

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О.
Шалімова АМНУ»

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О.
Шалімова АМНУ»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Волченко Олега Володимировича

УДК: 616.361-002.1]:[616.361+616.341]–089.86

ДИСЕРТАЦІЯ

Лікування хворих на гострий холангіт з використанням мініінвазивних
хірургічних втручань
зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія»

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

О. В. Волченко

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник: Бойко Валерій Володимирович, академік НАМН
України, доктор медичних наук, професор, завідувач
кафедри хірургії № 1

м. Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Волченко О. В. Лікування хворих на гострий холангіт з використанням мініінвазивних хірургічних втручань. – Кваліфікаційна робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Хірургія». 14.01.03 – хірургія. – ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ», Харків.

Гострий холангіт (ГХ) – одне із найбільш важких та життю загрожуючих ускладнень доброякісних захворювань жовчних шляхів, основною з яких є жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ).

Кожний десятий житель планети страждає ЖКХ, а холедохолітіаз (ХЗ), як її ускладнення, зустрічається у 20-30% випадків, стеноз термінального відділу холедоха (ТВХ) зустрічається у 3-40% хворих з ХЗ. Число хворих ЖКХ впродовж кожного десятиріччя зростає у 2 рази, що супроводжується збільшенням частоти її ускладнених форм. За даними різних авторів, ЖКХ ускладнюється механічною жовтяницею (МЖ) у 13-43% хворих, а частота розвитку ГХ при ХЗ становить 66,4-88,1%, який у даний час представляє собою самостійну проблему. Значною мірою це обумовлено збільшенням числа хворих з ускладненими формами ЖКХ, зниженням ефективності антибактеріальних препаратів в лікуванні гнійних захворювань, схильністю ГХ до генералізації з утворенням множинних абсцесів печінки, розвитком біліарного сепсису, поліорганної недостатності. Частота гнійних ускладнень запальних захворювань жовчних шляхів, не зважаючи на пильну увагу дослідників до цієї проблеми, залишається надзвичайно актуальною. Запальний процес даної локалізації характеризується не тільки місцевим гнійно-деструктивним процесом, але і системними розладами, що швидко призводять до важкої ендогенної інтоксикації та вираженої поліорганної дисфункції.

Вважається, що без хірургічної корекції ГХ призводить до смерті в 100% випадків. На думку більшості авторів, консервативне лікування ГХ у

хворих із МЖ шляхом системного введення протимікробних препаратів не дає бажаного ефекту внаслідок порушення поглинально-видільної функції гепатоцитів на тлі зниження мікроциркуляції в печінці, спричиненою тривалою жовчною гіпертензією. Тому останнім часом більшість хірургів розглядають консервативне лікування як підготовчий етап до термінової декомпресії жовчовивідних шляхів (ЖВШ) та обмежують її проведення в разі неефективності термінами не більше 12-24 годин. Проте, навіть при своєчасно виконаних хірургічних втручаннях післяопераційна летальність досягає 15-60% внаслідок не своєчасного встановлення діагнозу, перебування пацієнтів в непрофільних лікувальних установах, неефективного лікування, наявності супутніх захворювань, тяжкості стану хворих при надходженні в хірургічній стаціонар.

Деякі автори також зазначають, що в осіб похилого та старечого віку, що становлять основну питому вагу хворих, які страждають ускладненими формами ЖКХ, холецистектомія (ХЕ) у поєднанні з розкриттям просвіту гепатікохоледоха, призводить до зростання летальності в 3-4 рази. За даними ряду авторів, летальність після операцій з розкриттям холедоха у хворих після 60 років становить 15,1-20%, а у хворих до 60 років – 2-3%. У зв'язку з цим в останні роки широкого поширення набули методи, що дозволяють на етапі діагностики здійснювати первинні лікувальні заходи. До методів попередньої декомпресії ЖВШ відносяться: черезшкірна черезпечінкова холангіо- та холецистостомія, ендоскопічна папілофінктеротомія та назобіліарне дронування (НБД). Дані заходи дозволили у значної частини хворих після купіювання МЖ та ГХ виконувати щадні операції та в більшості випадків відмовитися від трансхоледохеальних та трансдуоденальних утручань, що дозволило знизити летальність у даній категорії хворих.

Впровадження в клінічну практику таких малоінвазійних втручань ЕРХПГ, ЕПСТ, НБД, ендоскопічної балонної папілодилатації (ЕПД), ендопротезування, методів лапароскопічної санації загальної жовчної

протоки та технології міні-доступу відкрило перед клініцистами великі можливості в діагностиці та лікуванні ускладнених форм ЖКХ. Малоінвазивні методи декомпресії жовчних протоків при гострому холангіті, є найбільш доцільними, оскільки супроводжуються меншою кількістю ускладнень і більш низькою летальністю.

Однак існують певні труднощі для широкого використання малоінвазивних методів, пов'язані з їх технічною складністю та наявністю численних протипоказань до їх використання. У той же час, немає єдиної думки з питання про час проведення радикальних хірургічних втручань після виконаних першим етапом мініінвазивних операцій, спрямованих на декомпресію та купіювання явищ МЖ та ГХ. Ці терміни варіюють від 2 до 30 діб і більше. Таким чином, визначення взаємозв'язку холангіту, як патоморфологічного процесу в ЖВШ, і різних форм септичних реакцій та питання комплексного лікування ГХ залишаються актуальними для сучасної медичної науки і вимагають подальшого дослідження.

Мета дослідження – поліпшення результатів лікування хворих на гострий холангіт та його ускладнення з використанням комплексного лікування, що передбачає застосування мініінвазивних втручань.

Задачі дослідження:

1. Визначити взаємозв'язок та відмінності між гострим холангітом та генералізованими формами біліарної інфекції.
2. Вивчити ефективність використання визначення рівня прокальцитонину крові для діагностики різних форм холангіту.
3. Вивчити сучасні дані про показання та протипоказання до застосування різних методів декомпресії жовчовивідних шляхів в комплексному лікуванні гострого холангіту.
4. Визначити основні чинники, що впливають на вибір методу декомпресії жовчовивідних шляхів.
5. Розробити методіку інтрахоледохеальних лікувальних маніпуляцій при різних способах зовнішнього дренивання жовчовивідних шляхів.

6. Дослідити морфологічні та ультраструктурні зміни в печінці у хворих на гострий холангіт та їх динаміку після усунення жовчної гіпертензії.

Об'єкт дослідження: гострий холангіт.

Предмет дослідження: 125 хворих із гострим холангітом, розподілені на основну групу та групу порівняння, які проходили лікування на клінічних базах ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у період з 2020-2023 рр.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (біохімічні, імунологічні), інструментальні, бактеріологічні, морфологічні, статистичні.

Вивчено взаємозв'язок між проведеними трансхоледохоальними втручаннями, застосовуваними способами ендобіліарної санації та наявними запальними змінами жовчного міхура із безпосередніми результатами лікування даної категорії хворих.

Визначено, що рівень вмісту прокальцитоніну є контрольною величиною для диференціальної діагностики гострого холангіту, біліарного сепсису та важкого біліарного сепсису, а саме: гострий холангіт – від 0,2 до 1,3 нг/мл, біліарний сепсис – від 1,3 до 5,9 нг/мл, важкий біліарний сепсис – понад 5,9 нг/мл.

У хворих на гострий холангіт встановлена синхронність змін рівнів ФНПа, ІЛ-1, С4-компонента комплементу, АГП, МДА на 3 та 7 добу, ІЛ-6 на 7 добу після проведення декомпресії жовчних шляхів на системному та місцевому рівнях, що корелюють з клініко-лабораторними змінами. Концентрації ІЛ-4, ІgА та С3 - компонента комплементу у жовчі хворих на гнійний холангіт до 7 доби після декомпресії жовчних шляхів корелюють із зміною клініко-лабораторної симптоматики захворювання.

Визначено, що вибір хірургічної тактики у хворих гострим холангітом, повинен будуватися індивідуально, з урахуванням віку пацієнтів та наявністю супутньої патології. Використання малоінвазивних ендоскопічних втручань у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт дозволяє зменшити число холедохотомій.

Проведені дослідження показали, що при ендобіліарному введенні гіпохлориту натрію знижується в'язкість жовчі, що сприяє покращення її пасажу по біліарному тракту, а також швидшого нормалізації жовчоутворюючої функції печінки. Запропонований метод ендобіліарного введення гіпохлориту натрію у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт відрізняється простотою застосування, доступністю та дозволяє покращити результати лікування даної категорії пацієнтів.

Застосування у комплексному лікуванні гострого холангіту локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії покращує перебіг післяопераційного періоду, зменшуючи виразність лихоманки, лейкоцитозу, анемії. Частота післяопераційних ускладнень зменшується на 43,7%, у тому числі гнійно-септичних на 15,9%.

Таким чином ефективність роботи:

-Медична: У результаті проведеного дослідження доведена ефективність методик інтрахоледохеальних лікувальних маніпуляцій при різних способах зовнішнього дренивання жовчовивідних шляхів, досліджено морфологічні та ультраструктурні зміни в печінці у хворих на гострий холангіт та їх динаміку після усунення жовчної гіпертензії.

-Соціальна: проведене дослідження дозволяє знизити річну смертність від гострого холангіту, вдосконалює хірургічне лікування цієї категорії хворих, зменшує кількість післяопераційних ускладнень, що призводить до підвищення якості життя пацієнтів.

-Економічна: економічна ефективність дослідження полягає у скороченні фінансових витрат на лікувальні заходи у хворих із гострим холангітом шляхом підвищення ефективності лікування, а також у зменшенні кількості ліжко-днів перебування на стаціонарному лікуванні.

Можлива область застосування: хірургічні відділення, у котрих на лікуванні знаходяться пацієнти із гострим холангітом.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ» за

темою «Вивчення механізмів перебігу холангіту при накладених білідигестивних анастомозах», № державної реєстрації 0120U104590.

Ключові слова: гострий холангіт, мініінвазивні хірургічні втручання, жовчнокам'яна хвороба, механічна жовтяниця, жовчовивідні шляхи, ЕРХПГ, жовчна гіпертензія, сепсис, антимікробна терапія, панкреатит.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Тищенко О. М. Холангіт як системний прояв гострої біліарної інфекції. / О. М. Тищенко, О. В. Малоштан, Р. М. Смачило, А. О. Неклюдов, М. О. Кльосова, **О. В. Волченко** та ін. // Міжнародний медичний журнал. – 2020. – № 2. – С. 43-47. *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
2. Малоштан О. В. Патоморфологічні зміни внутрішньопечінкових жовчних проток та холедоха у хворих на гострий та хронічний холангіт. / О. В. Малоштан, Р. М. Смачило, А. О. Неклюдов, О. М. Тищенко, М. О. Кльосова, **О. В. Волченко** // Харківська хірургічна школа. – 2020. – № 1 (100). – С. 72-75. *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
3. Maloshtan O. V. Bacterial aspects of clinical current of choledocholithiasis. / O. V. Maloshtan, R. M. Smachilo, A. O. Nekludov, M. O. Klyosova, **O. V. Volchenko**, et al. //European surgery. – 61 Annual Meeting of the Austrian Society of Surgery Schnittmengen. – 2020, June. – P. 19-21. *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).*
4. Бойко В. В. Патогенетична класифікація холангіту. / В. В. Бойко, Р. М. Смачило, О. В. Малоштан, А. О. Неклюдов, М. О. Кльосова, М. С. Черняєв, В. Ф. Омельченко, **О. В. Волченко**, Д. С. Козлов. // Харківська хірургічна школа. – 2023. – № 1-2 (118-119). – С. 6-10.

DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.1-2.2023.01>

(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення статті).

5. Бойко В. В. Изменение физико-химических свойств желчи в процессе возникновения и манифестации холангита. Острый холангит: возможные механизмы запуска. / В. В. Бойко, А. В. Малоштан, Р. М. Смачило, А. А. Неклюдов, А. М. Тищенко, В. А. Вовк, М. А. Клесова, **О. В. Волченко** // Новости хирургии. - Т.29. - №1 - 2021 - с. 20-27. doi: 10.18484/2305-0047.2021.1.28

Наукові праці, які додатково відображають результати дисертації:

1. Бойко В. В., Малоштан О. В., Неклюдов А. О., Тищенко О. М., Смачило Р. М., Кльосова М. О., **Волченко О. В.** Спосіб вибору тактики лікування жовчної гіпертензії. Патент України на корисну модель № 144271 У. Заявл. 25.11.2019. Опубл. 26.09.2020. Бюл. № 18. *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення патенту на корисну модель).*

2. Смачило Р. М., Малоштан О. В., Неклюдов А. О., Тищенко О. М., Кльосова М. О., **Волченко О. В.**, Лаврентьєва О. Ю. Спосіб прогнозування і запобігання непрохідності білідигестивного анастомозу в умовах хронічного холангіту. Патент України на корисну модель № у 2021 01751. Заявл. 05.04 2021. Опубл. 20.07.2021. *(Здобувач здійснив набір та обстеження хворих, провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, оформлення патенту на корисну модель).*

ANNOTATION

Volchenko O. V. Treatment of patients with acute cholangitis using minimally invasive surgical interventions. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 14.01.03 «Surgery» (222 Medicine). – State Institution "Institute of General and Emergency Surgery named after V.T. Zaitsev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv.

Acute cholangitis is one of the most severe and life-threatening complications of benign diseases of the biliary tract, the main of which is gallstone disease.

Every tenth inhabitant of the planet suffers from gallstone disease, and choledocholithiasis, as its complication, occurs in 20-30% of cases, stenosis of the terminal part of the choledochus occurs in 3-40% of patients with choledocholithiasis. The number of patients with gallstone disease increases by 2 times during each decade, which is accompanied by an increase in the frequency of its complicated forms. According to various authors, gallstone disease is complicated by mechanical jaundice in 13-43% of patients, and the frequency of acute cholangitis in choledocholithiasis is 66.4-88.1%, which currently represents an independent problem. To a large extent, this is due to an increase in the number of patients with complicated forms of gallstone disease, a decrease in the effectiveness of antibacterial drugs in the treatment of purulent diseases, the tendency of acute cholangitis to generalize with the formation of multiple liver abscesses, the development of biliary sepsis, multiple organ failure. The frequency of purulent complications of inflammatory diseases of the biliary tract, despite the close attention of researchers to this problem, remains extremely relevant. The inflammatory process of this localization is characterized not only by a local purulent-destructive process, but also by systemic disorders that quickly lead to severe endogenous intoxication and severe multiorgan dysfunction.

It is believed that without surgical correction, acute cholangitis leads to

death in 100% of cases. According to the majority of authors, conservative treatment of acute cholangitis in patients with mechanical jaundice by systemic administration of antimicrobial drugs does not give the desired effect due to impaired absorptive-excretory function of hepatocytes against the background of decreased microcirculation in the liver caused by long-term biliary hypertension. Therefore, recently, most surgeons consider conservative treatment as a preparatory stage for urgent decompression of the biliary tract and limit its implementation in the event of inefficiency to no more than 12-24 hours. However, even with timely performed surgical interventions, the postoperative mortality rate reaches 15-60% due to untimely establishment of the diagnosis, the stay of patients in non-specialized medical institutions, ineffective treatment, the presence of concomitant diseases, the severity of the condition of the patients upon admission to the surgical hospital.

Some authors also note that in the elderly and senile, who make up the main specific weight of patients suffering from complicated forms of gallstone disease, cholecystectomy in combination with the opening of the hepatic choledochal lumen leads to a 3-4 times increase in mortality. According to the data of a number of authors, the mortality after operations with the opening of the choledochal in patients after 60 years is 15.1-20%, and in patients under 60 years – 2-3%. In this regard, in recent years, methods have become widespread, allowing to carry out primary treatment measures at the stage of diagnosis. Methods of preliminary decompression of the biliary tract include: percutaneous transhepatic cholangio- and cholecystostomy, endoscopic papillosphincterotomy and nasobiliary drainage. These measures allowed a large part of patients to perform gentle operations after the treatment of mechanical jaundice and acute cholangitis and in most cases to abandon transcholedocheal and transduodenal interventions, which made it possible to reduce mortality in this category of patients.

The introduction into clinical practice of such minimally invasive interventions as endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic papillosphincterotomy, nasobiliary drainage, endoscopic balloon papillodilatation,

endoprosthesis, methods of laparoscopic rehabilitation of the common bile duct and mini-access technology have opened up great opportunities for clinicians in the diagnosis and treatment of complicated forms of gallstones diseases. Minimally invasive methods of decompression of the bile ducts in acute cholangitis are the most appropriate, as they are accompanied by fewer complications and lower mortality.

However, there are certain difficulties for the widespread use of minimally invasive methods, related to their technical complexity and the presence of numerous contraindications to their use. At the same time, there is no consensus on the timing of radical surgical interventions after the first stage of minimally invasive operations aimed at decompression and relief of mechanical jaundice and acute cholangitis. These terms vary from 2 to 30 days or more. Thus, determining the relationship between cholangitis as a pathomorphological process in the biliary tract and various forms of septic reactions and the issue of complex treatment of acute cholangitis remain relevant for modern medical science and require further research.

The aim of the study is to improve the results of treatment of patients with acute cholangitis and its complications using complex treatment that involves the use of minimally invasive interventions.

Tasks of the study:

1. To determine the relationship and differences between acute cholangitis and generalized forms of biliary infection.
2. To study the effectiveness of using blood procalcitonin level determination for the diagnosis of various forms of cholangitis.
3. To study modern data on indications and contraindications for the use of various methods of biliary tract decompression in the complex treatment of acute cholangitis.
4. To determine the main factors affecting the choice of the method of decompression of the biliary tract.

5. To develop a method of intracholedocheal therapeutic manipulations with different methods of external drainage of the biliary tract.
6. To study the morphological and ultrastructural changes in the liver in patients with acute cholangitis and their dynamics after elimination of biliary hypertension.

Object of the study – acute cholangitis.

Subject of the study: 125 patients with acute cholangitis, divided into the main group and the comparison group, who were treated at the clinical bases of the State Institution "Institute of General and Emergency Surgery named after V.T. Zaitsev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in the period from 2020-2023.

Research methods: clinical, laboratory (biochemical, immunological), instrumental, bacteriological, morphological, statistical.

The relationship between the performed transcholedocheal interventions, the applied methods of endobiliary sanitation and the existing inflammatory changes of the gallbladder with the immediate results of the treatment of this category of patients was studied.

It was determined that the level of procalcitonin is a control value for the differential diagnosis of acute cholangitis, biliary sepsis and severe biliary sepsis, namely: acute cholangitis - from 0.2 to 1.3 ng/ml, biliary sepsis - from 1.3 to 5, 9 ng/ml, severe biliary sepsis – more than 5.9 ng/ml.

In patients with acute cholangitis, the synchrony of changes in the levels of TNF α , IL-1, C4-component of complement, AGP, MDA on the 3rd and 7th day, IL-6 on the 7th day after decompression of the biliary tract at the systemic and local levels was established, which correlates with clinical - laboratory changes. Concentrations of IL-4, IgA and C3 - a component of complement in the bile of patients with purulent cholangitis up to 7 days after biliary tract decompression correlate with changes in the clinical and laboratory symptoms of the disease.

It was determined that the choice of surgical tactics in patients with acute cholangitis should be made individually, taking into account the age of the patients and the presence of concomitant pathology. The use of minimally invasive

endoscopic interventions in the complex treatment of patients with acute cholangitis allows to reduce the number of choledochotomies.

Conducted studies have shown that with endobiliary administration of sodium hypochlorite, the viscosity of bile decreases, which contributes to the improvement of its passage through the biliary tract, as well as faster normalization of the bile-forming function of the liver. The proposed method of endobiliary administration of sodium hypochlorite in the complex treatment of patients with acute cholangitis is characterized by ease of use, availability and allows improving the results of treatment in this category of patients.

The use of local continuous intra-arterial antimicrobial therapy in the complex treatment of acute cholangitis improves the course of the postoperative period, reducing the severity of fever, leukocytosis, and anemia. The frequency of postoperative complications decreases by 43.7%, including purulent-septic complications by 15.9%.

Thus, the efficiency of work:

-Medical: As a result of the conducted study, the effectiveness of the methods of intracholedocheal therapeutic manipulations in various methods of external drainage of the biliary tract was proven, morphological and ultrastructural changes in the liver in patients with acute cholangitis and their dynamics after elimination of biliary hypertension were investigated.

-Social: the conducted research allows to reduce the annual mortality from acute cholangitis, improves the surgical treatment of this category of patients, reduces the number of postoperative complications, which leads to an increase in the quality of life of patients.

-Economic: the economic effectiveness of the study consists in reducing financial costs for medical measures in patients with acute cholangitis by increasing the effectiveness of treatment, as well as in reducing the number of bed-days of inpatient treatment.

Possible field of application: surgical departments, in which patients with acute cholangitis are treated.

The dissertation is a fragment of the research work of the state institution "Institute of General and Emergency Surgery named after V.T. Zaitsev of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" on the topic "Study of the mechanisms of the course of cholangitis with superimposed biliodigestive anastomoses", state registration number 0120U104590.

Key words: acute cholangitis, minimally invasive surgical interventions, gallstone disease, mechanical jaundice, biliary tract, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, biliary hypertension, sepsis, antimicrobial therapy.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	17
Вступ	19
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	25
1.1 Питання етіології, патогенезу та класифікації гострого холангіту	25
1.2 Діагностична тактика при гострому холангіті	34
1.3 Механізмах протиінфекційного захисту гепатобіліарного тракту	40
1.4 Системна антибактеріальна терапія гострого холангіту	43
1.5 Малоінвазійні інструментальні втручання спрямовані на декомпресію жовчних протоків	46
Розділ 2. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ: МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	54
2.1. Загальна характеристика груп хворих	54
2.2. Методи клініко-лабораторного та інструментального дослідження	56
2.3. Статистична обробка даних	62
Розділ 3. ЛАБОРАТОРНІ ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ ГОСТРОГО ХОЛАНГІТУ, ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ	64
3.1. Діагностичні критерії тяжкості стану хворих на гострий холангіт	64
3.2. Диференційна діагностика за визначенням рівня прокальцитоніну крові у хворих досліджуваних груп	67
3.3. Протокол лікувальної тактики хворих на гострий холангіт	72
Розділ 4. ІМУННІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ХОЛАНГІТОМ	76
4.1. Аналіз імунологічних та антиоксидантних порушень у хворих на гострий холангіт	76

4.2. Динаміка основних маркерів запалення при оцінці ефективності лікування та визначення термінів тривалості декомпресії жовчних шляхів при гострому холангіті	83
Розділ 5. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ХОЛАНГІТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РІЗНИХ ВИДІВ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧОВИВОДНИХ ШЛЯХІВ	86
5.1. Традиційні хірургічні втручання як остаточний спосіб лікування гострого холангіту	86
5.2. Поєднане застосування традиційних та малоінвазивних ендоскопічних втручань у пацієнтів основної групи	88
5.3. Ізольоване застосування малоінвазивних ендоскопічних втручань	91
5.4. Санаційна перфузія біліарного тракту шляхом введенням гіпохлориту натрію у комплексному лікуванні гострого холангіту	92
Розділ 6. ЛОКАЛЬНА БЕЗПЕРЕРВНА ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА АНТИМІКРОБНА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ХОЛАНГІТУ	96
6.1. Вплив локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії протягом післяопераційного періоду у хворих з гострим холангітом	97
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	108
ВИСНОВКИ	111
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ	-	Артеріальний тиск
ГГХ	-	Гострий гнійний холангіт
ГХ	-	Гострий панкреатит
ДПК	-	Дванадцятипала кишка
ЕГДС	-	Ендоскопічна гастродуоденоскопія
ЕГХПГ	-	Ендоскопічна холангіопанкреатографія ретроградна
ЕКГ	-	Електрокардіографія
ЕПСТ	-	Ендоскопічна папілосфінктеротомія
ЖВШ	-	Жовчовивідні шляхи
ЖКХ	-	Жовчно-кам'яна хвороба
ІХС	-	Ішемічна хвороба серця
МСКТ	-	Мультиспіральна комп'ютерна томографія
МРТ	-	Магнітно-резонансна томографія
МРХПГ	-	Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія
НБД	-	Назобілярне дронування
ОЧП	-	Органи черевної порожнини
ПЗ	-	Підшлункова залоза
УЗД	-	Ультразвукова діагностика
ХЕ	-	Холецистектомія
ЧСС	-	Частота серцевих скорочень
APACHE II	-	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
CRP	-	C-reactive protein
ІЛ-6	-	Інтерлейкін-6

MODS	- Множинна дисфункція органів
PCT	- Procalcitonin
SIRS	- Системна запальна реакція
SOFA	- Sequential Organ Failure Assessment

ВСТУП

Актуальність. Гострий холангіт (ГХ) – одне із найбільш важких та життю загрожуючих ускладнень доброякісних захворювань жовчних шляхів, основною з яких є жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ).

Кожний десятий житель планети страждає ЖКХ, а холедохолітиаз (ХЗ), як її ускладнення, зустрічається у 20-30% випадків, стеноз термінального відділу холедоха (ТВХ) зустрічається у 3-40% хворих з ХЗ. Число хворих ЖКХ впродовж кожного десятиріччя зростає у 2 рази, що супроводжується збільшенням частоти її ускладнених форм. За даними різних авторів, ЖКХ ускладнюється механічною жовтяницею (МЖ) у 13-43% хворих, а частота розвитку ГХ при ХЗ становить 66,4-88,1%, який у даний час представляє собою самостійну проблему. Значною мірою це обумовлено збільшенням числа хворих з ускладненими формами ЖКХ, зниженням ефективності антибактеріальних препаратів в лікуванні гнійних захворювань, схильністю ГХ до генералізації з утворенням множинних абсцесів печінки, розвитком біліарного сепсису, поліорганної недостатності. Частота гнійних ускладнень запальних захворювань жовчних шляхів, не зважаючи на пильну увагу дослідників до цієї проблеми, залишається надзвичайно актуальною. Запальний процес даної локалізації характеризується не тільки місцевим гнійно-деструктивним процесом, але і системними розладами, що швидко призводять до важкої ендогенної інтоксикації та вираженої поліорганної дисфункції.

Вважається, що без хірургічної корекції ГХ призводить до смерті в 100% випадків. На думку більшості авторів, консервативне лікування ГХ у хворих із МЖ шляхом системного введення протимікробних препаратів не дає бажаного ефекту внаслідок порушення поглинально-видільної функції гепатоцитів на тлі зниження мікроциркуляції в печінці, спричиненою тривалою жовчною гіпертензією. Тому останнім часом більшість хірургів розглядають консервативне лікування як підготовчий етап до термінової декомпресії жовчовивідних шляхів (ЖВШ) та обмежують її проведення в разі

неефективності термінами не більше 12-24 годин. Проте, навіть при своєчасно виконаних хірургічних втручаннях післяопераційна летальність досягає 15-60% внаслідок не своєчасного встановлення діагнозу, перебування пацієнтів в непрофільних лікувальних установах, неефективного лікування, наявності супутніх захворювань, тяжкості стану хворих при надходженні в хірургічній стаціонар.

