.001
10. Schwed AC, Boggs MM, Pham XD, Watanabe DM, Bermudez MC, Kaji AH, Kim DY, Plurad DS, Saltzman DJ, de Virgilio C. Association of Admission Laboratory Values and the Timing of Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography With Clinical Outcomes in Acute Cholangitis. *JAMA Surg*. 2016 Nov 1;151(11):1039-45. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2329
11. Pataia V, Dixon PH, Williamson C. Pregnancy and bile acid disorders. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):G1-G6. doi: 10.1152/ajpgi.00028.2017
12. Baiocchi L, Zhou T, Liangpunsakul S, Lenci I, Santopaolo F, Meng F, Kennedy L, Glaser S, Francis H, Alpini G. Dual role of bile acids on the biliary epithelium: friend or foe? *Int J MolSci*. 2019 Apr 16;20(8). pii: E1869. doi: 10.3390/ijms20081869
13. Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, Büchler MW, Windsor JA, Mayumi T, Yoshida M, Miura F, Higuchi R, Gabata T, Hata J, Gomi H, Dervenis C, Lau WY, Belli G, Kim MH, Hilvano SC, Yamashita Y. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jan;20(1):8-23. doi: 10.1007/s00534-012-0564-0
14. Sun Z, Zhu Y, Zhu B, Xu G, Zhang N. Controversy and progress for treatment of acute cholangitis after Tokyo Guidelines (TG13). *Biosci Trends*. 2016 Feb;10(1):22-26. doi: 10.5582/bst.2016.01033

REFERENCES

1. Akhaladze GG. Choledocholithiasis. cholangitis

Feb;10(1):22-26. doi: 10.5582/bst.2016.01033
15. Mohammad Alizadeh AH. Cholangitis: diagnosis,

Адрес для корреспонденции

61103, Украина, г. Харьков,
въезд Балакирева, 1,
Институт общей и неотложной
хирургии им. В.Т. Зайцева Национальной
академии медицинских наук Украины,
отдел хирургии печени и жёлчевыводящих путей,
тел.: +380 57349-41-20,
e-mail: andrey.aleksandrovich@googlemail.com,
Неклюдов Андрей Александрович

Сведения об авторах

Бойко Валерий Владимирович, д.м.н., профессор,
член-корреспондент Национальной академии
медицинских наук Украины, директор Института
общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева
Национальной академии медицинских наук Укра-
ины, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0003-4771-9699>
Малоштан Александр Васильевич, д.м.н., главный
научный сотрудник, Институт общей и неотложной-
хирургии им. В. Т. Зайцева Национальной академии
медицинских наук Украины, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0001-5205-8480>
Смачило Ростислав Михайлович, д.м.н., профессор,
заведующий отделом хирургии печени и жёлчевы-
водящих путей, Институт общей и неотложнойхи-
рургии им. В. Т. Зайцева Национальной академии
медицинских наук Украины, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0003-1237-0255>
Неклюдов Андрей Александрович, к.м.н., научный
сотрудник, Институт общей и неотложной хирур-
гии им. В. Т. Зайцева Национальной академии
медицинских наук Украины, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0001-5567-2419>
Тищенко Александр Михайлович, д.м.н., профес-
сор, главный научный сотрудник, Институт общей
и неотложнойхирургии им. В. Т. Зайцева Наци-
ональной академии медицинских наук Украины,
г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0002-9151-778X>
Вовк Валерий Анатольевич, д.м.н., врач-хирург
хирургического отделения, Областная клиническая
больница, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0003-0888-1837>
Клёсова Мария Александровна, к.м.н., научный
сотрудник, Институт общей и неотложной хирур-
гии им. В. Т. Зайцева Национальной академии
медицинских наук Украины, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0001-6048-4084>
Волченко Олег Владимирович, младший научный
сотрудник, Институт общей и неотложной хирур-
гии им. В. Т. Зайцева Национальной академии
медицинских наук Украины, г. Харьков, Украина.
<https://orcid.org/0000-0001-7818-2359>

Информация о статье

Поступила 28 января 2020 г.
Принята в печать 8 февраля 2021 г.
Доступна на сайте 1 марта 2021 г.

treatment and prognosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2017
Dec 28;5(4):404-13. doi: 10.14218/JCTH.2017.00028

Address for correspondence

61103, Ukraine, Kharkov,
Balakirev Str., 1
V. T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery
of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine, the Department
of the Liver and Bile Ducts Surgery,
tel. +380 57349-41-20,
e-mail: andrey.aleksandrovich@googlemail.com
Nekliudov Andrey A.

Information about the authors

Boyko Valeriy V., MD, Professor, Corresponding
Member of the National Academy of Medical Sciences
of Ukraine, Director of V. T. Zaytsev Institute of
General and Urgent Surgery of National Academy of
Medical Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0003-4771-9699>
Maloshtan Aleksandr V., MD, Chief Researcher,
V. T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Kharkov, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0001-5205-8480>
Smachylo Rostyslav M., MD, Professor, Head of
the Department of the Liver and Bile Ducts Surgery,
V. T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Kharkov, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0003-1237-0255>
Nekliudov Andrey A., PhD, Researcher, V. T. Zaytsev
Institute of General and Urgent Surgery of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov,
Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0001-5567-2419>
Tishchenko Alexand M., MD, Professor, Chief
Researcher, V. T. Zaytsev Institute of General and
Urgent Surgery of National Academy of Medical
Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0002-9151-778X>
Vovk Valerii A., MD, Surgeon, Regional Clinical
Hospital, Kharkov, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0003-0888-1837>
Klosova Maria A., PhD, Researcher, V. T. Zaytsev
Institute of General and Urgent Surgery of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov,
Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0001-6048-4084>
Volchenko Oleg V., Junior Researcher, V. T. Zaytsev
Institute of General and Urgent Surgery of National
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov,
Ukraine.
<https://orcid.org/0000-0001-7818-2359>

Article history

Arrived: 28 January 2020
Accepted for publication: 8 February 2021
Available online: 1 March 2021