Деякі автори також зазначають, що в осіб похилого та старечого віку, що становлять основну питому вагу хворих, які страждають ускладненими формами ЖКХ, холецистектомія (ХЕ) у поєднанні з розкриттям просвіту гепатікохоледоха, призводить до зростання летальності в 3-4 рази. За даними ряду авторів, летальність після операцій з розкриттям холедоха у хворих після 60 років становить 15,1-20%, а у хворих до 60 років – 2-3%. У зв'язку з цим в останні роки широкого поширення набули методи, що дозволяють на етапі діагностики здійснювати первинні лікувальні заходи. До методів попередньої декомпресії ЖВШ відносяться: черезшкірна черезпечінкова холангіо- та холецистостомія, ендоскопічна папілофінктеротомія та назобіліарне дренивання (НБД). Дані заходи дозволили у значної частини хворих після купіювання МЖ та ГХ виконувати щадні операції та в більшості випадків відмовитися від трансхоледохеальних та трансдуоденальних утручань, що дозволило знизити летальність у даної категорії хворих.

Впровадження в клінічну практику таких малоінвазійних втручань ЕРХПГ, ЕПСТ, НБД, ендоскопічної балонної папілодилатації (ЕПД), ендопротезування, методів лапароскопічної санації загальної жовчної протоки та технології міні-доступу відкрило перед клініцистами великі можливості в діагностиці та лікуванні ускладнених форм ЖКХ. Малоінвазивні методи декомпресії жовчних протоків при гострому холангіті, є найбільш доцільними, оскільки супроводжуються меншою кількістю ускладнень і більш низькою летальністю.

Однак існують певні труднощі для широкого використання малоінвазивних методів, пов'язані з їх технічною складністю та наявністю численних протипоказань до їх використання. У той же час, немає єдиної думки з питання про час проведення радикальних хірургічних втручань після виконаних першим етапом мініінвазивних операцій, спрямованих на декомпресію та купіювання явищ МЖ та ГХ. Ці терміни варіюють від 2 до 30 діб і більше. Таким чином, визначення взаємозв'язку холангіту, як патоморфологічного процесу в ЖВШ, і різних форм септичних реакцій та питання комплексного лікування ГХ залишаються актуальними для сучасної медичної науки і вимагають подальшого дослідження.

Зв'язок роботи з науково-дослідними програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ» за темою «Вивчення механізмів перебігу холангіту при накладених білідигестивних анастомозах», № державної реєстрації 0120U104590.

Мета дослідження – поліпшення результатів лікування хворих на гострий холангіт та його ускладнення з використанням комплексного лікування, що передбачає застосування мініінвазивних втручань.

Задачі дослідження:

1. Визначити взаємозв'язок та відмінності між гострим холангітом та генералізованими формами біліарної інфекції.
2. Вивчити ефективність використання визначення рівня прокальцитонину крові для діагностики різних форм холангіту.
3. Вивчити сучасні дані про показання та протипоказання до застосування різних методів декомпресії жовчовивідних шляхів в комплексному лікуванні гострого холангіту.
4. Визначити основні чинники, що впливають на вибір методу декомпресії жовчовивідних шляхів.
5. Розробити методіку інтрахоледохеальних лікувальних маніпуляцій при різних способах зовнішнього дренивання жовчовивідних шляхів.

6. Дослідити морфологічні та ультраструктурні зміни в печінці у хворих на гострий холангіт та їх динаміку після усунення жовчної гіпертензії.

Об'єкт дослідження: гострий холангіт.

Предмет дослідження: 125 хворих із гострим холангітом, розподілені на основну групу та групу порівняння, які проходили лікування на клінічних базах ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у період з 2020-2023 рр.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні (біохімічні, імунологічні), інструментальні, бактеріологічні, морфологічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Визначено, що рівень вмісту прокальцитоніну є контрольною величиною для диференціальної діагностики гострого холангіту, біліарного сепсису та важкого біліарного сепсису, а саме: гострий холангіт – від 0,2 до 1,3 нг/мл, біліарний сепсис – від 1,3 до 5,9 нг/мл, важкий біліарний сепсис – понад 5,9 нг/мл.

У хворих на гострий холангіт встановлена синхронність змін рівнів ФНПа, ІЛ-1, С4-компонента комплементу, АГП, МДА на 3 та 7 добу, ІЛ-6 на 7 добу після проведення декомпресії жовчних шляхів на системному та місцевому рівнях, що корелюють з клініко-лабораторними змінами. Концентрації ІЛ-4, ІgА та С3 - компонента комплементу у жовчі хворих на гнійний холангіт до 7 доби після декомпресії жовчних шляхів корелюють із зміною клініко-лабораторної симптоматики захворювання.

Практичне значення отриманих результатів. Визначено, що вибір хірургічної тактики у хворих гострим холангітом, повинен будуватися індивідуально, з урахуванням віку пацієнтів та наявності супутньої патології. Використання малоінвазивних ендоскопічних втручань у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт дозволяє зменшити число холедохотомій.

Проведені дослідження показали, що при ендобіліарному введенні гіпохлориту натрію знижується в'язкість жовчі, що сприяє покращення її пасажу по біліарному тракці, а також швидшого нормалізації

жовчоутворюючої функції печінки. Запропонований метод ендобіліарного введення гіпохлориту натрію у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт відрізняється простотою застосування, доступністю та дозволяє покращити результати лікування даної категорії пацієнтів.

Доведено, що застосування у комплексному лікуванні гострого холангіту локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії покращує перебіг післяопераційного періоду, зменшуючи виразність лихоманки, лейкоцитозу, анемії. Частота післяопераційних ускладнень зменшується на 43,7%, у тому числі гнійно-септичних на 15,9%.

Розроблено та впроваджено до клінічної практики спосіб вибору тактики лікування жовчної гіпертензії, що дозволяє обирати тактику лікування в залежності від стану протокової системи, та спосіб прогнозування і запобігання непрохідності білідигестивного анастомозу в умовах хронічного холангіту.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації за результатами досліджень упроваджені й використовуються в лікувальній практиці ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ».

Особистий внесок автора. Дисертантом самостійно проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури за проблемою, інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи, набір клінічного матеріалу, формування груп хворих, статистична обробка отриманих даних із побудовою моделей оцінки тяжкості стану пацієнтів із використанням досліджуваних показників. Разом із науковим керівником – доктором медичних наук, професором В. В. Бойко, сформульовані мета та завдання дослідження, обговорені отримані результати. Самостійно виконано написання всіх розділів дисертації, формулювання висновків, їхнє відображення в періодичних виданнях та впровадження до клінічної практики.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на науково-практичних конференціях та

з'їздах: на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2020), на науково-практичній конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2020), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (м. Харків, 2021), на науково-практичній онлайн-конференції молодих вчених «Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії» (м. Харків, 2021).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 наукових праць, у тому числі: 4 статті у фахових наукових виданнях України та 1 – за кордоном; 1 стаття в журналі, що індексується у наукометричній базі Scopus. Отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг роботи. Дисертація викладена на 144 сторінках друкованого тексту та складається з анотацій (двома мовами), вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який налічує 225. Роботу ілюстровано 38 таблицями та 5 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Питання етіології, патогенезу та класифікації гострого холангіту

За останні десять років відзначається виражений ріст захворюваності на жовчнокам'яну хворобу і пухлинами гепатопанкреатодуоденальної зони [37, 54, 102]. На жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) страждає близько 10- 15% населення розвинених країн, і за останні десятиліття чисельність хворих подвоюється кожне десятиліття [31, 59, 59, 74, 74, 202].

На думку вітчизняних і зарубіжних дослідників, холедохолітиаз є домінуючою патологією жовчного міхура та жовчних протоків [14, 94, 182, 181]. Поширеність ЖКХ складає від 5-20% [13, 29, 143] до 10-40% [149, 179].

Злоякісні пухлини органів гепатопанкреатобіліарної зони становлять 5,6% у структурі онкологічної захворюваності України. При пухлинах цієї області механічна жовтяниця зустрічається у 60-80% пацієнтів [127, 154, 179]. За даними дослідників синдром підпечінкового холестазу виникає у 15-45% хворих з жовчнокам'яною хворобою і у всіх хворих, що мають пухлинне ураження жовчних шляхів [79, 127].

Ряд авторів вважає, що частота розвитку механічної жовтяниці при захворюваннях гепатопанкреатобіліарної зони становить від 15,0 до 43,8% [17, 93]. Причому при доброякісних захворюваннях цей рівень коливається від 3,7 до 24,2%, а при злоякісних ураженнях - від 33,6 до 44,0% [10, 88].

У найближчі 15 років прогнозується зростання світової захворюваності органів жовчовивідної системи на 40-50%, що пояснюється способом життя та характером харчування, епідемією ожиріння, спадковими факторами [18, 131, 189].

Щорічно в світі виконується понад 3 млн. операцій на жовчовивідних шляхах. Число цих операцій продовжує неухильно зростати з кожним роком, що пов'язано зі збільшенням частоти розвитку жовчнокам'яної хвороби і поліпшенням діагностики холедохолітиазу [3, 160].

Гнійний холангіт, як ускладнення жовчнокам'яної хвороби, являє собою комплекс органічних і функціональних, загальних і місцевих патологічних змін в організмі, що виникають в результаті розвитку інфекційного процесу в жовчних протоках, на тлі обтураційного холестазу. Ускладнення спостерігається у 15-75% хворих холедохолітіазом [38, 91]. Гнійний холангіт, розглянутий раніше, як супутник механічної жовтяниці, на сьогоднішній день набуває статусу самостійної проблеми. Пов'язано це з його ключовою роллю в розвитку холангіогенного сепсису [202, 205] і, як наслідок, з високою летальністю (20-55%).

Необхідно визнати, що в останні десятиліття успіхи у лікуванні даної патології очевидні, летальність при гнійному холангіті знижується. В основному це пов'язано з розвитком малоінвазивних оперативних втручань і впровадженням етапної хірургічної тактики, ефективність якої визнана більшістю клініцистів. Обговорюються терміни виконання дренажних та радикальних операцій, питання етапності лікування. На сьогоднішній день не існує єдиного протоколу діагностики та лікування гострого гнійного холангіту [18, 96]. У доступній літературі відсутні роботи, що відображають виконання запропонованих алгоритмів лікування гнійного холангіту, як у клінічних лікарнях, так і лікарнях III рівня (центральні міські лікарні та центральні районні лікарні (ЦРЛ, ЦМЛ). Вони не мають сучасного діагностичного обладнання та технічного оснащення для виконання високотехнологічних операцій, якими є операції при гострому холангіті [178, 203]. Викладені моменти з'явилися відправною точкою для проведення цього дослідження.

Гострий холангіт – це запалення жовчних протоків, яке вперше було описано J.M. Charkot у 1877 році у вигляді тріади: озноб з лихоманкою, жовтяниця та біль в правому підребер'ї [8, 172]. Холангіт розглядають як хвороба, яка виявляється місцевим інфекційним запаленням жовчних шляхів, а також системною запальною реакцією (СЗР) з більш-менш вираженим явищем ПОН, при несприятливому перебігу переходить у біліарний сепсис

[193]. У розвитку гострого холангіту провідну роль відіграють два фактори – бактеріальна колонізація жовчних протоків та підвищення внутрішньо протокового тиску, яке сприяє транслокації бактерій або ендотоксинів у судинне та лімфатичне русло (холангіо-венозний та холангіо-лімфатичний рефлюкс) [29, 71]. Крім того, необхідно мати на увазі анатомічні особливості жовчовивідної системи, яка високочутлива до підвищення внутрішньо протокового тиску і стає більш проникною для бактеріальних агентів [103]. Закономірним наслідком бактеріальної транслокації стають важкі і потенційно фатальні інфекції, такі як абсцес печінки та сепсис [166, 193]. Найбільш частими причинами обструкції жовчних протоків є холедохолітіаз, злякисні та доброякісні новоутворення, стриктури біліарного тракту [17, 182]. Гострий холангіт злякисної етіології становить від 10 до 30% усіх випадків гострого холангіту [18, 80]. Крім того, значне місце в структурі етіологічних факторів гострого холангіту займають синдроми Міріззі та Леммеля [186]. У більшості випадків гострий холангіт реєструється у людей у віці від 40 до 60 років, при цьому жінки хворіють частіше, ніж чоловіки. Останнім часом відзначається тенденція до збільшення частки випадків гострого холангіту, обумовленого злякисними новоутвореннями, у першу чергу на рак підшлункової залози [139, 140]. При цьому холедохолітіаз грає провідну роль у структурі доброякісних причин розвитку гострого холангіту. Рідше зустрічається гострий холецистит у поєднанні з холедохолітіазом та гострим панкреатитом [9, 28]. Частота розвитку гнійного холангіту при холедохолітіазі становить 66,4 - 88,1% [47]. У недавньому звіті, який включав 794 пацієнта, не було показано значущих відмінностей в частоті жовчних каменів (50,6%) та злякисних новоутворень (49,4%), як причини розвитку біліарної обструкції у пацієнтів з гострим холангітом [189]. Однак, незалежно від причини оклюзії жовчних протоків підвищення внутрішньо протокового тиску та зростання числа мікроорганізмів у жовчі неминуче призводять до підвищення проникності біліарного тракту та бактеріальної транслокації [19, 172]. Згідно з деякими літературними даними, бактеріальна

контамінація жовчі виявляється у 72% пацієнтів з гострим холангітом, у 44% пацієнтів з хронічним холангітом, у 50% пацієнтів з гострою обструкцією жовчних протоків та у 90% хворих холедохолітіазом та механічною жовтяницею [190]. Гострий холангіт злякисного генезу зустрічається приблизно у 20% випадків, серед яких переважає рак підшлункової залози та великого дуоденального сосочка [182, 204]. У цілому динаміка захворюваності пухлинами гепатопанкреатодуоденальної зони виглядає невтішно: приріст захворюваності на рак підшлункової залози за останні роки склав 20,8%, рак жовчного міхура та позапечінкових жовчних протоків - 10,3% [24]. Особливо необхідно підкреслити, що у 70-90% пацієнтів із злякисними новоутвореннями даних локалізацій неминуче розвивається обструкція жовчних протоків [31], а при раку жовчних протоків цей показник досягає 100% [64].

Найбільш сучасною та зручною шкалою оцінки тяжкості гострого холангіту є шкала, наведена у Токійській клінічних рекомендаціях по лікуванню гострого холангіту і холециститу [207].

Холангіт може виступати як ускладнення реконструктивних операцій на жовчних протоках, наприклад при накладенні анастомозу холедоха або загального печінкового протоку з тонкою кишкою з недостатньо широким отвором або при розвитку рубцевого стенозу анастомозу [187].

Яскравим прикладом може служити також синдром "сліпого мішка". При накладенні анастомозу бік у бік холедоха з дванадцятипалою кишкою та недостатній прохідності фатерова соска вимикаються ретродуоденальний та панкреатичний відділи холедоха, між анастомозом та фатеровим сосочком утворюється сліпий мішок, де спостерігається стаз жовчі, запалення, утворюються жовчні камені [102, 183]. Це супроводжує застійний холангіт [92]. Згідно з уявленнями інших авторів, гострий гнійний холангіт розвивається наступним чином. Невелика кількість кишкових мікроорганізмів постійно знаходиться у жовчі у результаті дуоденобіліарного рефлюксу при розкритті великого дуоденального сосочка [79]. Інший шлях

потрапляння бактерій у жовч - це їх надходження в ворітний кровоток з тонкої кишки [205]. У нормальній ситуації ці бактерії підтримують у певному тонусі імунну систему організму шляхом реакції на них лімфатичних вузлів кишечника і фіксованих макрофагів печінки. Частина цих мікроорганізмів виловлюється ретикулоендотеліальною системою і виділяється в жовч [69]. При порушенні прохідності жовчних протоків відбувається розмноження мікробів у жовчі, а при повній обтурації холедоха концентрація мікроорганізмів у жовчі наближається до їх концентрації у калі [14, 81]. Серед можливих причин бактеріохолії відомо також пошкодження слизового покриву стінки кишки. Крім цього, дослідження *in vitro* показали, що деякі жовчні кислоти затримують зростання кишкових бактерій (в зокрема, анаеробів). Це означає, що при ахолії ймовірність виникнення портальної бактеріємії збільшується [164]. Однак ці дані не були однозначно підтверджені при дослідженні *in vivo*, при яких отримані суперечливі результати [195]. Існує думка, що якщо жовчне дерево вільно відкривається у кишку, то інфікування жовчних шляхів не виникає. Це не завжди підтверджується у хворих з білідигестивним анастомозом.

Причиною бактеріобілії можуть бути також внутрішні жовчні нориці у більшості хворих синдромом Міріззі виявляється холангіт [128].

Види мікроорганізмів у жовчі і їх порівняльна частота раніше неодноразово вивчалися. Як правило, збудниками холангітів є мікроорганізми кишкової мікрофлори, які у більшості випадків зустрічаються у асоціаціях, що встановлено за результатами посіву жовчі, взятої від хворих. До них відносяться: - представники сімейства ентеробактерій, серед яких домінуючу роль грає *E. Coli* 50 - 60%, з меншою частотою зустрічається *Klebsiella spp.* 8 - 20%, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* [142, 185]. Грам позитивні мікроорганізми *Streptococcus*, *Enterococcus*, виявляються за даними різних авторів, у 2-30% [112, 152]. Не споро утворюючі анаероби *Bacteroides spp.*, *Clostridium spp.*, фузобактерії пептококи (до 20% випадків), *Pseudomonas spp.* (2 - 4%) / [117]. Явне

превалювання грам негативної кишкової флори безперечно, проте суттєва різниця серед серій спостережень відзначається у визначенні частоти анаеробів, стафілококів, стрептококів, *Pseudomonas aeruginosa*. Слід зазначити, що у 13-18% хворих з типовою клінічною картиною гострого холангіту з жовчі мікробна флора не висівається [9, 29, 173].

Низка авторів пов'язують виникнення холангіту у пацієнтів, які раніше перенесли операцію на жовчних шляхах, з дисбактеріозом у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту [13, 50].

Викладене вище послужило підставою для проведення обстеження хворих з хірургічною патологією жовчовивідних шляхів на мікрофлору кишечника і вивчення ролі порушень мікро біоценозу у розвитку запальна-інфекційних ускладнень у біліарному тракті. У даний час ведеться велика кількість досліджень в цій області. У більшості хворих виявлено порушення нормального мікробіоценозу кишечника різного ступеня. У хворих на хронічний калькульозний холецистит відзначено зниження рівня біфідобактерій, висіваються лактозо негативні ентеробактерій, слабо ферментуюча кишкова паличка, відзначається загальне збільшення кількості кишкової палички у десятки разів, рідше висівається умовно патогенна флора: клебсієлла, стрептокок, гриби роду кандиди [189].

За ступенем вираженості порушень мікро біоценозу (за класифікацією В. Н. Терещенко, Л. Н. Красіна, 1992 рік) 1 стадія та 2 стадія виявляються у більшості хворих, 2 та 3 стадія зустрічаються рідше. У більшості хворих, оперованих з приводу рубцевої стриктури жовчних протоків, виявлено біфідодефіцитний дисбактеріоз [121, 207]. У хворих з хронічним неускладненим холециститом міхурова жовч найчастіше (98% випадків) виявляється стерильною [33]. У хворих з холедохолітіазом, механічною жовтяницею та холангітом з протокової жовчі висівається мікрофлора, переважно кишкова паличка, стафілокок, протей, клебсієла, причому у 74% збудники, виділені з фекалій і жовчі, були ідентичними [70, 99]. Клінічно дисбактеріоз найчастіше проявляється симптомами хронічного ентероколіту.

При наявності слабо ферментуючої кишкової палички хворі скаржаться на здуття живота, бурчання, нестійкі випорожнення, слиз в калі. У хворих з патогенним дисбактеріозом, викликаним гемолізуючою кишковою паличкою клінічна картина проявляється локальною симптоматикою хворобливості у епігастрії, а при ендоскопічному дослідженні виявляються нерідко ерозії на слизовій товстого кишечника, 12-палої кишки та шлунку [110, 171]. Найбільш важко протікає протейний, кандидозний і особливо дисбактеріоз, викликаний паличкою синьо-зеленого гною. Крім локальних симптомів з боку кишечника у хворих нерідко спостерігаються ознаки інтоксикації, іноді з проявом септикопемії, змінами шкірних покривів, слизових оболонок ротової порожнини, випаданням волосся [19, 83].

Таким чином, при захворюваннях жовчовивідної системи існують відхилення у якісному і кількісному складі кишкової мікрофлори, які проявляються збільшенням загального числа кишкової палички, умовно-патогенної флори, лактозо негативних ентеро бактерій та зниженням рівня біфідофлори [13, 204].

Залежно від проявів тих чи інших симптомів, вчені класифікували холангіт наступним чином. За походженням: холецистогенний, висхідний, первинний. За поширеністю процесу: обмежене запалення магістральних жовчних шляхів, висхідний холангіт, ангіохоліт, холангіогенний гепатит, холангіогенні абсцеси печінки. За характером запалення: катаральний, гнійний, фібринозно-гнійний. За клінічним перебігом: гострий, гострий гнійний, гострий гнійний обструктивний, хронічний, хронічний рецидивний. За результатом перебігу: одужання, холангіогенні абсцеси та біліарний сепсис, хронічний склерозуючий холангіт, цироз печінки. На сьогоднішній день така класифікація найбільш прийнятна, так як враховує і етіологічні, і патогенетичні, і патологоанатомічні дані. Вона використовується і практикуючими лікарями, і у наукових роботах.

Незважаючи на те, що гнійний холангіт – це синдром супутник обструкції жовчних протоків, у даний час він набув статусу самостійної

проблеми, від вирішення якої залежить подальший прогрес хірургії гепатобіліопанкреатодуоденальної зони. Значною мірою це обумовлено: збільшенням числа хворих з ускладненою формою жовчнокам'яної хвороби, високим рівнем ятрогенних ушкоджень жовчних протоків, широким впровадженням операцій, що порушують автономність жовчної системи і методик прямого контрастування жовчних протоків (ЧЧХ, РХПГ), схильністю гнійного холангіту до генералізації з утворенням множинних абсцесів печінки, розвитком біліарного сепсису [98, 111].

Гнійний холангіт за клінічним перебігом, гостроту процесу, тяжкості, тривалості досить варіабельний. Виділяють три форми гнійного холангіту: гострий, гострий рецидивуючий та хронічний. Клінічні прояви гострого і гострого рецидивуючого холангіту подібні: висока лихоманка, озноб, проливний піт, біль у правому підребер'ї, жовтяниця. Однак у хворих з гострим холангітом цей напад спостерігається вперше, тоді як для хворих з гострим рецидивуючим холангітом характерні кількаразові напади запалення жовчних протоків з періодами клінічної ремісії [28, 190].

При хронічному холангіті спостерігається стерта клінічна картина: хворі відзначають слабкість, пітливість, втомлюваність, субфебрильну температуру тіла, жовтяницю. Часом настає уявне благополуччя. Хворі з гострим гнійним холангітом, як правило, страждають на жовчнокам'яну хворобу, дві інші групи складають хворі з тривалим перебігом жовчнокам'яної хвороби, з посттравматичної стриктурою жовчних протоків та звуженням раніше накладеного білідигестивного анастомозу [14, 172]. Досвід показав, що подібна диференціальна діагностика хворих з гнійним холангітом доцільна та необхідна, так як допомагає визначити тактику лікування.

На користь цього положення говорить також і те, що остаточне одужання хворих після усунення обструкції жовчних протоків нерідко неможливо через наступаючу хронізацію холангіту – розвитку вторинного склерозуючого холангіту. Цей стан спостерігається у 5% хворих з рубцевими

стриктурами печінкових протоків та звуженням раніше накладеного білідигестивного анастомозу, причому частіше у хворих з рецидивною стриктурою [40, 128]. У основі вторинного склерозуючого холангіту лежить тривала інтермітуюча обструкція головних печінкових протоків та бактеріобілія. Вони сприяють утворенню жовчних тромбів у дольових жовчних каналцях та дрібних жовчних протоках, екстравазації жовчі і накопичення жовчних кислот безпосередньо в стінці протоків [110].

Жовчні кислоти індукують запалення, утворення колагену, фіброз та склерозування жовчних капілярів, з'являються вторинні рубцеві стриктури що створюють перешкоду відтоку жовчі та зберігають холестаза [6, 60]. Так виникає порочне коло. Незважаючи на адекватну прохідність білідигестивного анастомозу, хворі гинуть від недостатності печінки та нирок, кровотечі з варикозна розширених вен стравоходу і шлунку [169, 210].

Очевидно, що вторинного склерозуючий холангіт можна уникнути лише при своєчасному усуненні обструкції головних печінкових протоків без подальшого рецидиву захворювання [17, 81].

У патогенезі хронічного холангіту певне значення має майже повна і постійна обтурація жовчних протоків з блокуванням шляху для бактеріальної флори. При цьому немає умов для різких підйомів протокового тиску, а з часом жовчна гіпертензія частково усувається за рахунок компенсаторної діяльності лімфатичної системи печінки [5, 159].

У патогенезі гострого і гострого рецидивуючого холангіту основну роль грає раптова закупорка жовчних шляхів, що призводить до жовчної гіпертензії. При різкому підвищенні тиску в жовчних протоках (більше 250-300 мм вод ст.) виникає холангіовенозний та холангіолімфатичний рефлюкс з масивним викидом у системний кровоток бактерій та ендотоксинів, що у кінцевому підсумку призводить до біліарного септичного шоку [199].

Сьогодні розбіжності виникають у обговоренні питання одного з найсерйозніших ускладнень гнійного холангіту – біліарного сепсису. У медичній літературі часто зустрічається поняття біліарного сепсису. Він

виникає внаслідок генералізації гострого гнійного запалення у жовчних шляхах з виникненням абсцесів печінки [23, 190]. Основною патогенетичною особливістю біліарного сепсису є його розвиток на тлі попередньої механічної жовтяниці. Вона сприяє порталній ендотоксемії, зменшення проти інфекційних захисних сил печінки, ішемії печінки, утворення абсцесів і розвитку системної токсемії [16, 100]. У результаті розвивається біліарний сепсис. Деякі вчені заперечують проти терміну "біліарний сепсис", вважаючи, що сепсис є тотожним процесом [30, 180].

Після відкриття мікробів і їх ролі у гнильних процесах сепсис став визначенням важкої інфекції, зараження крові. В даний час сепсис і його ускладнення є одними з головних причин смерті у відділеннях інтенсивної терапії [20, 208]. Сучасні дослідження змінили основу патогенезу сепсису. Системні прояви сепсису викликані медіаторами запалення – цитокінами, які вивільняються макрофагами і циркулюючими моноцитами у відповідь на системну токсемію, транслокацію бактерій, що виникають внаслідок жовтяниці [41]. Відбувається пошкодження ендотелію судин різних органів і тканин, і це, врешті-решт, призводить до генералізованого пошкодження органів [201].

1.2. Діагностична тактика при гострому холангіті

Діагностика гострого холангіту заснована на даних анамнезу, клінічної картини, результатів інструментальних та лабораторних методів обстеження [11, 80]. При зборі анамнезу та оцінці клінічної картини у пацієнта з підозрою на гострий холангіт необхідно отримати інформацію про захворювання печінки, наявності факторів ризику гепатотоксичності та жовчнокам'яної хвороби.

Перелік станів, які потребують диференціальної діагностики, можна значно скоротити шляхом адекватної оцінки клінічної картини. Наявність тріади Шарко або пентади Рейнольдса дозволяє з високою ймовірністю припустити наявність у пацієнта гострого холангіту у наслідок оклюзії жовчовивідних шляхів [50, 82].

У разі доступного до пальпації жовчного міхура слід припускати обструкцію нижче місця з'єднання міхура та загального жовчного протоку. Для точного визначення локалізації непрохідності необхідно використовувати методи променевої діагностики [19, 182].

Підозра на холедохолітіаз, як на часту причину гострого холангіту, може виникнути при зборі анамнезу та підтверджено результатами променевої діагностики. Якщо гострий холангіт у пацієнта розвивається у ранньому післяопераційному періоді після холецистектомії, то варто розглядати варіанти резидуального холедохолітіазу або травми жовчних протоків [1, 70].

З метою диференціальної діагностики необхідна комплексна оцінка анамнезу та клінічної картини. Наявність доброякісних стриктур жовчних протоків малоймовірно у пацієнтів без анамнестичних даних про виконання хірургічних втручань на біліарному тракті, водночас стриктури жовчних протоків можна припускати у хворих з неспецифічним виразковим колітом у анамнезі [90].

Основними завданнями діагностики гострого холангіту є встановлення факту механічної жовтяниці, визначення її тяжкості, а також виявлення синдрому системної запальної відповіді і ознак органної дисфункції. До основних лабораторних тестів, які зазвичай проводять при підозрі на механічну жовтяницю належить клінічний аналіз крові, загальний / прямий білірубін, аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза [15, 170].

Для гострого холангіту характерна наявність транзиторного синдрому системної запальної відповіді, що проявляється лихоманкою, тахікардією, збільшенням числа лейкоцитів з різким зрушенням лейкоцитарної формули вліво, зростанням лейкоцитарного індексу інтоксикації і високим рівнем С-реактивного білка [184].

При цьому, як свідчать результати численних досліджень, жовтяниця при гострому холангіті спостерігається 60-70% випадків і стає помітною,

коли зміст загального білірубину в крові перевищує 40 мкмоль / л [112].

Збільшення непрямой фракції білірубину відбувається при багатьох необструктивних станах, в тому числі при перед печінкової та печінкових патологічних станах (гемоліз, синдром Жильбера, масивне переливання крові та ін.). В свою чергу, збільшення прямої фракції білірубину може бути наслідком як обструктивного, так і необструктивного холестазу, що розвивається при синдромі Ротора, синдромі Дабинаж Джонсона, гранулематозному ураженні печінки, первинному біліарному цирозі, саркоїдозі, туберкульозі [17, 140]. При деяких захворюваннях (гострий вірусний гепатит, токсичні та алкогольні гепатити, гемохроматоз) може відбуватися підвищення обох фракцій білірубину (змішана гіпербілірубінемія). Незважаючи на те, що рівні АСТ і АЛТ, як правило, підвищуються тільки при первинних захворюваннях печінки, помірне збільшення вмісту даних ферментів в сироватці крові може спостерігатися і при непрохідності жовчних протоків [160]. Сироватковий альбумін та протромбіновий час, як більш точні маркери функції печінки, як правило, малоінформативні на ранніх стадіях механічної жовтяниці. Тривала обструкція жовчовивідних шляхів може викликати порушення всмоктування вітаміну К з розвитком подальшої коагулопатії, яка проявляється у вигляді збільшення протромбінового часу [130, 209]. Крім того, важливим аспектом лабораторної діагностики при механічній жовтяниці та гострого холангіту є визначення їх етіології. Велике значення має визначення пухлинних маркерів, таких як СА 19.9, СА 72.4, СЕА. Однак, нормальні показники даних маркерів ще не виключають можливості наявності пухлинного процесу, так само, як і помірна підвищений їх рівень може спостерігатися при доброякісних станах [102, 175].

Променеві методи діагностики дозволяють з високою надійністю не тільки встановити діагноз гострого холангіту, а й виявити причину біліарної обструкції [21, 130]. Найбільш часто використовуються наступні методи променевої діагностики: через шкірне ультразвукове дослідження (УЗД),

ендоскопічне УЗД, комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ), ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ХПГ), черезшкірна транспечінкова холангіографія (ЧТХ) [18, 211].

Як правило, перевага віддається неінвазійним методам діагностики, тоді як інвазійні технології використовуються у випадках діагностичної невизначеності, а також в лікувальних цілях. Одним із найбільш доступних методів ургентної діагностики гострого холангіту є ультразвуковий метод дослідження який дозволяє визначити розміри жовчних протоків, рівень непрохідності, причину непрохідності, отримати інформацію, що відноситься до основного захворювання (наприклад, метастази у печінці, жовчнокам'яна хвороба, зміни паренхіми печінки) [4]. Залежно від того, як виглядає ультразвукова картина у пацієнта з жовтяницею і гострим холангітом, можна зробити попередній висновок про їх генез. У випадках дистальної обструкції жовчних протоків візуалізується розширення внутрішньо-та позапечінкових жовчних протоків. У більшості випадків це обумовлено наявністю каменів у загальній жовчній протоці або пухлини головки підшлункової залози. Обидва діагнозу можуть бути очевидні при проведенні дослідження, але часто дистальний відділ загальної жовчної протоки погано візуалізується у ході УЗД, що найчастіше обумовлено метеоризмом [23, 190]. Для проксимального типу обструкції характерно розширення жовчних протоків, що зазвичай відбувається при обструкції у воротах печінки. При цьому, як правило, розширення дистальних відділів жовчних протоків не спостерігається, подібна картина, не дивлячись на свою рідкість, є класичним проявом внутрішньо протокової холангіокарціноми (пухлина Клацкіна) [17, 203].

Для з'ясування конкретної причини механічної жовтяниці та гострого холангіту, як правило, потрібне подальше виконання КТ або МРТ [95]. Ізольоване розширення загальної жовчної протоки зустрічається при порушення функції печінки у силу різних причин. Зокрема, камінь у загальному жовчному протоці може викликати інтермітуючу механічну

жовтяницю і гострий холангіт, що супроводжується розширенням протоків [24]. Розширення тільки позапечінкових жовчних протоків також може спостерігатися при захворюваннях паренхіми печінки (наприклад, цироз), оскільки в цих випадках внутрішньопечінкові протоки не можуть розширитися через фіброз [13]. Відсутність розширення жовчних протоків за даними УЗД говорить про те, що причина жовтяниці, найімовірніше, не пов'язана з позапечінковим холестазом і, як правило, обумовлена внутрішньопечінковий метастазами.

Широке впровадження спіральної КТ і магнітно-резонансної томографії (МРТ) справило певну революцію в діагностиці механічної жовтяниці і гострого холангіту. Вибір методу залежить не тільки від наявності показань, але і від його доступності в конкретному лікувальному закладі і наявності фахівців. СКТ черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням дозволяє оцінити анатомію і характер патологічних змін, але в той же час СКТ менш чутлива, ніж УЗД у виявленні холедохолітіаза, але незамінна при підозрі на злоякісні новоутворення, дозволяючи ідентифікувати навіть самих малих пухлинних вогнищ та локалізувати рівень обструкції [94]. У великому ретроспективному дослідженні було показано, що КТ має високу точність при визначенні резектабельності пухлини [200]. З усіх неінвазійних методів діагностики МРХПГ володіє найбільшою чутливістю при визначенні холедохолітіаза. Каміні розмірами більше 4 мм вже видно як дефекти наповнення, але при цьому будь-яким іншим методом вони не можуть бути диференційовані від іншої патології (тромби, пухлина, паразитарні інвазії) [100]. Також МРХПГ забезпечує детальну візуалізацію протоків підшлункової залози та жовчних протоків, але при цьому усуває ризики, характерні для ЕРХПГ, у вигляді розвитку гострого панкреатиту та перфорації дванадцятипалої кишки [7, 120]. Основним недоліком ЕРХПГ є ризик розвитку таких ускладнень, як гострий панкреатит, перфорація дванадцятипалої кишки і кровотеча після сфінктеротомії [133].

Черезшкірна транспечінкова холангіографія (ЧТХ), також як і ХПГ, є інвазійної процедурою, при якій голка вводиться через шкіру у паренхіму печінки і просувається у периферичні жовчні протоки. Потім проводиться катетеризація по Сельдингеру і за допомогою рентген контрастного препарату виконується пряма холангіографія [204]. ЧТХ особливо цінна у пацієнтів з повною обструкцією жовчних протоків, так як дозволяє вивчити анатомію вище рівня непрохідності, що є очевидною перевагою у порівнянні з ХПГ. Крім того, ЧТХ дозволяє отримати матеріал для цитологічного дослідження, а також дренувати або стентувати жовчні протоки з метою декомпресії [21, 182]. Проте, частота серйозних ускладнень при ЧТХ становить 3-5% і витрати на його реалізацію вище, ніж у УЗД і СКТ [12].

В даний час очевидно, що найбільш доступними методами променевої діагностики в умовах надання невідкладної хірургічної допомоги хворим на гострий холангіт, є УЗД та СКТ. У пацієнтів з високою ймовірністю обструкції жовчного дерева доброякісного генезу, як правило, відзначається рання поява жовтяниці та болю у животі. Часто у таких хворих у анамнезі мають місце жовчнокам'яна хвороба або операції на органах жовчовивідної системи. У подібних випадках, базовим методом діагностики є УЗД, як досить точний, недорогий і неінвазійний метод [199].

У випадках, коли камені у загальному жовчному протоці погано візуалізуються рекомендовано виконання ЕРХПГ [120]. У пацієнтів, раніше оперованих на органах жовчовивідної системи, або з підозрою на склерозуючий холангіт, з метою профілактики розвитку ХПГ-асоційованого висхідного холангіту рекомендується виконувати МРХПГ [180]. При високу ймовірність злоякісного генезу механічної жовтяниці оптимальним варіантом інструментального дослідження в умовах стаціонару швидкої допомоги вважається СКТ, оскільки вона дозволяє не тільки локалізувати рівень обструкції, а й з 70% точністю визначити стадію процесу та оцінити резектабельність новоутворення [14].

У цілому, вирішення питання про етіологію жовтяниці та гострого холангіту у умовах екстреного стаціонару вимагає в першу чергу виконання УЗД. Проведення СКТ у даних хворих забезпечує істотні переваги у вигляді комплексної оцінки стану органів черевної порожнини [149]. У той же час послідовне проведення обох досліджень дозволяє отримати взаємодоповнюючі дані, що вкрай важливо для пацієнтів з гострим холангітом. Решта методів дослідження (ендоскопічне УЗД, ЕРХПГ, МРХПГ) використовуються тільки в разі недостатньої інформативності УЗД та СКТ [205].

1.3. Механізмах протиінфекційного захисту гепатобіліарного тракту

Система протиінфекційного захисту печінки відіграє одну з вирішальних ролей у етіологію, патогенезі і клінічних проявів захворювань [105]. Будь який інфекційний агент, що надходить у організм, стикається з двома конкуруючими факторами – мікрофлорою шлунково кишкового тракту та печінкою, які нерозривно взаємодіють в процесах детоксикації організму [108]. Мікробіоценоз першим вступає у контакт і наступні реакції з всіма речовинами, які надходять в організм з їжею, водою або повітрям атмосфери. Порушення взаємодії детоксикаційної функції печінки та мікрофлори травного тракту призводить до взаємних функціональних та структурних змін у них самих і організмі у цілому [59].

У клінічній медицині аналіз функцій печінки, як правило, має на увазі діяльність гепатоцитів або паренхіматозних клітин. Разом з тим вже близько століття відомі особливі клітини, вбудовані в стіни печінкових синусоїдів, - непаренхіматозних клітини печінки. До них відносяться клітини Купфера, ендотелій судин, клітини Іто та ріт-клітини. Цю систему клітинних елементів, вистилають капіляри печінки і забезпечують гомеостаз, прийнято називати ретикулоендотеліальною системою печінки [170].

Ретикулоендотеліальна система печінки (макрофагальна система) – це сукупність захисних клітин в організмі (гістіоцити сполучної тканини,

моноцити крові, ендотелій капілярів, клітини Купфера) захоплюють і перетравлюють бактерії та різні чужорідні або токсичні частки, беруть участь у кровотворенні і виробленні антитіл, а також у обміні речовин. Клітини Купфера, як клітини ретикулоендотеліальної системи печінки, розташовані на внутрішній поверхні капіляроподібних судин (синусоїдів) печінки [21, 209]. Відростки клітин Купфера перетинають іноді просвіт синусоїдів і заходять у перисинусоїдальний простір. Відрізняються від недиференційованих ендотеліальних клітин більшою величиною та здатністю захоплювати колоїдні і різні тверді частинки [130].

Активовані клітини Купфера втрачають зв'язок зі стінкою судини, округлюються, плінуть кровотоком та гинуть. Показано, що клітини Купфера можуть і ушкоджувати печінку [114]. Септичні ушкодження є однією з найкращих моделей вивчення взаємодії багатьох типів клітин. Можна описати наступну послідовність подій. Підвищення концентрації ендотоксину що надходять через порталну вену призводить до активації клітин Купфера і звільнення ними хемоатрактантів, включаючи інтерлейкіни, лейкотриєн В₄, С₅ компонент комплементу - надходження нейтрофілів із циркулюючої крові або активовані нейтрофіли з рецепторами молекул адгезії прилипають до синусоїдальних ендотеліальних клітин, а молекули адгезії сприяють міграції лейкоцитів у паренхіму печінки. Активовані нейтрофіли продукують вільно радикальні форми кисню, які викликають різні пошкодження, активацію перекісного окислення мембран [212]. Макрофаги печінки продукують токсичні медіатори і викликають агрегацію тромбоцитів, що веде до мікротромбозів - вузькі синусоїди тромбуються нейтрофілами, тромбоцитами та розвивається локальна гіпоксія – з'являються лобулярні некротичні пошкодження [20].

До основних анатомічних структур печінки відносяться три обов'язкові складові: порталні ворітні тракти, тяжі гепатоцитів, а також синусоїди і центральні вени. Портальні тракти включають міждолькові жовчні протоки, дрібні печінкові артерії, струму з незначним кількістю мононуклеарних

клітин [17, 200]. Часточки формуються з одношарових тяжів (балок) гепатоцитів. Шар гепатоцитів, що безпосередньо прилягає до портального тракту поділяється синусоїдами, покритими ендотеліальними клітинами і клітинами Купфера. Останні виконують функцію макрофагів. Центральні вени, названі також термінальними печінковими венами, збирають кров, що протікає через печінкові часточки, і несуть у більші печінкові вени. У цій крові, що проходить через печінку, і знаходяться інфекційні агенти, які стикаються з компонентами ретикулоендотеліальної системи [176]. На мембранах клітин Купфера та ендотелії синусоїдів розташовано безліч різноманітних рецепторів, що забезпечують поглинання та катаболізм широкого кола інфекційних агентів, що надходять з кишечника у печінку. Ферменти клітин ретикулоендотеліальної системи руйнують їх активуючи реакції специфічної імунної відповіді [31, 90]. Крім того, клітини ретикулоендотеліальної системи печінки мають здатність до виділення ендотеліальних факторів, що регулюють кровоток та згортання крові. При пошкодженні різко посилюється секреція фактора Віллебранда, що потенціює агрегацію тромбоцитів і їх адгезію, що ускладнює перебіг захисної реакції [10, 111].

Всі ці головні захисні реакції протікають у синусоїда і жовчних шляхах. Жовчні шляхи, капілярний ендотелій здатні активно скорочуватися і регулювати всмоктуваність, фільтрувати і виділяти різні речовини [44].

Клітини Купфера своїми відростками можуть розташовуватися між епітеліальними клітинами, вдаватися у просвіт жовчних капілярів, а найдрібніші кровоносні шляхи всередині дольки можуть бути посередниками між кровоносними та жовчними руслами. Наявність тканинної рідини між клітинами Купфера та печінковим епітелієм і те, що певні речовини, вступаючи з кровотоком у синусоїди, захоплюються клітинами Купфера завдяки їх фагоцитарним властивостям і надходять у міжклітинні щілини, у печінкові клітини, а іноді і в жовчні капіляри. Все це ще раз переконує в

тому, що при призначенні лікарських речовин, особливо хімічних, слід враховувати, перш за все, стан печінки [55, 182].

Печінковими клітинами крім білірубіну виділяються жовчні кислоти, завдяки яким жовч у кишківнику сприяє перетравлюванню жиру, його емульгуванню, створює несприятливе середовище для життєдіяльності вірусів, бактерій. При ахолії вміст кишечника збагачується інфекційними агентами. Ендотоксини у великих кількостях починають надходити порталний кровоток, що активує захисні механізми печінки [120]. Таким чином, протиінфекційний захист печінки обумовлений, головним чином, діяльністю клітин ретикулоендотеліальної системи за рахунок їх фагоцитарної активності, виділення різних медіаторів, грають роль у імунних реакціях, діяльністю самих паренхіматозних клітин, що виробляють жовчні кислоти, як чинники, що створюють несприятливі умови для життєдіяльності патогенних мікроорганізмів.

1.4. Системна антибактеріальна терапія гострого холангіту

Обов'язковим компонентом лікування гострого холангіту ГХ є антибактеріальна терапія. Антибактеріальна терапія не є основним методом лікування даної категорії хворих, так як успішне лікування ГХ, залежить від своєчасно проведеного оперативного втручання але для попередження бактеріємії та післяопераційної генералізації інфекції відіграє вирішальну роль [173, 174].

Встановлено, що без антибіотикотерапії титр мікробних тіл у жовчі після декомпресії не зменшується [9]. Факторами ризику розвитку післяопераційних ускладнень у гепатобіліарній хірургії вважають: екстрені операції, механічну жовтяницю, цироз печінки, вік хворих старше 70 років, тривалість оперативного втручання, попередні операції на жовчних шляхах, а також наявність бактерій у жовчі [154, 170]. Частота бактеріохолії при патології біліарної системи коливається від 12,8 до 100% [186, 198]. Біокультури виділяють у 60% хворих при виконанні екстрених операцій та у 22% - при планових втручаннях [200]. При виборі антибіотика для

профілактики і лікування інфекційних процесів різної локалізації необхідно віддавати перевагу препаратам, які мають здатність накопичуватися в осередку ураження [112, 143, 180]. Основними критеріями вибору антибіотика при втручаннях на жовчних шляхах є: активність відносно передбачуваного збудника, виділення в жовч, в тому числі і в умовах холестазу, відсутність гепатотоксичності [143, 175]. Необхідно враховувати, що при механічній жовтяниці відбувається зниження концентрації або повне припинення екскреції антибіотиків у жовч, що ймовірно, обумовлено явищами печінкової недостатності [120].

Найбільш активними щодо біокультур у даний час вважають аміноглікозиди та цефалоспорини третього та четвертого поколінь [155]. Однак, необхідно враховувати нефротоксичний ефект при застосуванні аміноглікозидів у хворих з позапечінковою біліарною обструкцією, яка корелює з рівнем сироваткового білірубіну [206]. Висока частота виявлення у жовчі анаеробних мікроорганізмів обумовлює необхідність використання препаратів з антианаеробною активністю у монотерапії або комбінації з іншими антимікробними засобами [30].

При плануванні та проведенні антибактеріальної терапії холангіту необхідно враховувати наступні основні принципи [156]: антибіотикотерапія є обов'язковим компонентом комплексної терапії гострого холангіту і лише доповнює хірургічне лікування, але не замінює його; антибіотикотерапія спрямована на попередження формування віддалених вогнищ інфекції (пневмонія, внутрішньо судинне інфікування); застосовувані антибактеріальні препарати повинні бути не тільки активними щодо етіологічно значущих збудників, а й володіти адекватними фармакокінетичними характеристиками; антибіотикотерапія повинна проводитися з урахуванням потенційних, небажаних реакцій препаратів, а також тяжкості основного і супутніх захворювань. Вирішальну роль в комплексному лікуванні холангіту грає адекватна емпірична терапія, антибактеріальна терапія до отримання результатів бактеріологічного

дослідження жовчі у пацієнта. При виборі схеми лікування слід дотримуватися етапність лікування. Спочатку рекомендується призначити антибактеріальні препарати з урахуванням клінічного перебігу захворювання, передбачуваних збудників та їх прогнозованої чутливості до антибіотиків. [24, 31, 144].

Тривалість лікування гострого холангіту антибіотиками залежить від його ефективності, а також клініко-лабораторної симптоматики. У тяжкохворих тривалість антибактеріального лікування з неодноразовою зміною режиму та шляхів введення препаратів може перевищувати 3-5 тижнів, до регресу запального процесу. При хірургічному лікуванні хворих з ГХ антибіотики завжди слід вводити за 30-60 хв до операції або інвазійного втручання [84, 169].

Препаратами вибору у лікуванні холангіту є такі комбінації антибактеріальних препаратів: амоксицилін\клавулат, ампіцилін\сульбактам, цефалоспорины (цефтриаксон, цефіпім) у поєднанні з метронідазолом. У якості альтернативних препаратів рекомендовані до застосування: ампіцилін у поєднанні з аміноглікозидами та метронідазолом, фторхінолони (ципрофлоксацин) у поєднанні з антianaеробним антибіотиком [151, 188]. Оптимальним вважається використання меронему і цефалоспоринів широкого спектру дії [208]. Метронідазол слід застосовувати з обережністю при наявності печінкової недостатності [18].

При лікуванні запальних захворювань жовчних шляхів вибір препарату також залежить від клінічної картини. Пеніциліни широкого спектру дії або цефалоспорины клінічно ефективні у хворих з невисокою лихоманкою. Для лікування біліарного сепсису рекомендується комбінація уреїдопеніцилінів з метронідазолом [169] або амінопеніцилінів з аміноглікозидами [190].

У багатьох роботах підкреслюється зниження ефективності парентерального використання антибіотиків у хворих з запальними захворюваннями біліарного тракту, що зумовило пошук методів регіонарної антимікробної терапії для посилення її дії [139].

Однак, незважаючи на створення нових лікарських препаратів і впровадження у клінічну практику різноманітних методів місцевого лікування, проблема раціональної антибіотикопрофілактики і антибіотикотерапії інфекції у хірургії жовчних шляхів все ще далека від свого остаточного вирішення.

1.5. Малоінвазійні інструментальні втручання спрямовані на декомпресію жовчних протоків

Довгий час основним способом біліарної декомпресії залишалося пряме хірургічне втручання [119]. У 1950 рр. було представлено і введено у клінічну практику черезшкірний метод жовчовідведення. У кінці 1960 рр. вперше запропонували використовувати ендоскопічний спосіб дренивання [120].

У кожного з цих методів є свої переваги і недоліки і на сьогоднішній день не проведено рандомізованих клінічних досліджень, які порівнюють їх ефективність та безпеку. Тому вибір тієї чи іншої техніки дренивання жовчних протоків ґрунтується виключно на досвіді лікаря, що виконує дану процедуру. Якщо порівнювати по країнам, черезшкірні методи дренивання воліють використовувати хірурги у Японії для лікування симптомів механічної жовтяниці і гострого холангіту, викликаного проксимальною обструкцією, а у Європі та США у першу чергу використовують ендоскопічні методи дренивання жовчних протоків і вдаються до черезшкірних методів тільки у разі невдачі при використанні перших [190]. У період з 2000 до 2010 рр. автори відзначили значне зниження у частоті використання хірургічного дренивання з 8,4% до 2,5%, та менш виражене зниження числа процедур черезшкірного дренивання (з 5,2 до 4,1%). В цей же період відбулося збільшення частоти використання ендоскопічних методів дренивання (з 52,4 до 58,1%). Важливо відзначити, що близько 42% пацієнтів з гострим холангітом не піддавалося будь-яким процедурам дренивання жовчних протоків, що підтверджує суперечливе ставлення

фахівців до передопераційного дренивання, незважаючи на позитивні результати ряду досліджень [150].

Хоча ендоскопічні методи дренивання менш інвазивні, ніж черезшкірні, вони пов'язані з підвищеним ризиками прогресування холангіту, обумовленого бактеріальною контамінацією дванадцятипалої кишки, розвитку гострого панкреатиту і перфорації дванадцятипалої кишки [129]. У свою чергу, процедура черезшкірного дренивання також має ряд характерних ускладнень, таких як гемобілія, тромбоз ворітної вени, дисемінація пухлинних клітин (при злоякісному генезі жовтяниці) та потенційно більший дискомфорт для пацієнта [126].

За даними різних авторів частота післяопераційних ускладнень та смертність при біліарній декомпресії шляхом прямого традиційного хірургічного втручання складають 15-40% та 3-6%, відповідно [14, 188].

У деяких дослідженнях порівнювали ефекти традиційного хірургічного та малоінвазивного (переважно ендоскопічного) дренивання жовчних протоків у пацієнтів з раком головки підшлункової залози [133].

Хірургічне лікування було асоційоване з більш високою частотою післяопераційних ускладнень та смертністю, більш тривалим перебуванням у стаціонарі. Однак у групі пацієнтів з ендоскопічним дрениванням спостерігалось більше випадків повторного розвитку механічної жовтяниці, що вимагало заміни стента, та виникненням пізньої непрохідності дванадцятипалої кишки [12, 210].

Аналогічно, у рандомізованому дослідженні, у якому порівнювалися черезшкірне дренивання жовчних протоків з традиційним хірургічним дрениванням у хворих з розповсюдженим раком головки підшлункової залози, успішне дренивання було виконано всім пацієнтам [204]. Важливо відмітити, що більш висока смертність протягом 1 місяця після госпіталізації, обумовлена безпосередньо процедурою дренивання, а також велика тривалість перебування в стаціонарі відзначалися у групі традиційних хірургічних втручань. Однак дані переваги черезшкірних методів дренивання

частково були нівельовані великою кількістю повторних госпіталізацій пацієнтів з цієї групи з приводу повторних епізодів механічної жовтяниці, гострого холангіту і/або непрохідності дванадцятипалої кишки, що вимагало хірургічного втручання [15].

Ендоскопічна установка стента більш економічно доцільна, ніж традиційне хірургічне дренування [113]. Проте, необхідно відзначити, що хірургічне дренування жовчних протоків, як правило, виконується тільки у пацієнтів у компенсованому стані, а у випадках злоякісного генезу механічної жовтяниці та гострого холангіту – у хворих з очікуваною тривалістю життя більше 6 місяців [144].

Ендоскопічне дренування жовчних протоків стало «золотим стандартом» у лікуванні гострого холангіту, незалежно від його характеру [177]. Протипоказанням до виконання лікувальної ЕРХПГ за допомогою стандартного дуоденоскопа вважається непрохідність дванадцятипалої кишки і хірургічно змінена анатомія шлунково-кишкового тракту [129]. Як уже згадувалося вище, час початку ендоскопічного дренування жовчних протоків є вкрай важливим фактором, що визначає результати лікування.

У Токійських клінічних рекомендацій з лікування гострого холангіту та холециститу (TG, 2007р.) 2/3 висококваліфікованих фахівців з панкреатобіліарної хірургії підтримали використання термінового або раннього дренування жовчних протоків у пацієнтів з холангітом II і III ступеня тяжкості (Nagino M. et al., 2007). Перед біліарною декомпресією рекомендується проводити канюляцію жовчної протоки, яка може бути виконана під рентгенологічним контролем з введенням контрастної речовини або за допомогою провідника. При цьому у двох метааналізах рандомізованих досліджень було показано, що провідникова канюляція дозволяє збільшити число успішних канюляцій і запобігає розвитку пост-ЕРХПГ панкреатиту у порівнянні зі стандартною технікою канюляції [199]. Одночасно із цим у двох інших рандомізованих дослідженнях були отримані зворотні результати: автори не встановили достовірної різниці у частоті

успішних канюляцій і частоті розвитку післяопераційного панкреатиту для двох методик канюляції жовчної протоки [169]. У разі, коли канюляція жовчної протоки виявляється неуспішною, у якості альтернативної методики може бути запропоновано розсічення папілотомом, яке дозволяє відкрити отвір жовчної протоки для канюляції [4, 38]. Важливо відзначити, що при використанні даної техніки висока ймовірність розвитку серйозних ускладнень, таких як гострий панкреатит і перфорація. Тому розсічення має виконуватися тільки досвідченими ендоскопістом [11, 92].

Ендоскопічне транспапілярне дронування жовчних протоків можна розділити на 2 типи: ендоскопічне назобілярне, як зовнішнє дронування, і ендоскопічне біліарне стентування, як внутрішнє дронування. Хоча обидва типи дронування можуть виконуватися у всіх пацієнтів з гострим холангітом, протипоказаннями до їх проведення є випадки, коли неможливо ендоскопом досягти дуоденального сосочку через непрохідність шлунково-кишкового тракту або хірургічно зміненою анатомії, а також, якщо пацієнт у критичному стані і виконання ендоскопічних процедур недоцільно [155]. Зокрема, рекомендується уникати ендоскопічного назобілярного дронування у пацієнтів з психічними порушеннями, які можуть видалити трубку, і у пацієнтів з аномальною будовою носової порожнини, що викликає труднощі при введенні назобілярного дренажу [70].

Говорячи про ефективність двох типів ендоскопічного дронування, слід зазначити, що у трьох порівняльних дослідженнях не було отримано статистично значущої різниці у технічному і клінічному успіху дронування, частоті ускладнень та смертності між ендоскопічним назобілярним дронуванням та ендоскопічним стентуванням [71].

Відповідно до даних результатів рекомендації TG13 пропонують вибирати між двома цими способами, спираючись на власні досвід і переваги. Також у рекомендаціях TG13 йдеться про те, що додаткове виконання ЕПСТ залежить від стану пацієнта і від навичок лікаря. У свою чергу, відповідно до попередніх рекомендацій TG07 додаткова ЕПСТ не є

необхідною у пацієнтів з гострим холангітом з наступних причин: додаткова ЕПСТ викликає ускладнення (в першу чергу, кровотеча); пост-ЕПСТ кровотеча є одним з факторів ризику розвитку гострого холангіту [200]. Зокрема, слід уникати використання ЕПСТ у пацієнтів з холангітом III ступеня тяжкості, ускладненого коагулопатією. Проте, у ЕПСТ є і деякі переваги: даний метод не тільки забезпечує дренажування, але також дозволяє здійснити одномоментну літоекстракцію у пацієнтів з холедохолітіазом (не ускладненою гострим холангітом); розсічення ЕПСТ може забезпечити доступ до жовчного протоку, дозволяючи провести дренажування пацієнтам, у яких виконання селективної канюляції жовчної протоки за стандартною методикою неможливо [210].

У даний час черезшкірне дренажування жовчних протоків розглядається як альтернативний метод лікування гострого холангіту після ендоскопічного дренажування через можливість ускладнень, включають кровотечу у черевну порожнину та жовчний перитоніт, а також через необхідність більш тривалого перебування у стаціонарі. Незважаючи на це, даний вид дренажування може бути виконаний при наступних обставинах: у пацієнтів з неможливістю папілотомії через непрохідність шлунково-кишкового тракту, коли проведення ендоскопа і ендоскопічне дренажування ускладнене або неможливе [29, 88]. Більш того, навіть у пацієнтів з нормальною анатомією шлунково-кишкового тракту може бути виконано черезшкірне дренажування в разі невдачі ендоскопічного дренажування. Відносним протипоказанням до виконання черезшкірного дренажування є коагулопатія [39].

Черезшкірні способи дренажування можуть здійснюватися під контролем УЗД, або рентгеноскопії. Згідно з Рекомендаціями Американської асоціації радіологів, частота успішних дренажувань, виконуваних черезшкірним методом, у пацієнтів з розширенням жовчних протоків становить 85%, без розширення жовчних протоків - 65% [205]. Як правило, черезшкірні методи дренажування використовуються для усунення механічної жовтяниці, і гострого холангіту пухлинного генезу. При цьому необхідно підкреслити відмінність

між дистальною і проксимальною непрохідністю жовчних протоків. Дистальна непрохідність може бути викликана раком підшлункової залози, дистальною холангіокарциномою або пухлинами ампулярної зони [21].

У інших дослідженнях описано виконання черезшкірного дренивання у змішаних групах пацієнтів – з проксимальною та дистальною непрохідністю жовчних протоків. Проте, при оцінці результатів даних досліджень, в які включено значну кількість хворих з дистальною непрохідністю, можна відзначити, що ці результати можна порівняти з результатами інших дослідників [28, 172, 198, 208].

Технічний успіх черезшкірного дренивання становить близько 90% у всіх дослідженнях, клінічний успіх – від 75 до 95%, смертність безпосередньо після процедури – від 0 до 2,8%, смертність протягом одного місяця після дренивання від 2,2 до 20,5%, що було обумовлено перебігом основного захворювання, а частота ускладнень – від 8,5 до 40%, причому більшість з них успішно усувалися за допомогою консервативної терапії. рецидиви механічної жовтяниці та гострого холангіту після черезшкірного дренивання відзначалися у 6-26% пацієнтів [66, 180]. При цьому у більшості пацієнтів з механічною жовтяницею і гострим холангітом дренивання виконувалося декілька разів. За даними інших авторів, частка ускладнень при черезшкірних втручаннях становить від 0,45-16% [177], летальність – 1,5-2,6% [30].

При проксимальній обструкції жовчних протоків виконання черезшкірного дренивання може бути більш важким завданням. Найчастішою причиною проксимальної непрохідності є пухлина Клатскіна [39]. Іншими причинами можуть бути рак жовчного міхура, поширений рак шлунку, метастази у печінці. У подібних випадках мета черезшкірного дренивання, як правило, паліативна – полегшити симптоми основного захворювання і поліпшити якість життя хворих [131].

У кількох дослідженнях черезпечінкове дренивання жовчних протоків показало себе технічно здійсненним і безпечною процедурою. [19, 223].

Смертність, обумовлена процедурою, склала 2,3%, а смертність протягом одного місяця після дренування – 40%. При цьому виживаність хворих залежала від причини механічної жовтяниці: пацієнти з пухлиною Клацкіна жили значно довше пацієнтів з раком жовчного міхура [203].

Схожі результати були отримані авторами, які повідомили про 100% технічний успіх черезшкірного дренування жовчних протоків у 138 хворих з холангіокарциномою [59]. При цьому рання клінічна відповідь на процедуру склала 90%, а частота серйозних ускладнень – 5,5%.

В цілому можна зробити висновок, що в даний час черезшкірні методи дренування жовчних протоків при холангіті злоякісного генезу є безпечними і ефективними.

Можливість внутрішньопротокової санації після зовнішньої декомпресії жовчних шляхів у комплексі лікувальних заходів при гострому холангіті досліджувалася багатьма авторами. Однак, показання до санації, способи та тривалість її проведення чітко не визначені [38, 80].

З приводу ефективності внутрішньопротокового введення антибіотиків і антисептичних препаратів думки фахівців не однозначні. Одні автори вважають, що більшість антибіотиків руйнується при безпосередньому контакті з жовчу, тому використання такого методу є недоцільним [40, 92]. Інші автори з успіхом застосовують для цих цілей різні антибактеріальні та антисептичні препарати [17, 39, 77, 135]. Використовували для внутрішньо холедохеального введення метронідазол, вводили фізіологічний розчин з баралгіном, новокаїном, фурациліном та нікотиновою кислотою [172].

Впровадили в практику спосіб лікування гострого холангіту шляхом тривалого проточного діалізу жовчних шляхів. Автори використовували сконструйовані триканальні дренажі для одночасного роздільного дренування печінкового та загального жовчного протоків [39].

Проводили місцеве лікування гострого холангіту через два назобіліарні дренажі, один з яких використовувався для введення у загальний жовчний протік лікарської композиції, інший виключав при цьому розвиток

додадкової жовчної гіпертензії. Лікарська композиція для місцевого лікування холангіту представляла собою суміш 1% розчину йодопірона та 30% розчину поліетиленоксиду у співвідношенні 1:1. При введенні 2-3 рази на добу терміни клінічного покращення склали 6 діб [28].

За даними інших авторів при застосуванні даних методик кількість післяопераційних ускладнень знизилася з 25,8 до 15,9%, післяопераційна, летальність – з 13,7 до 3,9,2% [144].

Запропонована активна санація жовчних шляхів зігрітими до 35-40° С мазями на водорозчинній основі (левасін, львовомеколь) за допомогою спеціально запропонованого дренажу, що дозволило в 2 рази швидше відновити функцію печінки і отримати негативні посіви жовчі на 6-ту добу лікування [5, 14, 225].

У комплексній терапії гострого холангіту пропонують проточно-промивні дренажування внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків з щоденним введенням у дренажі фторхінолона широкого спектра дії з розрахунку 200 мл 2-3 рази на добу з одночасним внутрішньовенним введенням цефалоспорину 4-го покоління [42].

З метою імунокорекції та зниження активності запалення у жовчних ходах пропонують транспозицію аутологічних екстракорпоральних стимульованих лейкоцитів, отриманих при плазмаферезі після центрифугування [129, 223].

Таким чином, незважаючи на запропоноване велика кількість різних препаратів і методів їх внутрішньо протокового введення, жоден з них не отримав широкого застосування в комплексній терапії гострого холангіту. Резюмуючи вищевикладене, конкретними завданнями лікування гострого холангіту є: невідкладна декомпресія жовчних протоків, яка усуває джерело інфекції, адекватна антибактеріальна терапія, гемодинамічна підтримка, респіраторна підтримка, імунокорекція, нутритивна підтримка, профілактика ускладнень втручань. Дані питання будуть висвітлені у нашому дослідженні.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ: МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика груп хворих

Проведено аналіз, обстеження та лікування 125 хворих гострим холангітом, які проходили лікування на клінічних базах ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у період з 2020-2023 рр. Хворі із запаленням жовчних протоків пухлинного походження з дослідження були виключені. На підставі даних про пацієнтів групи порівняння (60 - 48% хворих) проаналізовані причини виникнення холангіту, клінічні особливості хворих та результати їх лікування традиційним способом (холецистектомія, дронування жовчних протоків різними методами, антибактеріальна терапія, промивання дренажу загальної жовчної протоки розчином антисептика).

Для оцінки результатів використання в комплексному лікуванні жовчних шляхів мініінвазивних методик при гострому холангіті доброякісної етіології вивчені дані 65 (52%) пацієнтів, які склали основну групу.

Середній вік хворих у групі порівняння склав $68 \pm 7,3$ роки, питома вага жінок склала 68%, співвідношення чоловіків і жінок у групі склало 1:3,9. Середній вік пацієнтів в основній групі склав $71 \pm 10,2$ року, питома вага жінок – 70%, співвідношення чоловіків і жінок у досліджуваній групі – 1:2,8.

Найбільш частими симптомами холангіту були біль у животі (90,8%) і жовтяниця (75%). Температурна реакція відзначена у 76% пацієнтів, причому частіше (40% випадків) зустрічалася субфебрильна температура тіла, у 25,2% клінічних спостережень температурна реакція була відсутня. Тріада Шарко спостерігалася лише у 31% хворих. Пентада Рейнолдса відзначена у 2 випадках. Основною причиною холангіту, в обох групах, був холедохолітіаз – 60 (48%) пацієнт, причому резидуальний холедохолітіаз мав місце у 16 (12,8%) хворих. Стриктур жовчних протоків зумовили розвиток холангіту у 15 (12%) клінічних спостережень. У 11 спостереженнях стриктури

локалізувалися у термінальному відділі загальної жовчної протоки, у 1 пацієнтки була стриктура білідігестивного анастомозу. Панкреатит став причиною запалення жовчовивідних шляхів у 13 (10,4%) пацієнтів у 19(15,2%) пацієнтів гострий холецистит привів до розвитку холангіту. Причини виникнення холангіту відображені у таблиці 1.

Таблиця 1

Частота причин розвитку холангіту

Причини холангіту	Основна група	Група порівняння	Усього
Холедохолітіаз	31(47,7%)	29(48,3%)	60(48%)
Резидуальний холедохолітіаз	9(13,8)	7(11,7%)	16(12,8%)
Стриктури жовчних протоків	7(10,7%)	8(13,3%)	15(12%)
Гострий холецистит	10(15,4%)	9(15%)	19(15,2%)
Синдром Мірізі	1(1,5%)	1(1,7%)	2(1,6%)
Панкреатит	7(10,7%)	6(10%)	13(10,4%)
Усього	65(100%)	60(100%)	125(100%)

У всіх випадках запалення жовчного міхура про носило деструктивний характер з екстравезикальними ускладненнями. Синдром Мірізі був причиною розвитку запалення жовчних протоків у 2(1,6%) випадків у обох групах. Істотних відмінностей в причинах виникнення холангіту у основній та групі порівняння не було. За клінічним перебігом найбільш часто зустрічався гострий холангіт (у 75,4% та 68,3% клінічних спостережень відповідно по групам). Гостра рецидивна і хронічна форма холангіту відзначалися у 13,8% та 16,7% клінічних спостережень відповідно, абсцедуючий холангіт відзначений у 10,8% та 15% хворих згідно груп дослідження. Співвідношення форм холангіту за їх клінічним перебігом захворювання у групі порівняння та основній групах істотно не відрізнявся.

У всіх хворих явища непрохідності жовчних протоків (повної або часткової) були підтверджені за допомогою рентгенологічних або ендоскопічних досліджень, а так само під час оперативних втручань або при аутопсії. У основній групі раніше операції на гепатобіліарної області перенесли 6 (9,2%) пацієнтів, а у групі порівняння 7 (11,7%) пацієнтів.

Практично у всіх пацієнтів була супутня патологія. Найбільш часто виявлялися захворювання серцево-судинної, травної, дихальної систем. Ожиріння різного ступеня виявлено у третини пацієнтів, переважно у жінок обох груп дослідження.

Таблиця 2

Частота різних видів холангіту

Форма холангіту	Основна група	Група порівняння
Гострий холангіт	49(75,4%)	41(68,3%)
Гострий рецидивуючий холангіт	9(13,8%)	10(16,7%)
Абсцедуючий холангіт	7(10,8%)	9(15%)
Усього	65(100%)	60(100%)

2.2. Методи клініко-лабораторного та інструментального дослідження

Усім хворим проводився загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові. Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем загального білка і білкових фракцій, білірубіну, аланін-амінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, гамаглутамінтрансферази (γ -ГТ), осадових проб.

Для оцінки ефективності комплексного лікування у хворих холангітом доброякісної етіології у динаміці було проведено вивчення бактеріологічних посівів жовчі, так само визначалися клітинний склад жовчі, та її в'язкість. Матеріали отримували під час оперативних втручань, а так само з зовнішніх дренажів у ранньому післяопераційному періоді для визначення динаміки бактеріологічних посівів у кожного хворого проводили забір жовчі трикратно - під час оперативного втручання, потім у післяопераційному періоді на 3 та 7 добу. Жовч досліджували на якісне і кількісне визначення мікрофлори, а так само на чутливість до антибактеріальних препаратів.

Отриманий матеріал досліджувався за допомогою цитологічних і мікробіологічних методик у аеробних умовах. Для бактеріологічного дослідження посіви жовчі застосовували середовище Ендо, жовчно-сольовий, кров'яної та м'ясопептонний агар у стерильних умовах.

Для кількісного визначення обсіменіння мікроорганізмами у одиниці об'єму (ступінь бактеріохолії) використаний метод секторних посівів.

Для оцінки динаміки форменого складу жовчі при холангіті використовувалася фазово-контрастна мікроскопія, при цьому у мазку враховувалася кількість лейкоцитів у епітеліальних клітинах. У пацієнтів досліджувалися мазки жовчі, отримані під час оперативних втручань та з дренажу жовчних протоків на 3, 5, 7, 9 добу, пофарбовані за Романовським – Гімзою. Для визначення в'язкості жовчі використовувався гемовіскозіметр капілярний ВК-4.

У хворих на холангіт проводилося визначення в'язкості жовчі з зовнішнього дренажу на 1, 3, 5, 7 та 9 добу раннього післяопераційного періоду. З метою оцінки тяжкості хворих на гострий холангіт у дослідженні застосовувалися Токійські клінічні рекомендації щодо лікування гострого холангіту і холецистити 2013, 2018 роки (TG, 2013, 2018 р.). Дані рекомендації викладені у керівництві "Токуо Guidelines", яке були прийняті на всесвітньому конгресі гепатопанкреатобіліарної хірургії у 2007 році і неодноразово доповнювалися в наступні роки (Kimura Y. Et al., 2007,2013; Kiriyaama S. et al., 2012, 2013).

За даними Токійського клінічними рекомендаціями (TG, 2013, 2018 р.) виділяли наступні види гострого холангіту:

1. Важкий холангіт (Grade III) - холангіт з розвитком дисфункції, за принаймні, одного з наступних органів та систем: серцево-судинна система (гіпотонія, що вимагає введення допаміну у дозі > 5 мкг / кг на хв, або норадреналіну у будь-якій дозі); нервова система (порушення свідомості); дихальна система ($PaO_2 / FiO_2 < 300$); ниркова недостатність (розвиток олігоурії, креатинін > 150 мкмоль / мл); печінкова недостатність (протромбіновий час $> 1,5$); кровотворна система (кількість тромбоцитів $< 100 \times 10^9$ у 1 л).

2. Помірний холангіт (Grade II) - гострий холангіт, відповідає не менше ніж двом представленим критеріям: рівень лейкоцитів $> 12 \times 10^9$ / л або $<$

4×10^9 / л; лихоманка $> 39^\circ\text{C}$; вік старше 75 років; гіпербілірубінемія (прямий білірубін > 150 мкмоль / л); гіпоальбумінемія (вміст білка менше 70% від норми).

3. Легкий холангіт (Grade I) - гострий холангіт, що не відповідає критеріям важкого та помірного холангіту.

Застосовувалися різні інструментальні методи дослідження. Всім хворим на етапі вступу до стаціонару та у ході лікування для встановлення рівня біліарного блоку, уточнення причин біліарної обструкції та контролю ефективності надання допомоги виконувалося скринінгове діагностичне УЗД з використанням ультразвукових сканерів «Aloka SSD - 5500».

Дуоденоскопія з оглядом великого сосочка дванадцятипалої кишки. Всім хворим для оцінки стану ВСДК та визначення можливості подальшого ендоскопічного втручання проводили скринінгове діагностичне ендоскопічне дослідження з використанням ендоскопічного комплексу Olympus EVIS EXERA II та різних моделей відеоендоскопів. Під час огляду обов'язково зазначалося: форма ВСДК, наявність або відсутність патологічних розростань у області ВСДК, темп надходження жовчі, її колір і прозорість. Забезпечення мініінвазивних втручань під УЗ та R-контролем. Для діагностичного обстеження жовчних протоків та жовчного міхура і виконання ряду оперативних втручань (папілосфінктеротомії, літоекстракції, літотрипсії) використовували ультразвуковий сканер «Aloka SSD-5500» та рентген телевізійну установку з РТС 612.

ЕндоУЗД (ендосонографія). У випадках неможливості установки причини блоку ЖВП хворим виконувалося дане діагностичне дослідження. Використовувався гнучкий ендоскоп з відеокамерою та ультразвуковим датчиком, що забезпечувало високу якість зображення з роздільною здатністю менше 1 мм, недоступне іншим методам дослідження. При цьому виключалася небезпека виникнення ускладнень, властивих ЕРХПГ.

Для уточнення діагнозу і визначення обсягу планованого радикального оперативного втручання проводили комп'ютерну томографію з

використанням мультиспірального комп'ютерного томографа «Siemens S 600».

Магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) виконувалася при не інформативності інших методів діагностики або неможливості їх виконання (наявність алергічної реакції на рентген-контрастні препарати). Незважаючи на свою дорожнечу, перевершує інші методи діагностики (точність методу 97-98,5%).

Мініінвазивні методи дослідження та декомпресії жовчовивідних шляхів – методи, спрямовані на відновлення жовче відведення з внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків при наявності їх обструкції з мінімальною травматизацією тканин та впливом на загальний стан хворого. Ці методи поділялися на ендоскопічні (ретроградні) та черезшкірні (антеградні). Ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ) проводилася за допомогою дуоденоскопа, різних папілотомів та електрохірургічного комплексу. При цій операції виробляли перетин внутрішньої та середньої порції сфінктера. У нашій роботі ЕПСТ виконувалася канюляційним (типовим), неканюляційним (атиповим) та комбінованим способами. Після остаточного позиціонування ріжуча струна інструменту натягувалася для того, щоб зменшити площу зіткнення з тканинами. Для розтину використовували електрохірургічні блоки потужністю 30-60 Вт. Застосовувався як режим «різання», так і змішаний режим розтину тканин. Перевагу віддавали режиму «різання», так як при його використанні зона коагуляційного некрозу була меншою, що знижувало ризик розвитку гострого панкреатиту. Однак при цьому режимі зростав ризик кровотечі, що не відзначалося при змішаному режимі. Після виконання ЕПСТ проводилася візуалізація країв рани ВДСК та гирла головного панкреатичного протоку. Надсікаючу папілотомію доводилося використовувати при неможливості виконання селективної канюляції, що спостерігалось при вклинених конкрементах, виражених рубцевих змінах. Для виконання надсікаючої папілотомії застосовувалися торцеві папілотомі та струнні папілотомі

спеціальної конструкції де ріжуча струна виходить з кінчика інструменту. За допомогою торцевих папілотомів виконувалася так звана атипова папілотомія.

Маніпуляція назобілярного дренивання (НБД) включала в себе наступні етапи: ЕПСТ, холангіографію для визначення рівня блоку, введення дренажу з металевим провідником та провідника ендоскопу, контрольну холангіографію, переклад дренажу з рота у ніс і фіксацію його на обличчі. Для проведення НБД використовувався спеціальний набір: дровий провідник довжиною 400-800 см, дренажі довжиною 250 см і діаметром 1,6-2,2 мм (5-7 Fr), сполучна трубка довжиною до 50 см для зручності збирання жовчі та промивання дренажу. Діаметр дренажу залежав від цілей дренивання. Для декомпресії та санації жовчних протоків зазвичай використовували дренажі великого діаметра (21-30,6 мм (7-10,2 Fr)).

Ендоскопічна літотрипсія та літоекстракція виконувалася як наступний етап після ЕРХПГ та рентгенологічного підтвердженого діагнозу холедохолітіазу. Ми вважали за краще проведення ендоскопічної літоекстракції у всіх випадках транспапілярних утручань при ЖКХ, незважаючи на розмір наявних конкрементів. Таким чином, знижувався ризик розвитку ускладнень (внаслідок вклинення каменю, можливого холангіту та панкреатиту), а також не виникало труднощів з визначенням подальшої тактики лікування. Літотрипсії з літоекстракцією виконували ендоскопічним літотриптором Olympus® та кошиками Дорміа - для екстракції дрібних і/або фрагментів зруйнованих великих конкрементів. Використання корзин Дорміа виявилось кращим і при наявності великих конкрементів, а також при вираженій дилатації і деформації жовчних протоків. При наявності конкрементів розміром більше 15 мм, множинних конкрементів, а також у разі невідповідності розміру конкремента діаметру дистального відділу холедоха, виконувалася механічна літотрипсія.

Ендоскопічне стентування (ЕС) жовчовивідних шляхів виконували як тимчасово (першим етапом лікування синдрому), так і постійно (остаточний

обсяг хірургічного втручання). Для проведення ЕС використовувалися: дуоденоскоп (Olimpus® з робочим каналом 4,2 мм), система доставки стентів (Wilson-Cook®MedicalInc) та різні стенти. Залежно від етапу втручання ендобіліарне стентування виконувалося або пластиковими, або нітіноловими стентами. Віддавали перевагу системі One Action Stent Introduction System, у якій внутрішній катетер та штовхач з'єднані між собою у єдиний блок. Після проведення струни через стриктуру на внутрішній катетер надягався стент, уся система проводилася по струні. Після установки направляючого катетера вище рівня стриктури знімався блок, що зв'язує катетер та штовхач у єдине ціле, після чого стент за допомогою штовхача встановлювався в жовчний протік.

Пряма (антеградна) черезшкірна черезпечінковахолангіографія (ЧЧХС) – це рентгенологічний метод дослідження жовчних протоків шляхом прямого введення контрастної речовини у жовчні шляхи з подальшою рентгенографією або рентгеноскопією. Метод ЧЧХС у даний час є найбільш поширеним і має незаперечні переваги, так як на екрані монітора видно внутрішньопечінкові протоки та пункційна голка на всьому протязі, що забезпечує безпеку та ефективність маніпуляції. Для проведення ЧЧХС використовувалася голка Chiba внутрішнім діаметром 21-22 G. За допомогою апарату УЗД візуалізували найбільш розширену внутрішню печінкову протоку. Після знеболювання шкіри та підшкірної клітковини виконували пункцію протоки за допомогою методу «вільної руки». Після того, як кінчик голки опинявся у просвіті розширеної жовчної протоки, жовч евакуювалася і вводилася контрастна речовина для проведення рентгенологічного дослідження. Черезшкірна черезпечінкова холедохостомія (зовнішнє та зовнішньовнутрішнє дренивання жовчовивідних шляхів) (ЧЧХлСт) – маніпуляція, яка має лікувальний характер і є продовженням антеградної холангіографії. Для її виконання нами використовувалися голки Чібо, різні види струн-провідників (провідник Коупа з м'яким рентгенконтрастним кінчиком, наджорсткий провідник Амплатца-Лундерквіста з J-подібним

кінчиком та гідрофільний нітіоловий провідник Roadrunner), ділататори, катетери для проходження стриктур. Перевагу віддавали дренажам 7-10 Fr з замком що фіксується, зовнішньовнутрішнім дренажам Рингу 8 Fr з отворами, зовнішньовнутрішнім дренажам з замком петлі що фіксується, розміром 10 Fr з отворами, зовнішнім дренажам загальної жовчної протоки з фіксацією диском Молнара.

Після пункції жовчної протоки голкою Чібо та холангіографії у жовчний протік заводили струну, а пункційну голку витягували. За струною послідовно вводили бужі калібром 6-8 F, якими розширювали отвір у передній черевній стінці та у жовчному протоці. Далі по струні-провіднику до рівня обструкції і / або у кишку (при подоланні обструкції бужем або катетером) заводили дренажну трубку діаметром 10,2 Fr, після чого провідник видаляли. Потім виробляли фіксацію дренажної трубки та рентгенологічний контроль положення дренажу. Антеградне протезування і стентування жовчовивідних шляхів – мініінвазивні операції, спрямовані на відновлення відтоку жовчі у кишку шляхом постановки у жовчні протоки спеціальних протезів або стентів. По суті, обидві ці маніпуляції є варіантом внутрішнього дренивання ЖВП. Антеградне протезування та стентування мають ряд переваг в порівнянні з зовнішньовнутрішнім дрениванням: немає болю у місці виходу дренажу на шкіру, відсутня можливість випадкового видалення дренажу, немає втрати жовчі. Для антеградного стентування використовували нітіолові стенти. Методика виконання була наступна: через встановлений черезпечінковий дренаж у дванадцятипалу кишку вводили струну, дренаж видаляли. За провідника через ділянку оклюзії проводили бужі від 8 до 12 Fr. Під рентгенологічним контролем стент на пристрої доставки заводили у кишку через область стенозу, після чого розкривали його, а пристрій доставки витягували. По струні у ЖВП – проксимальніше стента – вводили зовнішній дренаж, що дозволяло здійснювати зовнішнє дренивання і контролювати положення стента.

2.3. Статистична обробка даних

Статистична обробка матеріалу, отриманого у ході дослідження проводилася за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 6.1 (StatSoft, Inc., США) та Microsoft Excel (Microsoft Office 2016) у середовищі операційної системи Windows 10. База даних представлена пацієнтами у кількості 125 осіб, для кожного з яких велася інформація, що включає основні клінічні, лабораторні та інструментальні дані, характер досліджень, хірургічних втручань, ускладнень та результат захворювання. Порівняння груп хворих та отримані числові характеристики спостережень аналізувалися у програмі Microsoft Excel. Для статистичної обробки кількісних нормально розподілених ознак застосовували параметричний критерій t-критерій Стьюдента. Вибірki в основній та групі порівняння мали незалежний характер. У ході дослідження вираховувались середні квадратичні відхилення у кожній з груп і дисперсія генеральних сукупностей. Статистично значущими відмінності у порівнюваних групах вважалися при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3.

ЛАБОРАТОРНІ ДІАГНОСТИЧНІ ОЗНАКИ ГОСТРОГО ХОЛАНГІТУ, ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

3.1. Діагностичні критерії тяжкості стану хворих на гострий холангіт

Для діагностики гострого холангіту визначалися основні лабораторні показники, що дозволяють розраховувати рівень органної недостатності за шкалою SOFA, і вираженість системної запальної реакції з критеріям SIRS, а також концентрацію прокальцитоніну плазми крові. Всі ці дослідження виконувались у динаміці перебування пацієнта у стаціонарі: у момент надходження хворого, у першу, третю та п'яту добу післяопераційного періоду.

Згідно з отриманими результатами всі хворі були поділені на чотири групи.

- Група 1 – пацієнти з механічною жовтяницею без ознак запальної реакції (SIRS = 0) – 29 хворих.
- Група 2 – пацієнти з механічною жовтяницею та незначно вираженою запальною реакцією (SIRS одна ознака) (гострий холангіт) – 37 хворих.
- Група 3 – пацієнти з двома або більше ознаками SIRS (біліарний сепсис) – 17 хворих.
- Група 4 – пацієнти з двома або більше ознаками SIRS та органної дисфункцією SOFA > 0 (важкий біліарний сепсис) – 14 хворих.

Таким чином, для діагностики гострого холангіту були використані наступні клінічні ознаки: підвищення температури тіла до 38°C та біль у правому підребер'ї. З лабораторних методів застосовувалися дослідження загально клінічного аналізу крові та біохімічні показники крові. Лабораторними ознаками, характерними для гострого холангіту були виділені: лейкоцитоз не вище 12×10^9 /л, рівень білірубину крові 22 мкмоль/л та вище. Крім аналізу клінічної симптоматики та лабораторних показників діагностика гострого холангіту базувалася на даних інструментального

дослідження Одним із найбільш інформативних неінвазійних методів було ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Сонографічно обстежені всі хворі, госпіталізовані до клініки з діагнозом гострий холангіт. Прямими ехо-симптомами гострого холангіту були ознаки біліарної гіпертензії, а саме, розширення внутрішньопечінкових жовчних протоків, розширення загальної печінкової протоки, а також тіні конкрементів у гепатикохоледоха. У таблиці 3.1 представлені показники кожної групи.

Таблиця 3.1

Діагностичні ознаки у хворих досліджуваних груп

Групи пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	Білірубін більше 22 мкмоль\л	Білірубін більше 22 мкмоль\л	Білірубін більше 22 мкмоль\л	Білірубін більше 22 мкмоль\л
	SIRS - 0	SIRS - 1	SIRS – 2 та більше	SIRS – 2 та більше
	SOFA - 0	SOFA - 0	SOFA - 0	SOFA - 0
	УЗ ознаки біліарної гіпертензії	УЗ ознаки біліарної гіпертензії	УЗ ознаки біліарної гіпертензії	УЗ ознаки біліарної гіпертензії

Таким чином, визначили наступні критерії віднесення хворих до першої групи (гострий холангіт). 1. Підвищення температури тіла до 38°C; 2. Гіпербілірубінемія >22 мкмоль/л; 3. Лейкоцитоз не вище 12×10^9 /л; 4. Ультразвукові ознаки біліарної гіпертензії.

Тяжкі інфекції та сепсис супроводжуються загальновідомими клінічними та лабораторними ознаками системної запальної реакції, які рекомендовані як діагностичні критерії та послужили основою сучасної класифікації сепсису. Проте лихоманка, задишка, тахікардія та лейкоцитоз часто зустрічаються і при неінфекційній системній запальній реакції. Аналогічні ознаки нерідко спостерігаються у пацієнтів зі стерильними формами панкреонекрозу, тяжкою травмою, опіками, після великих хірургічних втручань та навіть при тяжкій серцевій недостатності. Класичні лабораторні маркери запального процесу, такі як кількість лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарна формула, лейкоцитарний індекс інтоксикації, швидкість осідання еритроцитів, концентрація С-реактивного білка,

володіють низькою специфічністю і недостатньо надійні для ранньої та точної діагностики сепсису. Сучасні мікробіологічні дослідження відрізняються високою специфічністю, але їх загальна чутливість вбирається у 25-45%. Не викликає сумнівів той факт, що раннє виявлення джерела інфекції та сепсису сприяє своєчасного проведення хірургічного втручання та інтенсивної терапії, включаючи антибактеріальну терапію, та важливо для запобігання прогресу хвороби, розвитку поліорганної дисфункції та смерті. Враховуючи, що летальність при біліарному сепсисі багато у чому обумовлена його пізньою діагностикою та неефективним моніторингом лікування, особливий інтерес представляє пошук надійних маркерів системної запальної реакції.

У роботі для діагностики тяжких форм гострого холангіту та біліарного сепсису пропонується визначення концентрації прокальцитоніну (PCT) у плазмі крові, крім того, діагностичним критеріям відносимо дві або більше ознак синдрому системної запальної реакції (SIRS), а також клінічні ознаки гострого холангіту. До SIRS відносилися такі показники: температура тіла $> 38^{\circ}\text{C}$ або $< 36^{\circ}\text{C}$; частота серцевих скорочень $> 90/\text{хв}$; частота дихання $> 20/\text{хв}$ або гіпервентиляція ($\text{Pa CO}_2 < 32 \text{ мм рт.ст.}$); лейкоцити крові $> 12 \times 10^9/\text{л}$ або $< 4 \times 10^9/\text{л}$, або незрілі форми $> 10\%$.

Про важкий біліарний сепсис говоримо в тих випадках, коли до вищеописаних ознак приєднується поліорганна недостатність.

Оцінку функціональної органо-системної спроможності при сепсисі проводили за критеріями A. Ваue та ін. або шкали SOFA. Шкала SOFA (Sepsis organ failure assessment) дозволяє визначити у кількісному вираженні тяжкість органо-системних порушень. Нульове значення за шкалою SOFA вказує на відсутність органної дисфункції. Шкала SOFA має на сьогодні найбільш повноцінне наукове підтвердження інформаційної значущості, що уможливило її використання у більшості лікувальних закладів. Показники шкали SOFA наведено у таблиця 3.2.

Таблиця 3.2

Показники шкали SOFA які застосовувалися у пацієнтів досліджуваних груп

Бали	0	1	2	3	4
Дихання, (PaO ₂ /FiO ₂)	>400	<400	<300	<200 з респіраторною підтримкою	< 100 з респіраторною підтримкою
Тромбоцитопенія, 10 ³	> 150	<150	< 100	<50	<20
Білірубін, моль\л	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Гіпотензія	-	АД ср < 70 мм рт.ст.	Допамін < 5 або добутамін	Допамін > 5 або адреналин < 0,1 або норадреналин < 0,1	Допамін > 5 або адреналин > 0,1 або норадреналин > 0,1
ЦНС, за Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Нирки, об'єм сечовиведення	< 110	110-170	171-299	300-440 500мл/добу	>440 <200 мл/добу

Для кожної з груп був проведений аналіз результатів лікування, а саме, дослідження рівня летальності та тривалість лікування. Отримані результати відображені у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Аналіз результатів лікування у пацієнтів досліджуваних груп

Показники	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Летальність, %	0	10,9	28,2	56,9
Терміни лікування, діб	16	17	24	30

Як видно з представленої таблиці, має місце достатньо високий відсоток летальності у другій, третій та четвертій групах. Крім того, досить висока тривалість лікування даної категорії пацієнтів. Все це послужило поштовхом для проведення подальшого дослідження.

3.2. Диференційна діагностика за визначенням рівня прокальцитоніну крові у хворих досліджуваних груп

При надходженні пацієнтів з гіпербілірубінемією за раніше описаними ознаками розподілялися на 4 групи. Далі для хворих кожної групи проводили дослідження рівня РСТ плазми крові до оперативного втручання, на 1, 3 та 5 добу післяопераційного періоду. Значення рівня РСТ до операції у хворих з МЖ, ГХ, біліарним сепсисом та важким біліарним сепсисом представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Досліджувані групи хворих				
Рівень РСТ до хірургічного втручання, нг\мл	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	0,2±0,04*	1,3±0,05*	5,9±0,3*	8,0±1,0*

Примітка - * - p<0,001

З таблиці видно, що середнє значення рівня РСТ плазми крові у хворих з МЖ до операції становить $0,2 \pm 0,04$, у пацієнтів з ГХ – $1,3 \pm 0,05$, у хворих з біліарним сепсисом та важким біліарним сепсисом досягає $5,9 \pm 0,3$ та $8,0 \pm 1,0$ відповідно. Слід зазначити, що ми отримали достовірно значні відмінності у групах пацієнтів з МЖ та ГХ (p<0,001), відмінності так само достовірно значущі у групах з ГХ та біліарним сепсисом (p<0,001).

У першу добу післяопераційного періоду рівень РСТ у хворих з МЖ становив $0,09 \pm 0,04$ у хворих з ГХ $0,8 \pm 0,05$ у групі з біліарним сепсисом та важким біліарним сепсисом дорівнював $4,2 \pm 0,3$ та $5,9 \pm 0,9$. Тут також ми отримали достовірно значні відмінності у групі пацієнтів з МЖ та ГХ та у пацієнтів з біліарним сепсисом та ГХ (p<0,001). У таблиці 3.5 представлені значення РСТ у першу добу після операції у досліджуваних групах.

Таблиця 3.5

Значення прокальцитоніну у першу добу після операції у досліджуваних групах

Досліджувані групи хворих				
Рівень РСТ на першу п\о добу, нг\мл	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	0,09±0,4*	0,8±0,05*	4,2±0,3*	5,9±0,9*

Примітка - * - p<0,001

На третину добу післяопераційного періоду рівень РСТ у хворих з МЖ становив $0,07 \pm 0,03$ у хворих з ГХ $0,5 \pm 0,04$ у групі з біліарним сепсисом та

важким біліарним сепсисом дорівнював $2,4 \pm 0,2$ та $3,7 \pm 0,3$. Тут також ми отримали достовірно значущі відмінності у групі пацієнтів із МЖ та ГХ та у пацієнтів з біліарним сепсисом та ГХ ($p < 0,001$). У таблиці 3.6 представлені значення РСТ на третю добу після операції у досліджуваних групах.

Таблиця 3.6

Значення прокальцитоніну на третю добу після операції у досліджуваних групах

Досліджувані групи хворих				
Рівень РСТ на третю п\о добу, нг\мл	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	$0,07 \pm 0,03^*$	$0,5 \pm 0,04^*$	$2,4 \pm 0,2^*$	$3,7 \pm 0,3^*$

Примітка - * - $p < 0,001$

Значення рівня РСТ на п'яту добу після операції у хворих з МЖ, ГХ, біліарним сепсисом та важким біліарним сепсисом представлені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7

Значення прокальцитоніну на п'яту добу після операції у досліджуваних групах

Досліджувані групи хворих				
Рівень РСТ на п'яту п\о добу, нг\мл	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	0	$0,3 \pm 0,03^*$	$0,9 \pm 0,1^*$	$2,2 \pm 0,8^*$

Примітка - * - $p < 0,001$

З таблиці видно, що РСТ у плазмі крові у хворих з МЖ на п'яту добу післяопераційного періоду не визначається, у пацієнтів з ГХ склав $0,3 \pm 0,03$ у хворих з біліарним сепсисом та важким біліарним сепсисом досягає $0,9 \pm 0,1$ та $2,2 \pm 0,8$ відповідно. Слід зазначити, що ми отримали достовірно значущі відмінності у групах пацієнтів з МЖ та ГХ ($p < 0,001$), відмінності так само достовірно значущі групи з ГХ та біліарним сепсисом ($p < 0,001$).

Таким чином, провівши дослідження рівня РСТ у хворих в описаних групах можна зробити такі висновки. Достовірно значущі відмінності на рівні РСТ у хворих з МЖ та ГХ, також відмінності були достовірно значущі групи з ГХ та біліарним сепсисом. Враховуючи отримані дані, можна

рекомендувати отримані значення для діагностики МЖ, ГХ та біліарного сепсису та важкого біліарного сепсису.

Таким чином, при значеннях РСТ до 0,2 нг/мл говоримо про МЖ, при рівні 0,2 - 1,3 нг/мл можна стверджувати, що хворий на ГХ. Якщо рівень РСТ у інтервалі від 1,3 до 5,9 нг/мл, то це свідчить про прогресування захворювання та розвиток біліарного сепсису. При значеннях РСТ у плазмі крові > 5,9 можна стверджувати про розвиток у хворого на важкий біліарний сепсис з поліорганною недостатністю. Чітко простежується динаміка рівня РСТ у досліджуваних групах. У таблиці 3.8 представлена динаміка рівня РСТ.

Таблиця 3.8

Динаміка рівня прокальцитоніну у досліджуваних групах

Терміни дослідження	Рівень РСТ			
	До операції	1 п\о доба	3 п\о доба	5 п\о доба
Механічна жовтяниця	0,2±0,04*	0,09±0,004*	0,07±0,03*	0
Гострий холангіт	1,3±0,05*	0,8±0,05*	0,5±0,04*	0,3±0,03*
Біліарний сепсис	5,9±0,3*	4,2±0,3*	2,4±0,2*	0,9±0,1*
Тяжкий біліарний сепсис	8,0±0,1*	5,9±0,9*	3,7±0,3*	2,2±0,8*

Примітка - * - p<0,001

Як видно з таблиці відбувається зниження РСТ у групі з МЖ від 0,2±0,04 до операції, до 0 на п'яту добу післяопераційного періоду. У групі з ГХ цей показник зменшується з 1,3±0,05 до 0,3±0,03. У пацієнтів з біліарним сепсисом та важким біліарним сепсисом від 5,9±0,3 та 8,0±1, до 0,9±0,1 та 2,2±0,8 відповідно.

Таким чином, динаміка рівня РСТ має важливе значення для моніторингу ефективності лікування, а також зниження його концентрації відбиває зменшення виразності запальної відповіді.

Отримані результати ми включили у розроблені нами критерії діагностики ГХ, біліарного сепсису та важкого біліарного сепсису. Критерії

діагностики ГХ: підвищення температури тіла до 38°C; гіпербілірубінемія > 22 мкмоль/л; лейкоцитоз не вище 12x10⁹/л; ультразвукові ознаки біліарної гіпертензії; прокальцитоніновий тест 0,2 до 1,3 нг/мл.

Критерії діагностики біліарного сепсису: дві або більше ознак SIRS: температура тіла > 38°C або < 36°C; частота серцевих скорочень > 90/хв; частота дихання > 20/хв або гіпервентиляція (Pa CO₂ < 32 мм рт.ст.); лейкоцити крові > 12x10⁹ або < 4x10⁹/л, або незрілі форми >10%; гіпербілірубінемія > 22 мкмоль/л; ультразвукові ознаки біліарної гіпертензії; прокальцитоніновий тест від 1,3 до 5,9 нг/мл.

Критерії діагностики важкого біліарного сепсису: SOFA>0; дві або більше ознак SIRS: температура тіла > 38°C або < 36°C; частота серцевих скорочень > 90/хв; частота дихання > 20/хв або гіпервентиляція (Pa CO₂ < 32 мм рт.ст.); лейкоцити крові > 12x10⁹/л або < 4x10⁹/л, або незрілі форми >10%; гіпербілірубінемія > 22 мкмоль/л; ультразвукові ознаки біліарної гіпертензії; прокальцитоніновий тест від 5,9 нг/мл та вище. У таблиці 3.9 представлені розроблені критерії діагностики

Таблиця 3.9

Критерії діагностики у хворих досліджуваних груп

Групи пацієнтів	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
	РСТ від 0 до 0,2 нг/мл	РСТ від 0,2 до 1,3 нг/мл	РСТ від 1,3 до 5,9 нг/мл	РСТ > 5,9 нг/мл
Діагностичні критерії	Білірубін більше 22 мкмоль\л	Білірубін більше 22 мкмоль\л	Білірубін більше 22 мкмоль\л	Білірубін більше 22 мкмоль\л
	SIRS - 0	SIRS - 1	SIRS – 2 та більше	SIRS – 2 та більше
	SOFA - 0	SOFA - 0	SOFA - 0	SOFA - 0
	УЗ ознаки біліарної гіпертензії	УЗ ознаки біліарної гіпертензії	УЗ ознаки біліарної гіпертензії	УЗ ознаки біліарної гіпертензії

Запропоновано принципово нову класифікацію запалення внутрішньо-позапечінкових жовчних протоків. Крім того, слід відзначити, що: ГХ – це, перш за все, морфологічні зміни поза- та внутрішньопечінкових жовчних протоках; біліарний сепсис – це сукупність системних запальних реакцій, що

виникають у відповідь на інфекцію жовчовивідних шляхів; важкий біліарний сепсис – це біліарний сепсис з розвиненою органною дисфункцією.

Таким чином, враховуючи прийняту у дослідженні класифікацію запалення внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків, а також розроблені критерії діагностики для ГХ, біліарного сепсису та тяжкого біліарного сепсису пропонується вдосконалена лікувальна тактика.

3.3. Протокол лікувальної тактики хворих на гострий холангіт

Протокол удосконаленої тактики лікування для хворих на ГХ полягав у наступному: при постановці діагнозу ГХ на підставі розроблених критеріїв діагностики, хворий госпіталізувався до хірургічного відділення, де починалася інфузійно-дезінтоксикаційна терапія та антибактеріальна терапія цефалоспоринами III-IV покоління. За відсутності позитивної динаміки від лікування протягом 6 годин, а саме збереження лейкоцитозу, високої температури, хворим виконувалося оперативне втручання.

Основним завданням оперативної допомоги була негайна декомпресія жовчних протоків. Види оперативних втручань та хірургічну тактику розглянемо у наступних розділах дисертаційного дослідження. Перевага цефалоспорину IV покоління віддано тому, що цефалоспорини IV покоління мають більш високу, ніж препарати попередніх поколінь, активність проти грамнегативних бактерій із сімейства *Enterobacteriaceae*, включаючи багато нозокоміальних полі резистентних штамів.

Особливістю цефепіма є хімічна структура цвіттеріону – одночасна наявність у молекулі двох зарядів – позитивного (четвертинний азот циклопентапіридинової групи) та негативного (цефемове ядро), яка сприяє більш швидкому проникненню препарату через зовнішню мембрану грамнегативних бактерій та ефективного зв'язування з мішенню – пеніцилін зв'язуючими білками. Цефепім має збалансований антимікробний спектр, який поєднує високу активність цефалоспоринів III покоління щодо грамнегативних бактерій (у ряді випадків їх перевершує) та активність попередніх поколінь щодо грампозитивних мікробів за спектром

антимікробної дії цефепім можна порівняти з фторхінолонами; препарат виявляє активність щодо синьогнійної палички. У цефепіму низький афінітет до бета-лактамаз грамнегативних бактерій, включаючи ESBL, і він менш чутливий до гідролізу цими ферментами у порівнянні з цефалоспоринами інших поколінь та деякими іншими беталактамними антибіотиками; цефепім долає резистентність до цефалоспоринів III покоління, пов'язану з гіперпродукцією хромосомних бета-лактамаз. Цефепім виявляє активність щодо багатьох штамів грамнегативних бактерій, стійких до цефалоспоринів III покоління.

Цефепім, завдяки унікальній цвіттаріонній структурі молекули і низькому зв'язуванню з білками плазми, добре проникає у органи та тканини черевної порожнини, забезпечуючи терапевтичну концентрацію у перитонеальному ексудаті та жовчі.

Найбільш важливим критерієм переваги обраної лікувальної тактики стало зниження летальності з 11,8% до 5,9%. Крім того, досліджуючи мікробіологію жовчі, ми отримали такі результати. У хворих які отримували цефалоспорини IV покоління у посівах жовчі на третю добу зростання мікрофлори не було у 89% пацієнтів, на п'яту добу післяопераційного періоду посіви були стерильні у 94% хворих.

У пацієнтів, які отримували антибактеріальну терапію після операції цефалоспоринами III покоління у поєднанні з аміноглікозидами або метрогілом, на третю добу після операції тільки у 79 (27%) хворих на посівах жовчі мікрофлора не виявлялася. До п'ятих діб посіви жовчі були стерильними у (67%) хворих.

Таким чином, отримані результати свідчать про більш ефективної санації біліарного тракту цефалоспоринами IV покоління, що пов'язано як ми вказували раніше, про те, що основний шлях виведення їх з жовчу, де вони досягають максимальної концентрації через три години після введення.

У протокол лікувальної тактики для хворих з тяжким перебігом ГХ – біліарним сепсисом. Дана група хворих при постановці діагнозу тяжкий

біліарний сепсис на підставі прийнятих критеріїв діагностики підлягає госпіталізації у відділення хірургічної реанімації. Протягом шести годин проводиться інтенсивна інфузійно-дезінтоксикаційна терапія та антибактеріальна терапія цефалоспоринами IV та карбапенемами. При відсутності септичного шоку через шість годин виконується екстрене оперативне втручання, спрямоване на декомпресію жовчних протоків. Карбапенеми (іміпенем та меропенем) відносяться до Р-лактамів. Порівняно з пеніцилінами та цефалоспоринами, вони більш стійкі до гідролізуючої дії бактеріальних р-лактамаз, та мають більш широкий спектр активності.

Карбапенеми мають потужну бактерицидну дію, обумовлену порушенням утворення клітинної стінки бактерій. Порівняно з іншими В-лактамами карбапенеми здатні швидше проникати через зовнішню мембрану грамнегативних. Карбапенеми діють на багато грампозитивних, грамнегативних та анаеробних мікроорганізмів.

Карбапенеми високоактивні щодо більшості грамнегативних бактерій сімейства *Enterobacteriaceae* (кишкова паличка, клебсієла, протей, ентеробактер, цитробактер, ацинетобактер, морганелла), у тому числі щодо штамів, резистентних до цефалоспоринів III-IV покоління та інгібіторозахищених пеніцилінів.

У хворих з важким біліарним сепсисом також вивчали мікробіологію жовчі. Досліджуючи жовч, отримані такі результати. У хворих, які отримували цефалоспорини IV покоління та карбапенеми у посівах жовчі досліджених на третю добу післяопераційного періоду зростання мікрофлори відсутнє у 87% пацієнтів, і на п'яту добу післяопераційного періоду посіви були стерильні у 91% хворих. Отже, бачимо більш ефективну санацію біліарного тракту у хворих отримували цефалоспорини IV покоління та карбапенеми, крім того, летальність знизилася з 58,8% до 35,3%.

Таким чином, поділ пацієнтів з гіпербілірубінемією на чотири запропоновані групи за виробленими критеріями діагностики та застосування обґрунтованої нової тактики для лікування кожної групи визначає результат

лікування, а саме, призводить до зниження летальності, скорочення ліжка дня. Одним із критеріїв для віднесення до тієї чи іншої групи є показник РСТ плазми крові даної категорії хворих.

РОЗДІЛ 4. ІМУННІ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ХОЛАНГІТОМ

4.1. Аналіз імунологічних та антиоксидантних порушень у хворих на гострий холангіт

Аналіз літератури показав, що знання про порушення імунітету на системному та на місцевому рівнях у хворих на гнійний холангіт нечисленні, а, найчастіше, і суперечливі. Окремі роботи свідчать про зниження вмісту у крові Т-лімфоцитів, у основному за рахунок хелперної субпопуляції, підвищення активності В-системи імунітету. При цьому, стан цитокінового статусу та місцевого імунітету у такої категорії хворих залишається практично невивченим: є дані про вміст лейкоцитів у жовчі, нечисленні відомості про активність нейтрофілів, у яких йдеться про знижену поглинальну здатність нейтрофілів.

У зв'язку з цим наступним етапом роботи стало вивчення показників місцевого імунітету з визначенням аналогічних параметрів на системному рівні у хворих на ГХ.

При дослідженні вмісту цитокінів у крові хворих на гострий гнійний холангіт (ГГХ) до проведення декомпресії жовчних шляхів було встановлено, що рівень ФНП був $327,7 \pm 61,3$ пг/мл, ІЛ-1В - $3451,0 \pm 138,8$ пг/мл, ІЛ-6 - $97,6 \pm 22,8$ пг/мл, ІЛ-4 – $56,7 \pm 10,2$ пг/мл. На 3 добу після декомпресії жовчних шляхів було встановлено достовірне зниження концентрації ФНПа, ІЛ-10, при цьому, рівень ІЛ-6 та ІЛ-4 достовірно не відрізнявся від показників отриманих до дренивання. До 7-ї доби відбувалося подальше зниження концентрації ФНПа, хоча, порівняно з 3-ю добою, різниця була не достовірною, рівень ІЛ-1В не змінювався. Рівень утримання ІЛ-6 до 7 діб після декомпресії підвищувався, що було достовірним як по відношенню до результатів, отриманих до дренивання жовчних шляхів, так і на 3 добу після нього. Вміст же ІЛ-4 до 7 доби достовірно не відрізнялося від показників виявлених до дренивання (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1

Дослідженні вмісту цитокінів у крові хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренивання	3 доба після дренивання	5 доба після дренивання
ФНПа, пг\мл	327,7±61,3	102,0±28,1	70,3±22,0
ІЛ-1В, пг\мл	3451,0±138,8	2901,9±82,2	2915,5±123,3
ІЛ-6, пг\мл	97,6±22,8	73,0±18,3	164,4±27,
ІЛ-4, пг\мл	56,7±10,2	78,0±16,2	79,3±18,3

При дослідженні вмісту С₃-компонента комплементу в крові хворих на ГХ до проведення декомпресії було встановлено, що його концентрація була 2082,5±198,2 мг/мл. На 3 та 7 добу після декомпресії жовчних шляхів, його зміст достовірно не відрізнявся від показників отриманих до дренивання. Рівень вмісту С₄-компонента комплементу до дренивання склав 472,4±61,2 мг/мл, а на 3 добу відбувалося його достовірне зниження. До 7 доби виявлено його подальше зниження, яке було достовірним як по відношенню до рівня, отриманому до дренивання, так і до рівня 3 діб (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Дослідженні вмісту С₃-С₄ компонента комплементу у хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренивання	3 доба після дренивання	5 доба після дренивання
С ₃ , мг\мл	2082,5±198,2	2183,9±204,7	2486,8±174,7
С ₄ , мг\мл	472,4±61,2	331,5±48,9	232,4±30,2

При визначенні вмісту імуноглобулінів у крові до проведення декомпресії жовчних шляхів рівень IgM був 203,3±32,1 мо/мл, IgG 161,5±19,2 мо/мл, IgA – 152,8±29,9 мо/мл, sIgA – 380,3±39,3 мо/мл. На 3 добу після декомпресії жовчних шляхів відбувалося статистично достовірне підвищення вмісту IgM, зниження IgG та sIgA, при незмінній концентрації IgA. До 7 доби після дренивання встановлено підвищення порівняно з 3 добою концентрації IgG та sIgA, зниження IgM, при цьому концентрація IgA не змінювалася (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Визначенні вмісту імуноглобулінів у хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренування	3 доба після дренування	7 доба після дренування
IgM, МО\мл	203,3±32,1	453,3±85,0	307,5±40,6
IgG, МО\мл	161,5±19,2	106,2±23,3	152,5±11,9
IgA, МО\мл	152,8±29,9	167,5±27,2	138,1±31,6
sIgA, МО\мл	380,3±39,3	253,3±21,3	670,9±71,4

Далі було вивчено вміст продуктів ПОЛ та активність каталази у сироватці крові хворих на ГХ. До дренування жовчних протоків вміст АГП було $1,42 \pm 0,1$ од., МДА - $9,0 \pm 0,3$ мкмоль/л, активність каталази – $20,6 \pm 3,3$. На 3 добу після декомпресії жовчного дерева виявлено зниження вмісту первинних (АГП) та вторинних продуктів (МДА) перекісного окиснення ліпідів, при цьому активність каталази знижувалася. До 7 доби концентрації АГП та МДА ще більшою мірою знижувалися, як і активність каталази (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Вміст продуктів ПОЛ та активність каталази у хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренування	3 доба після дренування	7 доба після дренування
АГП, Од	$1,42 \pm 0,1$	$1,08 \pm 0,12$	$0,51 \pm 0,07$
МДА, мкмоль\л	$9,0 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,2$	$1,12 \pm 0,3$
Каталаза	$20,6 \pm 3,3$	$29,4 \pm 4,7$	$20,1 \pm 2,7$

На наступному етапі було досліджено вміст цитокінів у жовчі хворих на ГХ. Встановлено, що на момент дренування загальної жовчної протоки вміст ФНП був $206,9 \pm 36,1$ пг/мл, ІЛ-1В - $1860,5 \pm 59,3$ пг/мл, ІЛ-6 – $121,5 \pm 25,8$ пг/мл, ІЛ-4 – $238,0 \pm 41,4$ пг/мл. До 3 діб після декомпресії достовірно знижувався вміст ФНПа, ІЛ-4, при цьому рівень ІЛ-1 (та ІЛ-6 не змінювався. До 7 доби, у порівнянні з 3, виявлено зниження концентрації ФНП, ІЛ-1В, ІЛ-4, при підвищенні концентрації ІЛ-6 (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Досліджено вмісту цитокінів у жовчі хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренивання	3 доба після дренивання	7 доба після дренивання
ФНПа, пг\мл	206,9±36,1	113,3±29,1	66,0±16,3
ІІ-1В, пг\мл	1860,5±59,3	1760,9±52,1	1383,7±45,
ІІ-6, пг\мл	121,5±25,8	156,9±29,4	271,7±40,
ІІ-4, пг\мл	238,0±41,4	133,2±17,9*	128,2±19,3

При дослідженні вмісту компонентів комплементу у жовчі хворих на момент дренивання встановлено, що вміст С₃-компонента комплементу було 333,2±43,1 мг/мл, С₄-компонента комплементу - 160,1±21,9 мг/мл. На 3 добу після декомпресії було виявлено достовірне зниження рівня вмісту С₃- та С₄-компонентів комплементу. До 7 доби вміст компонентів комплементу, порівняно з 3 добою, не змінювалося (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Дослідженні вмісту компонентів комплементу у жовчі хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренивання	3 доба після дренивання	7 доба після дренивання
С ₃ , мг\мл	333,2±43,1	188,3±31,0	221,5±31,4
С ₄ , мг\мл	160,1±1,9	46,0±7,7	41,0±6,5

Вміст ІgM у жовчі застосовуваним методом не визначалося. На момент дренивання рівень ІgG був 161,7±22,1 уо/мл, ІgА - 133,5±25,4 уо/мл, sІgА - 217,4±31,3 уо/мл. До 3-ї доби рівень ІgG залишався на рівні показників на момент дренивання, а концентрації знижувалися ІgА та sІgА (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7

Вміст імуноглобулінів у жовчі хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренивання	3 доба після дренивання	7 доба після дренивання
ІgG, МО\мл	161,7±22,1	182,2±30,7	145,9±21,7
ІgА, МО\мл	133,5±25,4	94,7±17,1	91,2±14,8
sІgА, МО\мл	217,4±31,3	121,0±16,4	90,0±12,2

Вміст продуктів ПОЛ у жовчі хворих на ГХ на момент дренивання було наступним: АГП - 0,67±0,08 од., МДА - 6,4±0,2 мкмоль/л, а активність каталази становить 4,9±0,2. До 3 доби після проведення декомпресії

спостерігалось зниження концентрації АГП та активності каталази, причому рівень МДА залишався незмінним. До 7 доби знижувалися рівні МДА та АГП, а активність каталази, порівняно з 3 добою, зростала (таблиця 4.8).

Таблиця 4.8

Вміст продуктів ПОЛ у жовчі хворих на гострий холангіт

Досліджувані показники	До дренивання	3 доба після дренивання	7 доба після дренивання
АГП, Од	0,67±0,08	0,49±0,06	0,30±0,02
МДА, мкмоль\л	6,4±0,2	5,48±0,4	3,2±0,07
Каталаза	4,9±0,2	1,01±0,07	2,53±0,2

Далі виявлення взаємозв'язку отриманих даних нами була проведено кореляцію між показниками імунного та антиоксидантного статусів у крові та клінічними показниками. Позитивний достовірний зв'язок встановлений між:

- ФНПа – температурою тіла;
- ІЛ-1 з – температурою тіла;
- С4 – з температурою тіла та ЧСС;
- АГП, МДА – інтенсивністю больового синдрому, температурою тіла, ЧСС;

Середньої сили позитивний зв'язок виявлено між:

- ФНПа – болем та ЧСС;
- ІЛ-1В - ЧСС;

Середньої сили негативний зв'язок:

- ІЛ-6 – температурою тіла та ЧСС;
- ІgМ – температурою тіла та ЧСС;

При проведенні кореляції показників імунного та антиоксидантного статусів крові з рутинними лабораторними показниками встановлено сильний позитивний достовірний зв'язок між:

- ФНПа – лейкоцити, білірубін, АСТ, АЛТ;
- ІЛ-1В, С₄, АГП, МДА – білірубін, АСТ, АЛТ;

Середньої сили позитивний достовірний зв'язок:

- ІЛ-1В, С₄, АГП, МДА – лейкоцити.

Сильний негативний достовірний:

Зв'язок виявлений між ІЛ-6 - лейкоцитами, білірубін, АСТ, АЛТ.

При проведенні аналізу кореляційного зв'язку між змінами показників імунного та антиоксидантного статусів у жовчі та клінічною симптоматикою було виявлено сильний позитивний зв'язок між:

- ФНПа, ІЛ-1В, ІЛ-4, ІgА, МДА – температурою тіла та ЧСС;
- С₃, sІgА - ЧСС;

Середньої сили позитивний зв'язок виявлено між:

- ФНПа, ІЛ-1В, МДА – болем;
- С₃ – температурою тіла;
- С₄ – температурою тіла та ЧСС;
- sІgА, АГП – болем та температурою тіла;

Сильний негативний зв'язок між:

- ІЛ-6 – температурою тіла та ЧСС;

Аналіз кореляційного зв'язку між змінами показників імунного та антиоксидантного статусів у жовчі та рутинними лабораторними показниками у крові хворих на ГХ був виявлений сильний позитивний зв'язок між:

- ФНПа, ІЛ-1В, ІЛ-4, С₃, С₄, ІgА, МДА - лейкоцити, білірубін, АСТ, АЛТ;

Середньої сили зв'язок встановлений між зміною АГП та лейкоцитами крові.

Сильний негативний зв'язок встановлений між ІЛ-6 жовчі та лейкоцитами, білірубін, АСТ, АЛТ крові.

Кореляційний аналіз між показниками імунного та антиоксидантного статусу у крові та жовчі показали, що сильний позитивний зв'язок спостерігався між

- ФНПа крові та ФНПа, ІЛ-4, С₄, ІgА, sІgА, АГП, МДА у жовчі;
- ІЛ-1, ФНПа, ІЛ-4, С₄, ІgА, sІgА з активністю каталази;
- ІЛ-6 – ІЛ-6;
- ІЛ-4 - ІgА, sІgА
- С₄ – С₄, ФНПа, ІgА, sІgА, активністю каталази;

- IgM – ІЛ-6;
- АГП – АГП, ФНПа, С₃;
- МДА – ФНПа, С₄, АГП;

Середньої сили кореляційний зв'язок встановлений між:

- ФНП - ІЛ-1, С₃, активністю каталази;
- ІЛ-1В - АГП, МДА;
- ІЛ-4 – АГП;
- С₄ - ІЛ-1, АГП, МДА;
- АГП – ІЛ-1В, ІЛ-4, С₄, ІgА, МДА, активністю каталази;
- МДА – ІgА, МДА, активністю каталази;

Сильний негативний кореляційний зв'язок виявлено між:

- ФНПа, ІЛ-1В, С₄, АГП, ІЛ-6;
- ІЛ-6 – ФНПа, ІЛ-4, С₄, ІgА;
- С₄, АГП – ІЛ-6;

Середньої сили негативний зв'язок:

- ІЛ-6 – ІЛ-1В, АГП, МДА;

Аналізуючи отримані дані про стан імунного, цитокінового та антиоксидантних статусів можна зробити наступні висновки:

Однотипні зміни за спрямованістю (зниження або підвищення у порівнянні з показниками до дренивання) у плазмі крові та жовчі виявлені за концентраціями ФНПа (3 та 7 доба), ІЛ-1 (3 та 7 доба), ІЛ-6 (7 доба), С₄ (3 та 7 доба), АГП (3 та 7 доба) та МДА (3 доба та 7 доба).

Отже, дані показники з огляду на їх роль у механізмах розвитку запалення, можуть свідчити про інтенсивність запального процесу у жовчних шляхах при ГХ

Зміни показників лише у жовчі, за відсутності таких у крові виявлено за концентраціями ІЛ-4, С₃, ІgА, що дозволяє використовувати дані показники, як маркери зниження або прогресування запалення жовчних протоків при ГХ з метою уточнення прогнозу захворювання та визначення термінів дренивання.

Різностямовані зміни показників у плазмі крові та жовчі виявлені у IgM, IgG, sIgA, активності каталази, що свідчить про різні за часом і рівнем протікання компенсаторних механізмів, що відбуваються на місцевому та системному рівнях.

Підтвердженням зазначених фактів став кореляційний аналіз, де між показниками ФНПа, ІЛ-1, ІЛ-6, С₄, АГП, МДА у крові та жовчі встановлено сильний позитивний зв'язок.

Аналіз же кореляційного зв'язку між показниками імунного, антиоксидантного статусів у крові та жовчі та клінічними, загальноприйнятими лабораторними показниками дозволяє використовувати для контролю ефективності лікування показники ФНП, ІЛ-1В, С₄ – компонента комплементу, АГП, МДА у крові хворих на ГХ. Особливо цінним вважаємо наявність зв'язку між ІЛ-4, IgA, С₃ – компонента комплементу у жовчі та зміною клінічної симптоматики та рутинних лабораторних показників, оскільки їх зміни у крові відсутні.

4.2. Динаміка основних маркерів запалення при оцінці ефективності лікування та визначення термінів тривалості декомпресії жовчних шляхів при гострому холангіті

Аналізуючи отриманий матеріал, можна констатувати, що у більшості хворих на ГХ на 7 добу після проведення декомпресії жовчних шляхів на тлі традиційного лікування відбувалася нормалізація основних клінічних параметрів (загальний стан, інтенсивність больового синдрому, температура тіла, ЧСС), зниження до нормальних цифр рівнів лейкоцитів, АСТ, АЛТ, достовірне зниження рівня білірубину та його фракцій більш ніж у 3 рази. Отже, отримані дані дозволяють припустити, що до 7 доби після проведення декомпресії жовчних шляхів у хворих на ГХ відбувається зменшення запального процесу в жовчних протоках, що може бути критерієм переходу до ендоскопічних методів лікування з вирішенням питання термінів радикальних операцій.

Відомо, що у нормі у біологічних рідинах організму визначаються надзвичайно низькі концентрації цитокінів, компонентів комплементу, продуктів ПОЛ, що у більшості випадків перебувають за порогом чутливості лабораторних методів. Однак, при патології вміст зазначених сполук у крові значно підвищується, перевершуючи нормальні концентрації у кілька десятків, сотень і навіть тисяч разів. Так, при інтенсивних та тривалих запальних процесах у крові накопичуються про запальні цитокіни ФНПа, ІЛ-1В, ІЛ-6, С₃, С₄-компоненти комплементу, продукти ПОЛ (АГП та МДА), що є маркерами запалення як у місцевому, і на системному рівнях.

Закономірним, також, є локальне підвищення їх концентрацій у вогнищах запалення. У той же час, у доступній нам літературі, ми не зустріли даних про вміст зазначених сполук у жовчі, як у нормі, так і за ГХ.

При аналізі основних показників цитокінового, імунного та оксидантних статусів (ФНПа, ІЛ-1В, ІЛ-6, С₃, С₄, АГП та МДА) у крові хворих на ГХ до проведення декомпресії жовчних шляхів, ми виявили їх високі концентрації, що перевершують показники здорових донорів у кілька десятків разів. До 7 доби після дренивання у хворих на ГХ у крові хоча й відбувалося достовірне зниження концентрацій ФНПа та ІЛ-1В, С₃, С₄, АГП та МДА, вони залишалися ще досить високими, а рівень ІЛ-6 зростав на 166%.

У зв'язку з вищевикладеним, можна припустити, що у хворих на ГХ на 7 добу після декомпресії жовчних протоків, не відбувається повна регресія запального процесу у жовчних протоках, та отже, тривалість декомпресії жовчних шляхів має перевищувати 7 діб. На цей термін мають відкладатися та оперативні втручання. Таким чином, при оцінці ефективності лікування та визначення термінів тривалості декомпресії жовчних шляхів при ГХ необхідно керуватися динамікою основних маркерів запалення (ФНПа, ІЛ-1, ІЛ-6, С₃, С₄, АГП та МДА) у невідривному зв'язку зі змінами клініко-лабораторної симптоматики.

Враховуючи отримані дані, модифіковано діагностичний лікувальний алгоритм при МЖ та ГГХ. Відповідно до алгоритму всім хворим виконується УЗД із визначенням типу жовчної гіпертензії, де I тип – гіпертензія у загальній жовчній протоці, II тип – гіпертензія у загальному печінковому протоці та жовчному міхурі, III тип – гіпертензія у пайових та сегментарних протоках. До проведення декомпресії жовчних шляхів проводиться аналіз параметрів основних маркерів запалення (ФНПа, ІЛ-1В, ІЛ-6, С₃, С₄, АГП, МДА). Далі, при виявленні у хворого гіпертензії II – III типу, жовчного дерева доцільно проводити декомпресію.

Після усунення симптомів холангіту, зниження рівня білірубіну у крові, поліпшення загального стану нормалізації показників зазначених маркерів запалення, але не раніше як через 7 діб, проводиться ЕРХПГ, ЕПСТ з літоекстракцією. Якщо ж спочатку у хворого є жовчна гіпертензія I типу, то виправдано виконання ЕРХПГ з ЕПСТ літоекстракцією.

Якщо знизити інтенсивність запалення при ГХ за допомогою вказаних методів не вдається, то, залежно від етіологічної причини, виконують відкриті оперативні втручання: холецистектомія, холедохолітотомія з дренажуванням загальної жовчної протоки та накладенням білідигестивних анастомозів.

РОЗДІЛ 5. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ХОЛАНГІТУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ РІЗНИХ ВИДІВ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧОВИВОДНИХ ШЛЯХІВ

З урахуванням високої післяопераційної летальності серед пацієнтів на ГХ після традиційних оперативних втручань, переважання хворих похилого та старечого віку, які мають тяжку, часом конкуруючу, супутню патологію, з високим операційно-анестезіологічним ризиком, у своїй повсякденній роботі ми дотримуємося диференційованого та індивідуального підходу до лікування кожного пацієнта з ГХ.

Впровадження у хірургічну практику малоінвазивні технології (ендоскопічні, черезшкірні та через печінкові) дозволило значно покращити результати лікування даної категорії хворих, тому ми також є прихильниками двоетапного методу лікування пацієнтів із ГХ.

У комплексі застосовуваних нами лікувальних заходів при ГХ основними є:

- комплексна інтенсивна терапія, спрямована на корекцію порушень гомеостазу;
- антибактеріальна терапія, що проводиться з моменту надходження хворого;
- малоінвазивні чи традиційні методи остаточного відновлення порушеного жовчовідтоку.

5.1. Традиційні хірургічні втручання як остаточний спосіб лікування гострого холангіту

Традиційні хірургічні втручання при ГХ виконані 60 хворим групи порівняння. Особливістю даної групи було переважання пацієнтів з деструктивними формами холециститу – 79,1% випадків, що значно ускладнювало лікувально-діагностичні заходи, що проводяться. Причини розвитку ГХ у пацієнтів групи порівняння представлені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1.

Причини розвитку гострого холангіту у хворих, яким виконувались традиційні оперативні втручання

Причини холангіту	Група порівняння
Холедохолітіаз	29(48,3%)
Резидуальний холедохолітіаз	7(11,7%)
Стрикттури жовчних протоків	8(13,3%)
Гострий холецистит	9(15%)
Синдром Мірізі	1(1,7%)
Панкреатит	6(10%)
Усього	60(100%)

Види оперативних втручань залежно від причин розвитку ГХ представлені у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Обсяг оперативних втручань при гострому холангіті у хворих, яким виконувались традиційні оперативні втручання

Причина ГХ	Виконані оперативні втручання			
	Усього	Дренування холедоха за Кером	В тому числі холедохолітотомія	Дренування за Холстедом-Піковським
Холедохолітіаз	22	22	22	-
Здавлення зовнішніх ЖВШ запальним інфільтратом	18	10	-	8
Здавлення зовнішніх ЖВШ голівкою ПЗ при панкреатиті	9	5	-	4
Лімфаденит навколо холедоха	11	11	-	-
Усього	60	48	22	12

Клініко-лабораторні ознаки ГХ регресували через 11±2,4 діб. Післяопераційний період становив 26±1,9 діб. Ускладнення відзначені у 61,9% хворого: прогресуюча печінково-ниркова недостатність – у 23,8%, ДВС-синдром – у 9,5%, нагноєння післяопераційної рани – у 12,6% пацієнтів. У післяопераційному періоді померло 19,1% пацієнта від прогресуючої печінково-ниркову недостатності.

5.2. Поєднане застосування традиційних та малоінвазивних ендоскопічних втручань у пацієнтів основної групи

Двоетапний метод лікування при ГХ, найбільш широко визнаний на сьогоднішній день застосовувався у 31 пацієнта основної групи дослідження. У цій групі переважали хворі з хронічним калькульозним холециститом – 61,5% осіб. У 30,8% пацієнтів ГХ розвинувся на тлі деструктивного холецистити, у 7,7% на тлі резидуального ХЗ після перенесеної раніше ХЕ. Причини розвитку ГХ у цій групі представлені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Причини розвитку гострого холангіту у хворих, яким застосовувався двоетапний метод лікування

Причини що призвели до обтурації	Кількість хворих
Холедохолітіаз	13 (41,9%)
Стриктурна ТВХ	11 (35,5%)
Поєднання ХЗ та стриктури ТВХ	7(22,6%)
Усього	31(100%)

ЕРПСТ виконано до оперативного лікування у 17 (45,8%) хворих, при цьому у 2 – ЕРПСТ з літоекстракцією виявилася нездійсненою, що вимагало екстреного оперативного лікування. Оперативне лікування у обсязі ХЕ з дренажуванням холедоха за Кером виконано у 12 (38,7%) хворих, у т.ч. у 7 пацієнтів – з холедохолітотомією. ХЕ з дренажуванням холедоха за Холстедом-Піковським виконано у 18 (58,1%) хворих. У післяопераційному період ЕРПСТ виконано у 7 (22,6%) хворих з приводу діагностованої при фістулохолангіографії стриктури ТВХ. У 2 пацієнтів цієї групи літоекстракцію не вдалося виконати ні ендоскопічно, ні хірургічним методом. У них з метою руйнування конкрементів успішно застосовано методика введення в жовчні протоки розчину гепарину. Види оперативних та ендоскопічних транспапільярних втручань представлені у таблиці 5.4

Таблиця 5.4

Види поєднаних оперативних та ендоскопічних втручань при гострому холангіті

Причини	ЕХПГ+ПСТ				Оперативне лікування (ОЛ)			
	Усього	ЛЕ	До ОЛ	Після ОЛ	Усього	Дренув. за Кером	ХЛТ	За Х-П
Холедохолітіаз	13	7	9	2	13	4	6	7
Стриктурна ТВХ	11	-	4	5	11	3	-	6
Поєднання ХЗ та стриктури ТВХ	7	-	4	2	7	4	4	5
Усього	31	7	17	9	31	11	10	15

Клініко-лабораторні ознаки ГХ після передопераційної ЕХПГ та ЕПСТ регресували на $7\pm 1,7$ діб. При хронічному запаленні жовчного міхура планове оперативне лікування другим етапом виконувалося не раніше ніж через 2 тижні після ендоскопічного втручання, при відновленні порушеного жовчовідтоку, а також при нормалізації клінічних та лабораторних показників. Післяопераційний період у цієї групи хворих становив у середньому $31\pm 2,4$ діб.

При деструктивному холециститі після ендоскопічного доступу порушеного жовчовідтоку у передопераційний період становив $1+0,2$ діб, оперативне втручання було закінчено дронуванням загальної жовчної протоки за Холстедом-Піковським (Х-П) без холедохотомії. Післяопераційний період цієї групи хворих становив середньому $23\pm 1,6$ діб.

Ускладнення відзначено у 9 (29,1%) хворих на деструктивні форми холецистити: прогресуюча поліорганна недостатність – у 2 (6,4%), загострення хронічного панкреатиту – у 3 (9,6%), нагноєння післяопераційної рани – у 4 (12,9%) пацієнтів. Необхідно відмітити, що вищезазначені ускладнення відмічені у хворих з деструктивними формами холецистити. Померло 2 (6,4%) пацієнта від прогресуючої поліорганної недостатності.

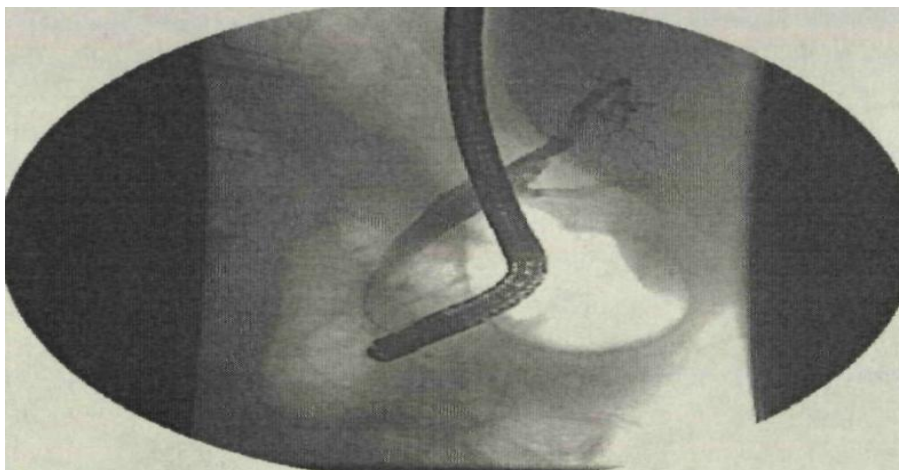


Рис. 5.1. Хвора Р. 63 роки. ЕХПГ з ПСТ та літоекстракцією.

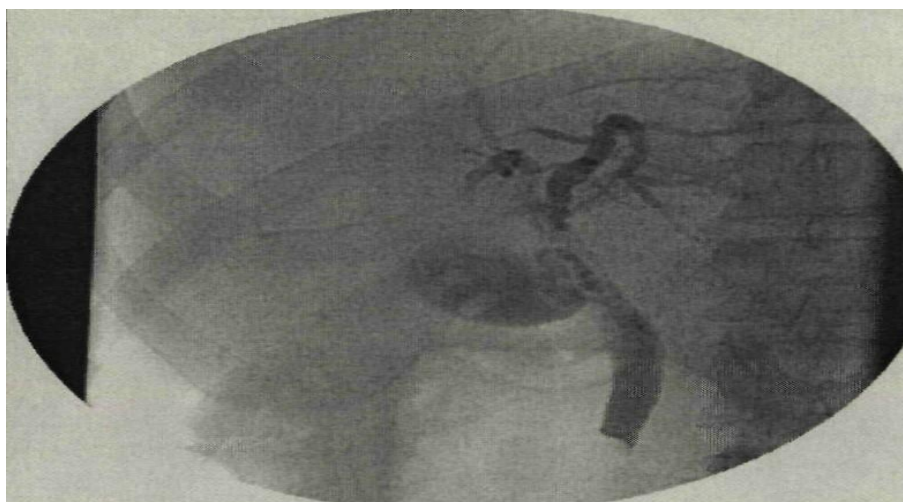


Рис. 5.2. Хвора Р. 63 роки. Рівень обструкції загальної жовчної протоки



Рис. 5.3. Хвора Р. 63 роки. Післяопераційна фістулохолангіографія

5.3. Ізольоване застосування малоінвазивних ендоскопічних втручань

У основній групі хворих (34) на тлі хронічного калькульозного холецистити (18 хворих) та постхолецистектомічного синдрому (16 пацієнтів) виконувались лише ендоскопічні втручання на ВСДК. Основною причиною розвитку ГХ був ХЗ – у 17 (50%) осіб. У 10 (29,4%) пацієнтів діагностовано стриктуру ТВХ, у 7 (20,5 %) – поєднання стриктури ТВХ та ХЗ (таблиця 5.5)

Таблиця 5.5

Малоінвазивні ендоскопічні втручання при гострому холангіті

Причини	Ендоскопічні втручання	
	ЕРХПГ+ПСТ	В тому числі з ЛЕ
Холедохолітиаз	17	14
Стриктура ТВХ	10	-
Поєднання ХЗ та стриктури ТВХ	7	6
Усього	34	21

У 6 (17,6%) пацієнтів, незважаючи на невдалу спробу літоекстракції при виконанні ЕРХПГ з ПСТ, конкременти мимоволі мігрували у дванадцятипалу кишку.

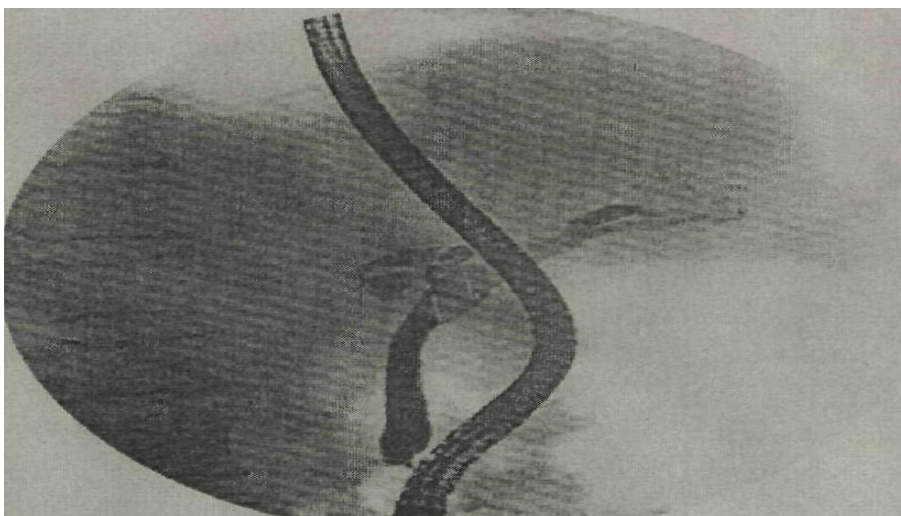


Рис. 5.4. Хворий М., 61 року. ЕРХПГ

Клініко-лабораторні ознаки ГХ оєгресували на $6 \pm 1,5$ дібу. Ліжко-день становив $12 \pm 1,3$ діб. Ускладнення відзначено у 9 (26,4%) хворих:

прогресуюча поліорганна недостатність – у 1 (2,9%), ТЕЛА – у 1 (2,9%), загострення хронічного панкреатиту – у 5 (14,7%) осіб; у 1 (2,9%) хворого розвинулося кровотеча після РХПГ з ПСТ, яку вдалося зупинити ендоскопічно; у 1 (2,9%) хворого – після виконання РХПГ з ПСТ на тлі холангіту, відзначено наростання клініко-лабораторних ознак холангіту, що вимагало виконання термінового оперативного лікування.

Померло 2 (5,8%) пацієнта: 1 – від прогресуючої печінково-ниркової недостатності після ендоскопічної літоекстракції з приводу резидуального ХЗ; другий – від ТЕЛА після ЕРПСТ щодо стриктури ТВХ.

5.4. Санаційна перфузія біліарного тракту шляхом введенням гіпохлориту натрію у комплексному лікуванні гострого холангіту

До окремого етапу дослідження увійшли пацієнти, у яких оперативні та малоінвазивні втручання поєднувалися із запропонованим нами способом внутрішньохоледохеального введення гіпохлориту натрію. Даний метод застосовано у 30 хворих, з яких у 22 виконувалася ХЕ з дренажуванням холедоха за Кером (14 хворих) або по Холстеду-Піковському (16 пацієнтів) з приводу деструктивного холециститу У 4 пацієнтів гіпохлорит натрію вводився через назо-біліарний дренаж (НБД), встановлений після ЕРПСТ, 3 – через дренаж, встановлений після черезшкірного дренажування ЧЧДЖВШ – з приводу резидуального ХЗ.

У післяопераційному періоді досліджуваної групи пацієнтів здійснювалося введення гіпохлориту натрію через зовнішні отвори загального дренажу жовчної протоки (часткових проток), встановлених інтраопераційно, під контролем УЗД або при ендоскопічному НБД. У дистальний (зовнішній) кінець останнього за допомогою градуйованого шприца повільно, протягом 2-3 хвилин, вводили до 15-20 мл натрію гіпохлориту, після цього герметизували дренажну трубку шляхом перетискання на 5-10 хвилин. Курс лікування полягав у проведенні сеансів терапії протягом 3-5 днів, по 2-3 сеанси щодня.

Основною причиною розвитку ГХ у досліджуваній групі був ХЗ - у 26

(86,6%) пацієнтів (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6

Причини розвитку гострого холангіту у хворих, яким проводилося ендобіліарне введення гіпохлориту натрію

Причини що призвели до обтурації	Кількість хворих
Холедохолітіаз	26 (86,6%)
Здавлення зовнішніх ЖВШ запальним інфільтратом	2 (6,7%)
Здавлення зовнішніх ЖВШ голівкою ПЗ при панкреатиті	2(6,7%)
Лімфаденит навколо холедоха	30(100%)

Проведено порівняльний аналіз цієї групи хворих з контрольною групою (26 хворих), у якої санаційна перфузія біліарного тракту проводилася фізіологічним розчином (10 хворих), 0,5% розчином новокаїну з но-шпою (9 хворих) або розчином гентаміцину 80 мг (7 пацієнтів). Обидві групи були зіставні за віком, супутньою патологією та проведеною комплексною терапією після виконання дронування жовчовивідних протоків.

Отримані результати показали, що у досліджуваній групі в середньому до 3 діб від початку введення гіпохлориту натрію нормалізувався рівень лейкоцитозу, ЛШ; до 5 доби нормалізувалися білково-синтетична та жовчоутворююча функція печінки, пігментний обмін.

Відзначено достовірні відмінності ступеня збільшення жовчовиділення на 3-6 добу у порівнянні з контрольною (таблиця 5.7).

Таблиця 5.7

Достовірність відмінностей результатів ступеня збільшення жовчовиділення (мл/добу)

Доба після декомпресії	1	2	3	4	5	6
Без санації	40±1,3	70±2,4	120±3,1	210±5,1	250±7,8	280±6,3
Санація гіпохлоритом натрію	40±1,7	100±3,5	200±4,7	340±7,2	370±7,6	420±7,1
Достовірність різниці	-	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05	p<0,05

Рівень АлАТ, АсАТ, ШОЕ залишався підвищеним та нормалізувався залежно від рівня вихідної печінкової недостатності. Впливу на якісний складу бактеріохолії не виявлено. У контрольній групі показники білково-синтетичної, жовчоутворюючої функції печінки, пігментний обмін нормалізувалися на $8 \pm 1,3$ добу.

З лікувально-діагностичною метою нами запропоновано метод визначення в'язкості жовчі. Для дослідження використаний гемовискозиметр капілярний призначений для визначення в'язкості крові. Досліджувалась в'язкість протокової жовчі при ГХ (8 осіб) та механічній жовтяниці – МЖ (10 осіб) непухлинного генезу, а також після ХЕ з дренаванням кукси міхурової протоки за Холстедом - Піковським (10 хворих) з приводу деструктивного холециститу без ознак гострого холангіту. Для контролю досліджувалась міхурова жовч (6 осіб) після планової холецистостомії у цілях декомпресії за відсутності біліарної патології.

Всім хворим проводився бактеріологічний посів жовчі на мікрофлору. Отримані результати показали, що величини в'язкості протокової жовчі при МЖ та після невідкладної холецистектомії були співставні та склали у середньому 0,5-1,0 у.о. В'язкість міхурової жовчі становила у середньому 1,0-1,5 у.о. В'язкість протокової жовчі при ГХ, підтвердженому бактеріологічним дослідженням, виявилася найвищою і становила в середньому 2,5-3,5 у.о.

Для оцінки значення в'язкості жовчі при запальних захворюваннях біліарного тракту вивчено її показники у 21 хворого. Пацієнти були розділені на дві групи: I – 12 хворих на ГХ непухлинного генезу, яким проводилася запропонована нами перфузія біліарного тракту гіпохлоритом натрію; II – 9 хворих на ГХ непухлинного генезу, яким санаційна перфузія проводилася фізіологічним розчином. Отримані результати показали, що у I групі до $1 \pm 0,2$ діб від початку введення гіпохлориту натрію нормалізувалися показники в'язкості жовчі та становили в середньому 0,5-0,75 у.о. У II групі показники в'язкості жовчі нормалізувалися в середньому на $6 \pm 0,6$ добу. Достовірних відмінностей у висівній мікрофлорі жовчі в обох групах не виявлено.

При аналізі отриманих результатів доведено достовірність відмінностей значень в'язкості жовчі у досліджуваних групах починаючи з 2 діб від початку ендобіліарного введення гіпохлориту натрію (таблиця 5.8)

Таблиця 5.8

Достовірність відмінностей значень ступеня зниження в'язкості жовчі (у.о./добу)

Доба після декомпресії	1	2	3	4	5	6
Санації фіз.розчином	2,9±0,3	2,2±0,4	1,8±0,2	1,6±0,2	1,1±0,3	0,9±0,2
Санація гіпохлоритом натрію	2,9±0,3	0,5±0,2	0,7±0,1	0,5±0,1	0,7±0,1	0,5±0,1
Достовірність різниці		p<0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Проведені дослідження показали, що гіпохлорит натрію при ендобіліарному введення знижує в'язкість жовчі, що сприяє зниженню літогенності жовчі та поліпшенню її пасажу по біліарному тракту, а також швидшої нормалізації білково-синтетичної функції печінки та пігментного обміну. Будь-яких побічних реакцій та ускладнень, пов'язаних з використанням даного методу, у пацієнтів обстеженої групи не спостерігалось.

РОЗДІЛ 6. ЛОКАЛЬНА БЕЗПЕРЕРВНА ВНУТРІШНЬОАРТЕРІАЛЬНА АНТИМІКРОБНА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО ХОЛАНГІТУ

Результати комплексного лікування хворих ГХ групи порівняння (перша підгрупа), яким у післяопераційному період проводилася внутрішньовенна антимікробна терапія, були зіставлені з аналогічними даними пацієнтів основної групи (друга підгрупа), у яких застосовувалася локальна безперервна внутрішньо артеріальна антимікробна терапія

До отримання результатів бактеріологічного дослідження у лікуванні хворих з ГХ застосовували антибіотики широкого спектра дії: похідні фторхінолонів, карбепенемів, аміноглікозидів, цефалоспорини, а також метронідазол. Після отримання бактеріограми антибіотики застосовували цілеспрямовано, з урахуванням чутливості до них мікрофлори.

Враховуючи отримані дані про чутливість мікрофлори до антибіотиків, для проведення антимікробної терапії у хворих з гострим холангітом у першій та у другій підгрупах були використані цефалоспорини III покоління (цефтриаксон або цефоперазон) у добовій дозі – 2,0 та метронідазол – 1,0, які розводили у 400 мл фізіологічного розчину. У першій підгрупі введення здійснювали внутрішньовенно через підключичний катетер, а в другій підгрупі основної групи - безперервно внутрішньо артеріально через катетер, встановлений у загальну печінкову артерію методом Сельдингера. Внутрішньовенну антимікробну терапію в першій підгрупі та локальну безперервну внутрішньоартеріальну антимікробну терапію у другій підгрупі основної групи починали виконувати наступної доби після операції.

Внутрішньовенна інфузія здійснювалася зі швидкістю 1,7 мл за хвилину на протягом чотирьох годин на добу, а локальна внутрішньоартеріальна інфузія за допомогою інфузомату – зі швидкістю 0,27 мл за хвилину і тривала вона безперервно, протягом п'яти діб. Внутрішньовенну антимікробну терапію проводили також протягом п'яти днів післяопераційного періоду. Катетери промивали 0,9% ізотонічним

розчином – 10,0 мл з гепарином – 5 мільйонів одиниць. Після проведення локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії виконувалася контрольна ангіографія (рисунок 6.1), далі катетер витягали, місце виходу фіксували пальцем до повної зупинки крові і накладали давлучу хрестоподібну пов'язку. Після проведення внутрішньовенної антимікробної терапії підключичний катетер теж витягували та накладали асептичну пов'язку. Протягом дня здійснювалося моніторування артеріального тиску, загального стану хворого, показників червоної крові.



Рис. 6.1. Хвора Ю. 58 років. Ангіографія печінки після проведення локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії

6.1. Вплив локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії протягом післяопераційного періоду у хворих з гострим холангітом

У першій підгрупі основної (групи порівняння) чоловіків було 19 (38,8%), жінок – 39 (67,2%). У другій підгрупі основної групи чоловіків було 10 (33,3%), а жінок - 20 (66,7%). Хворі на ГХ першій підгрупі найбільш часто були у віці 70 років і старше – 23 (39,7%). У другій підгрупі основної групи пацієнти з ГХ з максимально однаковою частотою були у віці 60-69 років та 70 років та старші (по 23,3%). У віці 50-59 років у першій підгрупі хворих з ГХ було 14 (24,1%), а у другій підгрупі основної групи – 6 (20,0%). У віковій групі молодше 30 років хворі з ГХ були лише у другій підгрупі основної групи – 3 (10,0%). У першій підгрупі у віці 30-39 років та 40-49 років було по

6 (10,3%) пацієнтів, а у віці 60-69 років – було 9 (15,5%) осіб із гострим холангітом. У другій підгрупі основної групи у віці 30-39 років було 2 (6,7%) хворих, а у віці 40-49 років – 5 (16,7%) пацієнтів.

Холедохолітіаз у першій підгрупі був відзначений у 33 (56,9%) хворих, а у другій підгрупі основної групи – у 16 (53,3%) пацієнтів. Стриктурна жовчних протоків та великого дуоденального сосочка була виявлено лише у першій підгрупі основної групи – у 12 (20,7%) хворих.

ГХ на тлі тривалого перебування дренажів у жовчних протоках у першій підгрупі був у 8 (13,8%) хворих, а у другій підгрупі основної групи – у 9 (30,0%) пацієнтів. Панкреатит як причина розвитку ГХ, був відзначений у 1 (1,7%) хворого у першій підгрупі та у 3 (10,0%) пацієнтів у другій підгрупі основної групи хворих. На інші причини розвитку ГХ доводилося трохи більше 10%.

Зовнішнє дронування холедоха у хворих з ГХ як у комбінації з холецистектомією, так і без неї, якщо остання була проведена у анамнезі, виконувалось у пацієнтів у другій підгрупі на 45,1% ($p < 0,001$) частіше, ніж у осіб у першій підгрупі основної групи. Дренування холедоха за Вишневським або за Кером у хворих другої підгрупі виконано у 26,7%, що на 21,5% ($p < 0,02$) було частіше, ніж у першій підгрупі групи порівняння. Поєднання холецистектомії з дронуванням холедоха вироблено у другій підгрупі у 66,7% пацієнтів, що на 23,6% ($p < 0,05$) було частіше, ніж у першій підгрупі основної групи.

Накладання біліодигестивних анастомозів (у тому числі з попередньою холецистектомією або транспечінковим дронуванням) виконувалося у другій підгрупі тільки у 6,7% хворих, що на 45,0% ($p < 0,001$) було рідше, ніж у першій підгрупі основної групи. Аналізуючи зміни клінічної картини до операції у хворих з гострим холангітом у першій та у другій підгрупах статистично значних відмінностей немає (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1

Зміни клінічної картини у хворих на гострий холангіт у післяопераційному періоді (%)

Симптом	Строки дослідження	Підгрупи пацієнтів		
		Перша підгрупа (58)	Друга підгрупа (30)	P
Підвищення температури тіла	До операції	81,0	93,3	>0,05
	3-4 доба	93,1	56,6	<0,001
	5-7 доба	77,5	16,7	<0,001
Біль у правому підребер'ї	До операції	81,0	70,0	>0,5
	3-4 доба	63,8	50,0	>0,25
	5-7 доба	46,6	16,7	<0,01
Жовтяниця	До операції	84,5	93,3	>0,25
	3-4 доба	55,2	50,0	>0,5
	5-7 доба	31,0	16,7	>0,25
Нудота, блювота	До операції	25,8	33,3	>0,5
	3-4 доба	17,2	16,7	>0,5
	5-7 доба	8,6	6,7	>0,5
Загальна слабкість	До операції	39,6	50,0	>0,5
	3-4 доба	31,0	33,3	>0,5
	5-7 доба	19,0	3,3	<0,02
Гепатомегалія	До операції	44,8	50,0	>0,5
	3-4 доба	27,6	26,7	>0,5
	5-7 доба	12,1	6,7	>0,5

На 3-4 добу з моменту операції частка хворих із підвищеною температурою тіла у другій підгрупі становила 56,6%, що на 36,5% ($p < 0,001$) було менше, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

На 5-7 добу з моменту операції кількість хворих на підвищену температурою тіла у другій підгрупі скоротилося до 16,7%, що на 60,8% ($p < 0,001$) було менше, ніж у першій підгрупі.

Пацієнтів із болем у правому підребер'ї у другій підгрупі спостерігалось 16,7%, що на 29,9% ($p < 0,01$) було менше, ніж у першій підгрупі. Частка осіб зі слабкістю та нездужанням на 5-7 добу після операції у другій підгрупі становила лише 3,3%, що на 15,7% ($p < 0,02$) було менше, ніж у першій підгрупі.

Хворих із температурою тіла від 37,0 до 38,0°C до операції у другій підгрупі було 13,3%, що на 31,5% ($p < 0,001$) було більше, ніж у першій підгрупі. У другій підгрупі хворих з температурою тіла від 38,0 до 39,0°C спостерігалось на 38,8% ($p < 0,001$) менше, ніж у першій підгрупі.

На 3-4 добу після операції частка хворих із температурою тіла від 37,0 до 38,0° С у другій підгрупі збільшилася і склала 23,3%, що на 25,0% ($p < 0,02$) було менше, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

Пацієнтів, у яких на 3-4 добу післяопераційного періоду нормалізувалася температура тіла у другій підгрупі було 43,3%, що на 36,4% ($p < 0,001$) більше, ніж у першій підгрупі основної групи. На 5-7 добу після операції частка хворих у другій підгрупі з температурою тіла від 37,0 до 38,0°С становила 10,0%, що на 41,7% ($p < 0,001$) було менше, ніж у першій підгрупі основної групи. Пацієнтів у другій підгрупі з температурою тіла від 38,0 до 39,0° С до кінця першого тижня після операції залишалося 6,7%, що у 15,7% ($p < 0,05$) було менше, ніж у першій підгрупі основної групи (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

Зміни температури тіла у хворих на гострий холангіт у післяопераційному періоді (%)

Температура тіла	Строки дослідження	Підгрупи пацієнтів		
		Перша підгрупа (58)	Друга підгрупа (30)	P
Норма	До операції	18,9	6,7	>0,5
	3-4 доба	6,9	43,3	<0,001
	5-7 доба	22,5	83,3	<0,001
37°С - 38°С	До операції	44,8	13,3	<0,001
	3-4 доба	48,3	23,3	<0,02
	5-7 доба	51,7	10,0	<0,001
38°С - 39°С	До операції	34,5	73,3	<0,001
	3-4 доба	39,6	33,3	>0,5
	5-7 доба	22,4	6,7	<0,05
Більше 39°С	До операції	1,7	6,7	>0,5
	3-4 доба	5,2		
	5-7 доба	3,4		

Хворих із температурою тіла 39°С і вище у другій підгрупі основної групи не було, тоді як у першій підгрупі їхній невеликий відсоток зберігався. На 5-7 добу з моменту операції кількість хворих із нормальною температурою тіла у другій підгрупі становило 83,3%, що на 60,8% ($p < 0,001$) було більше, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

Аналізуючи зміни характеру відокремлюваного з жовчних шляхів на 3-4 добу після операції, зазначали, що у другій підгрупі пацієнтів з фібринозним відокремленням було на 22,8% ($p < 0,05$) більше, ніж у першій підгрупі групи порівняння (таблиця 6.3).

Таблиця 6.3

Зміни характеру відокремлюваного із жовчних шляхів у хворих з гострим холангітом у післяопераційному періоді (%)

Характер відокремлюваного з жовчних шляхів	Строки дослідження	Підгрупи пацієнтів		
		Перша підгрупа (58)	Друга підгрупа (30)	P
Фібринозний	3-4 доба	17,2	40,0	<0,05
	5-7 доба	32,8	66,7	<0,002
Фібринозно-гнійний	3-4 доба	24,1	40,0	>0,25
	5-7 доба	15,5	33,3	>0,1
Гнійний	3-4 доба	12,1	20,0	>0,5
	5-7 доба	5,2		

На 5-7 добу з моменту операції хворих з фібринозним відокремлюваним у другій підгрупі спостерігалось 66,7%, що на 33,9% ($p < 0,002$) було більше, ніж у першій підгрупі. У цей час пацієнтів з гнійним відокремлюваним з жовчних шляхів у другій підгрупі не було, тоді як у першій підгрупі їх зберігалось 52%.

Частки хворих з рівнем лейкоцитів у периферичній крові від $4,0$ до $9,0 \times 10^9/\text{л}$ та від $9,0 \times 10^9/\text{л}$ і вище у першій та другій підгрупах до операції та на 3-4 добу після операції статистично значущо не відрізнялися (таблиця 6.4).

Таблиця 6.4

Зміни рівня лейкоцитів у периферичній крові у хворих з гострим холангітом у післяопераційному періоді (%)

Рівень лейкоцитів $\times 10^9/\text{л}$	Строки дослідження	Підгрупи пацієнтів		
		Перша підгрупа (58)	Друга підгрупа (30)	P
4 - 9	До операції	60,3	56,6	>0,5
	3-4 доба	60,3	66,7	>0,5
	5-7 доба	70,7	90,0	<0,02
9 та вище	До операції	39,7	43,3	>0,5
	3-4 доба	39,7	33,3	>0,5
	5-7 доба	29,3	10,0	<0,02

На 5-7 добу з моменту операції кількість хворих із рівнем лейкоцитів периферичної крові від $4,0$ до $9,0 \times 10^9/\text{л}$ у другій підгрупі становило 90,0%, що на 19,3% ($p < 0,02$) було більше, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

Хворих з рівнем лейкоцитів у периферичній крові від $9,0 \times 10^9/\text{л}$ і вище у другій підгрупі спостерігалось 10,0%, що на 19,3% ($p < 0,02$) було менше, ніж у першій підгрупі. Це свідчило про те, що локальна безперервна антимікробна терапія у комплексному лікуванні хворих з гострим холангітом, призводить до більш швидкого усунення системних запальних проявів.

Середні показники швидкості осідання еритроцитів до операції у хворих із ГХ у другій підгрупі становили 41,9%, що на 9,0% було ($p < 0,001$) менше, ніж у першій підгрупі.

На 3-4 добу після операції середній показник швидкості осідання еритроцитів у другій підгрупі був 28,5 мм/год, що на 14,1 мм/год ($p < 0,001$) було менше, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

До кінця першого тижня післяопераційного періоду різниця між середніми показниками швидкості осідання еритроцитів у першій та у другій підгрупах стала значно відрізнятись. У другій підгрупі середній показник швидкості осідання еритроцитів становив 20,5 мм/год, що у 15,0 мм/ч ($p < 0,001$) було більше, ніж у першій підгрупі основної групи.

Отже, застосування в комплексному лікуванні локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії протягом першого тижня у хворих з гострим холангітом позитивно впливав на стан лабораторних показників.

Середній показник вмісту гемоглобіну в периферичній крові до операції у хворих із гострим холангітом у другій підгрупі був на 10,6 г/л ($p < 0,001$) вище, ніж у першій підгрупі основної групи (таблиця 6.5).

Таблиця 6.5

Зміни вмісту гемоглобіну у периферичній крові у пацієнтів з гострим холангітом у післяопераційному періоді (г/л)

Строки спостереження	Підгрупи пацієнтів				P
	Перша підгрупа (58)		Друга підгрупа (30)		
	X	±m	X	±m	
До операції	119,8	2,1	130,4	1,7	<0,001
3-4 доба	111,2	2,2	111,5	1,9	>0,5
5-7 доба	114,6	1,6	122,2	1,4	<0,001

На 3-4 добу після операції різниця середніх показників гемоглобіну у периферичній крові у пацієнтів у першій та у другій підгрупах нівелювалася, і статистично значимих відмінностей був виявлено.

На 5-7 добу з моменту операції середній показник гемоглобіну у периферичній крові у хворих з гострим холангітом у другій підгрупі був на 7,6 г/л ($p < 0,001$) вище, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

Середні показники рівня білірубину та його фракцій до операції на 3-4 добу та на 5-7 добу після операції у хворих з гострим холангітом у першій та другій підгрупах статистично значимо не відрізнялися (таблиця 6.6).

Таблиця 6.6

Зміни рівня білірубину у хворих на гострий холангіт у післяопераційному періоді (мкмоль/л)

Вид білірубину	Підгрупи пацієнтів					P
	Строки	Перша підгрупа (58)		Друга підгрупа (30)		
		X	±m	X	±m	
Загальний	До операції	86,1	21,9	86,7	21,7	0,5
	3-4 доба	56,6	17,5	52,5	19,9	0,5
	5-7 доба	31,4	15,3	24,5	5,8	0,25
Непрямий	До операції	34,0	21,2	41,9	20,6	0,25
	3-4 доба	23,6	20,4	28,7	14,1	0,5
	5-7 доба	13,4	7,4	14,0	3,7	0,5
Прямий	До операції	51,9	24,2	44,8	14,7	0,25
	3-4 доба	33,0	20,9	23,6	10,1	0,1
	5-7 доба	18,0	19,2	10,5	2,5	0,25

Середні показники активності АСТ та АЛТ до операції, на 3-4 добу та на 5-7 добу з моменту операції у хворих з ГХ у першій та другій підгрупах статистично значимо не відрізнялися (таблиця 6.7).

Таблиця 6.7

Зміни активності трансаміназ у хворих на гострий холангіт у післяопераційному періоді (ммоль/л)

Ферменти	Підгрупи пацієнтів					P>
	Строки	Перша підгрупа (58)		Друга підгрупа (30)		
		X	±m	X	±m	
АЛТ	До операції	0,8	0,5	0,6	0,2	0,5
	3-4 доба	0,7	0,4	0,4	0,1	0,5
	5-7 доба	0,5	0,3	0,2	0,1	0,5
АСТ	До операції	1,4	0,9	0,7	0,2	0,5
	3-4 доба	1,0	0,6	0,4	0,1	0,5
	5-7 доба	0,7	0,3	0,3	0,1	0,5

Статистично значущі відмінності середніх показників вмісту загального білка плазми до операції та на 3-4 добу після операції у хворих з ГХ у першій та у другій підгрупах не було (таблиця 6.8).

Таблиця 6.8

Зміни рівня загального білка у хворих на гострий холангіт у післяопераційному періоді (г/л)

Строки спостереження	Підгрупи пацієнтів				P
	Перша підгрупа (58)		Друга підгрупа (30)		
	X	±m	X	±m	
До операції	68,0	1,6	66,4	1,7	>0,5
3-4 доба	64,7	1,1	67,6	1,8	>0,1
5-7 доба	65,1	0,7	74,7	1,7	<0,001

На 5-7 добу з моменту операції середній рівень загального білка плазми у хворих з ГХ у другій підгрупі становив 74,7 г/л, що на 9,6 г/л ($p < 0,001$) було вищим, ніж у пацієнтів у першій підгрупі основної групи.

У хворих з ГХ середні показники рівня протромбінового індексу до операції у другій підгрупі становили 82,5%, що на 5,3% ($p < 0,01$) було нижче, ніж у першій підгрупі основної групи (таблиця 6.9). На 3-4 добу після операції рівень протромбінового індексу у хворих з ГХ у другій підгрупі був на 3,6% ($p < 0,05$) вище, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

Таблиця 6.9

Зміни рівня протромбінового індексу у хворих з гострим холангітом у післяопераційному періоді (%)

Строки спостереження	Підгрупи пацієнтів				P
	Перша підгрупа (58)		Друга підгрупа (30)		
	X	±m	X	±m	
До операції	87,8	1,8	82,5	1,4	0,01
3-4 доба	84,0	1,8	87,6	1,6	0,05
5-7 доба	84,6	1,1	92,5	1,3	0,001

На 5-7 добу з моменту операції рівень протромбінового індексу у хворих із ГХ у другій підгрупі піднявся до 92,5%, що на 7,9% ($p < 0,001$) вище, ніж у першій підгрупі основної групи.

Наявність статистично значимих відмінностей у зміні рівня загального білка та рівня протромбінового індексу у хворих з ГХ можна розцінювати як позитивний ефект у комплексному лікуванні локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії на білково синтетичну функцію гепатоцитів.

Середні показники рівня фібриногену у хворих на ГХ у першій та у другій підгрупах до операції статистично значно не відрізнялися (таблиця 6.10).

Таблиця 6.10

Зміни рівня фібриногену у хворих на гострий холангіт у післяопераційному періоді (г/л)

Строки спостереження	Підгрупи пацієнтів				P
	Перша підгрупа (58)		Друга підгрупа (30)		
	X	±m	X	±m	
До операції	3,8	0,1	3,8	0,1	>0,5
3-4 доба	3,9	0,1	2,2	0,1	<0,001
5-7 доба	3,4	0,1	2,0	0,1	<0,001

На 3-4 добу після операції середній рівень фібриногену у хворих з ГХ у другій підгрупі був на 1,7 г/л ($p < 0,001$) нижче, ніж у першій підгрупі.

На 5-7 добу з моменту операції середній показник вмісту фібриногену у хворих з ГХ у другій підгрупі становив 2,0 г/л, що у 1,4 г/л ($P < 0,001$) було нижче, ніж у першій підгрупі.

Аналізуючи отримані дані, можна констатувати зниження рівня фібриногену у хворих з ГХ, що є біохімічним маркером запалення. У

пацієнтів другої підгрупи даний процес протікав більш активно, ніж у хворих першої підгрупи групи порівняння.

Післяопераційні ускладнення розвивалися у хворих із ГХ у другій підгрупі у 16,6%, що на 43,7% ($p < 0,001$) було менше, ніж у першій підгрупі основної групи (таблиця 6.11).

Таблиця 6.11

Структура післяопераційних ускладнень у хворих з гострим холангітом

Ускладнення	Підгрупи пацієнтів				
	Перша підгрупа (58)		Друга підгрупа (30)		P
	кількість	%	кількість	%	
Печінково-ниркова недостатність	8	13,8	1	3,3	<0,05
Резидуальний холедохолітіаз, нориці	7	12,1	1	3,3	>0,25
Кровотеча	3	5,2	-	-	-
Неспроможність анастомозу	2	3,4	-	-	-
Гнійно-септичні	15	25,9	3	10,0	<0,05
Усього	35	60,3	5	16,6	<0,001

Основна кількість ускладнень припадала на гнійно-септичні. У другій підгрупі вони спостерігалися у 10,0% пацієнтів, що на 15,9% ($p < 0,05$) було менше, ніж у першій підгрупі групи порівняння.

Печінково-ниркова недостатність у хворих на ГХ у другій підгрупі спостерігалася у 3,3% пацієнтів, що на 10,5% ($p < 0,05$) було менше, ніж у першій підгрупі.

Такі ускладнення, як кровотеча (5,2%) та неспроможність анастомозів (3,4%), спостерігалися лише у першій підгрупі.

Резидуальний холедохолітіаз та жовчні нориці розвивалися у першій підгрупі у 7 (12,1%) хворих, а у другій підгрупі – у 1 (3,3%) особи.

При вивченні показників термінів перебування хворих з ГХ у стаціонарі було встановлено, що у другій підгрупі вони становили 22,5 ліжко-дня, що на 15,9 ліжко-днів ($p < 0,001$) менше, ніж у першій підгрупі.

Вивчивши результати лікування у хворих із ГХ, зазначали, що повного одужання у другій підгрупі досягли 53,3% пацієнтів, що на 22,3% ($p < 0,05$) було більше, ніж у першій підгрупі групи порівняння. Показники клінічного одужання, поліпшення та рецидивів були однаковими в обох підгрупах основної групи, а відмінності між ними були статистично незначущими. Слід зазначити, що летальних випадків у пацієнтів з ГХ у другій підгрупі не було, тоді як у першій підгрупі вони становили 3,4%. Таким чином, проведення у комплексному лікуванні локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії у післяопераційному період у хворих з ГХ у другій підгрупі основної групи призводило до збільшення кількості осіб із повним одужанням.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні кожний десятий житель планети страждає ЖКХ, а ХЗ, як її ускладнення, зустрічається у 20-30% випадків, стеноз ТВХ зустрічається у 3-40% хворих з ХЗ. Число хворих ЖКХ впродовж кожного десятиріччя зростає у 2 рази, що супроводжується збільшенням частоти її ускладнених форм. За даними різних авторів, ЖКХ ускладнюється механічною жовтяницею (МЖ) у 13-43% хворих, а частота розвитку ГХ при ХЗ становить 66,4-88,1%, який у даний час представляє собою самостійну проблему. Значною мірою це обумовлено збільшенням числа хворих з ускладненими формами ЖКХ, зниженням ефективності антибактеріальних препаратів в лікуванні гнійних захворювань, схильністю ГХ до генералізації з утворенням множинних абсцесів печінки, розвитком біліарного сепсису, поліорганної недостатності. Частота гнійних ускладнень запальних захворювань жовчних шляхів, не зважаючи на пильну увагу дослідників до цієї проблеми, залишається надзвичайно актуальною. Запальний процес даної локалізації характеризується не тільки місцевим гнійно-деструктивним процесом, але і системними розладами, що швидко призводять до важкої ендогенної інтоксикації та вираженої поліорганної дисфункції.

Вважається, що без хірургічної корекції ГХ призводить до смерті в 100% випадків. На думку більшості авторів, консервативне лікування ГХ у хворих із МЖ шляхом системного введення протимікробних препаратів не дає бажаного ефекту внаслідок порушення поглинально-видільної функції гепатоцитів на тлі зниження мікроциркуляції в печінці, спричиненою тривалою жовчною гіпертензією. Тому останнім часом більшість хірургів розглядають консервативне лікування як підготовчий етап до термінової декомпресії жовчовивідних шляхів (ЖВШ) та обмежують її проведення в разі неефективності термінами не більше 12-24 годин. Проте, навіть при своєчасно виконаних хірургічних втручаннях післяопераційна летальність досягає 15-60% внаслідок не своєчасного встановлення діагнозу, перебування пацієнтів в непрофільних лікувальних установах, неефективного

лікування, наявності супутніх захворювань, тяжкості стану хворих при надходженні в хірургічній стаціонар.

Впровадження в клінічну практику таких малоінвазійних втручань ЕРХПГ, ЕПСТ, НБД, ендоскопічної балонної папілодилатації (ЕПД), ендопротезування, методів лапароскопічної санації загальної жовчної протоки та технології міні-доступу відкрило перед клініцистами великі можливості в діагностиці та лікуванні ускладнених форм ЖКХ. Малоінвазивні методи декомпресії жовчних протоків при гострому холангіті, є найбільш доцільними, оскільки супроводжуються меншою кількістю ускладнень і більш низькою летальністю.

Однак існують певні труднощі для широкого використання малоінвазивних методів, пов'язані з їх технічною складністю та наявністю численних протипоказань до їх використання. У той же час, немає єдиної думки з питання про час проведення радикальних хірургічних втручань після виконаних першим етапом мініінвазивних операцій, спрямованих на декомпресію та купіювання явищ МЖ та ГХ. Ці терміни варіюють від 2 до 30 діб і більше. Таким чином, визначення взаємозв'язку холангіту, як патоморфологічного процесу в ЖВШ, і різних форм септичних реакцій та питання комплексного лікування ГХ залишаються актуальними для сучасної медичної науки і вимагають подальшого дослідження.

До дисертаційного дослідження було включено 125 хворих із ГХ, які були розподілені на основну групу та групу порівняння, та проходили лікування на клінічних базах ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у період з 2020-2023 рр.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення актуального питання сучасної хірургії – покращення результатів хірургічного лікування пацієнтів із ГХ шляхом застосування мініінвазивних втручань.

Доведено, що рівень вмісту прокальцитоніну є контрольною величиною для диференціальної діагностики гострого холангіту, біліарного

сепсису та важкого біліарного сепсису, а саме: гострий холангіт – від 0,2 до 1,3 нг/мл, біліарний сепсис – від 1,3 до 5,9 нг/мл, важкий біліарний сепсис – понад 5,9 нг/мл.

У хворих на гострий холангіт встановлена синхронність змін рівнів ФНПа, ІЛ-1, С4-компонента комплементу, АГП, МДА на 3 та 7 добу, ІЛ-6 на 7 добу після проведення декомпресії жовчних шляхів на системному та місцевому рівнях, що корелюють з клініко-лабораторними змінами. Концентрації ІЛ-4, ІgА та С3 - компонента комплементу у жовчі хворих на гнійний холангіт до 7 доби після декомпресії жовчних шляхів корелюють із зміною клініко-лабораторної симптоматики захворювання.

Вибір хірургічної тактики у хворих гострим холангітом, повинен будуватися індивідуально, з урахуванням віку пацієнтів та наявністю супутньої патології. Використання малоінвазивних ендоскопічних втручань у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт дозволяє зменшити число холедохотомій.

Проведені дослідження показали, що при ендобіліарному введенні гіпохлориту натрію знижується в'язкість жовчі, що сприяє покращення її пасажу по біліарному тракці, а також швидшого нормалізації жовчоутворюючої функції печінки. Запропонований нами метод ендобіліарного введення гіпохлориту натрію у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт відрізняється простотою застосування, доступністю та дозволяє покращити результати лікування даної категорії пацієнтів.

Застосування у комплексному лікуванні ГХ локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії покращує перебіг післяопераційного періоду, зменшуючи виразність лихоманки, лейкоцитозу, анемії. Частота післяопераційних ускладнень зменшується на 43,7%, у тому числі гнійно-септичних на 15,9%.

ВИСНОВКИ

1. Рівень вмісту прокальцитоніну є контрольною величиною для диференціальної діагностики гострого холангіту, біліарного сепсису та важкого біліарного сепсису, а саме: гострий холангіт – від 0,2 до 1,3 нг/мл, біліарний сепсис – від 1,3 до 5,9 нг/мл, важкий біліарний сепсис – понад 5,9 нг/мл.
2. У хворих на гострий холангіт встановлена синхронність змін рівнів ФНПа, ІЛ-1, С4-компонента комплементу, АГП, МДА на 3 та 7 добу, ІЛ-6 на 7 добу після проведення декомпресії жовчних шляхів на системному та місцевому рівнях, що корелюють з клініко-лабораторними змінами. Концентрації ІЛ-4, ІgА та С3 - компонента комплементу у жовчі хворих на гнійний холангіт до 7 доби після декомпресії жовчних шляхів корелюють із зміною клініко-лабораторної симптоматики захворювання.
3. Вибір хірургічної тактики у хворих гострим холангітом, повинен будуватися індивідуально, з урахуванням віку пацієнтів та наявності супутньої патології. Використання малоінвазивних ендоскопічних втручань у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт дозволяє зменшити число холедохотомій.
4. Проведені дослідження показали, що при ендобіліарному введенні гіпохлориту натрію знижується в'язкість жовчі, що сприяє покращення її пасажу по біліарному тракту, а також швидшого нормалізації жовчоутворюючої функції печінки. Запропонований нами метод ендобіліарного введення гіпохлориту натрію у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт відрізняється простотою застосування, доступністю та дозволяє покращити результати лікування даної категорії пацієнтів.
5. Застосування у комплексному лікуванні гострого холангіту локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії покращує перебіг післяопераційного періоду, зменшуючи виразність лихоманки,

лейкоцитозу, анемії. Частота післяопераційних ускладнень зменшується на 43,7%, у тому числі гнійно-септичних на 15,9%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У комплексі обстеження пацієнтів із гострим холангітом слід визначати рівень прокальцитоніну, бо це є контрольною величиною для диференціальної діагностики гострого холангіту, біліарного сепсису та важкого біліарного сепсису.
2. Вибір хірургічної тактики у хворих гострим холангітом, повинен будуватися індивідуально, з урахуванням віку пацієнтів та наявності супутньої патології. Перевагу слід надавати використанню малоінвазивних ендоскопічних втручань у комплексному лікуванні пацієнтів із гострим холангітом, бо даний підхід дозволяє зменшити число холедохотомій.
3. Рекомендується ендобіліарне введення гіпохлориту натрію, що знижує в'язкість жовчі та сприяє покращення її пасажу по біліарному тракту, а отже і швидше нормалізується жовчоутворююча функція печінки. Ендобіліарне введення гіпохлориту натрію у комплексному лікуванні хворих на гострий холангіт відрізняється простотою застосування, доступністю та дозволяє покращити результати лікування даної категорії пацієнтів.
4. Рекомендується застосування у комплексному лікуванні гострого холангіту локальної безперервної внутрішньоартеріальної антимікробної терапії, що значно поліпшує перебіг післяопераційного періоду, зменшуючи виразність лихоманки, лейкоцитозу, анемії, а також знижує частоту розвитку гнійно-септичних ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Антомонов МЮ. Математическая обработка и анализ медикобиологических данных. Киев; 2018. 558 с.
2. Бойко ВВ, Малоштан ОВ, Польовий ВП. Холангіт. Морфологія, патофізіологія та хірургічна тактика. Монографія. 2023;240.
3. Грубник ВВ, Ткаченко АИ, Ільяшенко ВВ, Воротынцева КО. Лапароскопическая холедохотомия при вклиненных камнях. Одес. мед. журн. 2013;(2):45-9.
4. Грубник ВВ, Ткаченко АИ, Прикупенко МВ, Воротынцева КО. Нестандартные лапароскопические операции при технически сложных холецистэктомиях. Шпитальна хірургія. 2013;(1):32-5.
5. Дейкало ІМ, Осадчук ДВ, Карел ОІ, Ганджалас МБ. Малоінвазивні технології у лікуванні холедохолітіазу ускладненого холангітом та біліарним сепсисом. Сучасні медичні технології. 2019;(3):26-31. doi: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.10).
6. Десятерик ВИ, Мамчур ДВ, Шевченко ЕС. Хирургическая тактика лечения желчекаменной болезни, осложненной механической желтухой. Хирургия Украины. 2014;3(51):105-10.
7. Іванько ОВ, Свиридчук БВ, Хоменко ІП. Одноетапні хірургічні втручання при гострому холециститі, який ускладнений 123 холедохолітіазом у хворих похилого та старечого віку. Вестн. проблем биологии и медицины. 2014;3(3):117-21.
8. Каніковський ОЄ, Карий ЯВ, Бабійчук ЮВ. Етапна хірургічна тактика у хворих на механічну жовтяницю ускладнену гострим холангітом та біліарним сепсисом. Сучасні мед. технології. 2019;2 (Ч. 3):51-5.
9. Колкин ЯГ, Хацко ВВ, Межаков СВ, Борота ТА, Чернявский АР. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения холедохолитиаза (научный обзор). Укр. журн. хирургии. 2014;25(2):130-5.

10. Малоштан ОВ, Смачило РМ, Неклюдов АО, Кльосова МО, Волченко ОВ, Голобородько ММ, та ін. Холангіт як системний прояв гострої біліарної інфекції. Міжнародний медичний журнал. 2020;26(2):43-7.
11. Мамонтов ИН. Диагностическая система определения острого холангита. Клінічна хірургія. 2019;86(11-12):29-35. doi: 10.26779/2522-1396.2019.11-12.29.
12. Мороз ВВ, Захараш ЮМ. Вибір хірургічної тактики при лікуванні ускладненого гострого холециститу з використанням мініінвазивних методів. Укр. науч.-мед. молодежний журн. 2014;3(82):78-81.
13. Муравйов ПТ, Кирпічнікова КП, Кузнецова ГС, Шевченко ВГ, Особливості функціонування системи гемостазу у хворих із захворюваннями голівки підшлункової залози на тлі холемії. Вісн. проблем біології і медицини. 2020;(3):122-7.
14. Муравйов ПТ, Шевченко ВГ, Гомонюк ІВ, Кравець КВ, Макрем Хархурі. Роль холемії в алго генезі у пацієнтів із хірургічною патологією підшлункової залози. Вісн. проблем біології і медицини. 2020;(4):167-72.
15. Мухиддинов НД, Салихов НН, Рабиев ХС, Курбонов НГ. Миниинвазивные методы диагностики и хирургическое лечение желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом и механической желтухой. Вестн. Акад. мед. наук Таджикистана. 2019;31(3):278-84.
16. Ничитайло МЕ, Грубник ВВ, Скумс АВ, Огородник ПВ, Ткаченко АИ, Малиновский АВ. Профилактика поврежденных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии: клинические рекомендации украинской ассоциации специалистов по миниинвазивным, эндоскопическим и лазерным технологиям. Клін. хірургія. 2013;(6):5-10.
17. Ничитайло МЮ, Гуцуляк АІ, Булик ІІ, Загрійчук МС, Гоман АВ. Холангіт як хірургічна проблема, оновлений погляд згідно з

- Токійськими клінічними рекомендаціями 2013 р. (TG 13). Шпитальна 116 хірургія. 2015;69(1):5-9. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2015.1.4509> .
18. Ничитайло МЮ, Запорожченко БС, Горбунов АА, Муравйов ПТ, Бондарець ДА. Хірургічна тактика лікування ускладнених форм хронічного панкреатиту з огляду на функціональний стан хворих. Клін. хірургія. 2018;85(1):17-9.
19. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" [Інтернет]. 2005 [цитовано 2023 трав. 25] Наказ МОЗ № 271 від 13.06.2005. Доступно з: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0271282-05#Text>.
20. Свиридюк БВ, Іванько ОВ. Можливості двохетапних методів лікування при гострому холециститі, який ускладнений холедохолітіазом та перитонітом у хворих похилого та старечого віку. Вестн. проблем биологии и медицины. 2014;3(4):186-90.
21. Сидорчук ЛІ, Бендас ВВ, Сидорчук ІІ, Сидорчук АС. Общая иммунологическая реактивность организма больных желчекаменной 121 болезнью. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2014;9(1):96- 100.
22. Сусак ЯМ, Цимбалюк РС, Максименко МВ, Тюлюкін ІО, Ходзинський ОВ. Лапароскопічна холедохолітотомія в лікуванні хворих на гострий панкреатит із жовчною гіпертензією. Шпитальна хірургія. 2018;(4):101-6.
23. Сусак ЯМ, Цимбалюк РС, Сличко ІЙ, Максименко МВ, Тюлюкін ІО. Хірургічна корекція жовчної гіпертензії у хворих з гострим 135 біліарним панкреатитом в ранній фазі захворювання. Екстрена медицина від науки до практики. 2018; 28(2):16-25.
24. Усенко ОЮ, Ничитайло МЮ, Огородник ПВ, Скумс АВ, Литвиненко ОМ, Литвин ОІ. Релапароскопія в лікувальнодіагностичному алгоритмі ускладнень лапароскопічної хірургії. Одес. мед. журн. 2015;(2):7-10.

- 25.Хворостов ЕД, Бычков СА, Гринев РН. Этапное миниинвазивное лечение желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом. Харківська хірургічна школа. 2013;58(1):119-21.
- 26.Хворостов ЄД, Бичков СО, Гриньов РМ, Цівенко ОІ. Технологічні аспекти застосування малоінвазивних методів у корекції жовчовитікань після лапароскопічних холецистектомій. Одес. мед. журн. 2015;(2):57-9.
- 27.Шейко ВД, Оганезян АГ. Вплив зрілості панкреатогенних обмежених скупчень рідини на ефективність пункційнодренувальних втручань під контролем УЗД. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. укр. мед. стоматол. акад. 2015;15(3-1):145- 8.
- 28.Юлдашев АХ. Способы выполнения конверсии при лапароскопической холецистэктомии. Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2013;17(4):22-5.
- 29.Ярмак ОА. Результаты лапароскопических оперативных втручань з використанням методів напруженого та дозованого ліфтасистованого карбоксиперитонеуму. Вісн. морфології. 2015;21(2):509-11.
- 30.Aburajab M, Dua K. Endoscopic Management of Difficult Bile Duct Stones. Curr Gastroenterol Rep. 2018;20(2):8. doi: 10.1007/s11894-018- 0613-1.
- 31.Adler DG, McEntire D. Current Management of Ascending Cholangitis. Practical Gastroenterology. 2018;29. Available from: <https://practicalgastro.com/wpcontent/uploads/2019/07/Current-Management-of-Ascending-Cholangitis.pdf>.
- 32.Ahmed M. Acute cholangitis-an update. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology. 2018;9(1):1. DOI: 10.4291/wjgp.v9.i1.1.
- 33.Ahmed O, Lee JH. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. Gastrointestinal Intervention. 2018;7(2):67-73. DOI: 10.18528/gii180017.198.
34. Akashi M, Nagakawa Tsuchida A. Preoperative cholangitis is associated with increased surgical site infection following pancreaticoduodenectomy.

- Journal of HepatoBiliary Pancreatic Sciences. 2020;27(9):640-7. DOI: 10.1002/jhbp.783.
35. Akay T, Sari E. Identification of risk factors in involved in recurrence after common bile duct stone removal with ERCP: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(9):e29037. doi: 10.1097/MD.00000000000029037.
36. Almamar A, Alkhamesi NA, Davies WT, Schlachta CM. Cost analysis of robot-assisted choledochotomy and common bile duct exploration as an option for complex choledocholithiasis. *Surg Endosc*. 2018;32(3):1223-7. doi: 10.1007/s00464-017-5795-3.
37. Alsenbesy M, Shahat K, Nawara A, Sallam M, Fakhry M, Shazly M, et al. Endoscopic papillary large balloon dilatation for the extraction of common bile duct stones. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(5):358-63. doi: 10.17235/reed.2019.5865/2018.
38. Anderloni A. Difficult common bile duct stones: still "difficult" or just... "different"? *Endoscopy*. 2020;52(6):429-30. doi: 10.1055/a-1151-8793.
39. Ayloo S, Schwartzman J. Robot-Assisted Repair of E1 Biliary Ductal Injury with Roux-en-Y Hepaticojejunostomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2019;29(6):817-9. doi: 10.1089/lap.2018.0664 132.
40. Bakens M, van Rijssen B, van Woerden V, Besselink M, Boerma D, Busch O, et al. Evaluation of preoperative biliary drainage in patients undergoing pancreatoduodenectomy for suspected pancreatic or periampullary cancer. *JOP. J. Pancreas (Online)*. 2018;19(1):24-8.
41. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE & Duane TM. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: surgical site infection guidelines, 2016 update. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;224(1):59-74. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029.
42. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Hawes R, Varadarajulu S. Stent placement by EUS or ERCP for primary biliary decompression in pancreatic

- cancer: A randomized trial (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2018;88:9-17. DOI:10.1016/j.gie.2018.03.012.
43. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after. *Surgery.* 2017;161:584-91. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.014.
44. Beger HG, Rau B, Gansauge F. Treatment of pancreatic cancer: challenge of the facts. *World Journal of Surgery.* 2003;27(10):1075-84. DOI: 10.1007/s00268-003-7165-7.
45. Belfiori G, Crippa S, Falconi M. Long-term survivors after upfront resection for pancreatic ductal adenocarcinoma: an actual 5-year analysis of disease-specific and post-recurrence survival. *Annals of Surgical Oncology.* 2021;28(13):8249-60. DOI: 10.1245/s10434-021-10401-7.
46. Bhatti ABH, Jafri RZ, Khan MK, Dar FS. Preoperative Endoscopic Biliary Stenting Before Pancreaticoduodenectomy: Does Timing Matter? *Surgical Innovation.* 2021;28(5):567-572. DOI: 10.1177/1553350620975887.
47. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.
48. Cardoso F, Kyriakides S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2019;30(8):1194-220. DOI:10.1093/annonc/mdz173.
49. Celotti A, Solaini L, Montori G, Coccolini F, Tognali D, Baiocchi G. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and metaanalysis. *European Journal of Surgical Oncology.* 2017;43(9):1628-35. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.001.
50. Cha BH, Jang MJ, Lee SH. Alcohol Consumption Can Reduce the Risk of Gallstone Disease: A Systematic Review with a Dose-Response

- MetaAnalysis of Case-Control and Cohort Studies. *Gut Liver*. 2019;13(1):114- 31. doi: 10.5009/gnl18278126.
51. Chaouch MA, Dougaz MW, Jerraya H, Khalfallah M, Ghariani W, Nourira R, et al. Mini-Invasive management of concomitant gallstones and common bile duct stones : where is the evidence (Review article). *Tunis Med*. 2019;97(8-9):997-1004.
52. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8-35. doi: 10.1159/000521288.
53. Chen D, Fei Z, Huang X, Wang X. Transcystic approach to laparoscopic common bile duct exploration. *JLS*. 2014;18(3):e2014.00184. doi: 10.4293/JLS.2014.00184.
54. Chen D, Zhu A, Zhang Z. Total laparoscopic Roux-en-Y cholangiojejunostomy for the treatment of biliary disease. *JLS*. 2013;17(2):178-87. doi: 10.4293/108680813X13654754535232
55. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology. *Gene Expr*. 2018;18(2):71-87. doi: 10.3727/105221618X15156018385515.
56. Cho JH, Yoon YS, Kim EJ, Kim YS, Cho JY, Han HS. A multicenter prospective randomized controlled trial for preoperative biliary drainage with uncovered metal versus plastic stents for resectable periampullary cancer. *Journal of Hepato-BiliaryPancreatic Sciences*. 2020;27(10), 690-699. DOI: 10.1002/jhbp.811.
57. Choe JW, Kim SY, Lee DW, Hyun JJ, Ahn KR, Yoon I, et al. Incidence and risk factors for postoperative common bile duct stones in patients undergoing endoscopic extraction and subsequent cholecystectomy. *Gastrointest Endosc*. 2021;93(3):608-15. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.060.
58. Choi JH, Lee SK. Percutaneous transhepatic cholangioscopy: does its role still exist? *Clin Endosc*. 2013;46(5):529-36. doi: 10.5946/ce.2013.46.5.529

59. Choi JH, Lee TY, Cheon YK. Effect of stent placement on stone recurrence and post-procedural cholangitis after endoscopic removal of common bile duct stones. *Korean J Intern Med.* 2020 Aug 24. doi: 10.3904/kjim.2020.060
60. Christeven R, Frandy F, Andersen A. Acute Cholangitis: An Update in Management Based on Severity Assessment. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy.* 2018;19(3):170-7. DOI:10.24871/1932018170- 177.
61. Crippa S, Cirocchi R, Partelli S, Petrone MC, Muffatti F, Renzi C, Arcidiacono PG. Systematic review and meta-analysis of metal versus plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable periampullary or pancreatic head tumors. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2016;42(9):1278-85. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.05.001.
62. Cunningham JT. The Art of Selective Cannulation at ERCP. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(2):7. doi: 10.1007/s11894-019-0673.
63. Darnell EP, Wang TJ, Lumish MA, Hernandez-Barco YG, Weniger M, Casey B.W, Krishnan K. Preoperative cholangitis is an independent risk factor for mortality in patients after pancreatoduodenectomy for pancreatic cancer. *The American Journal of Surgery.* 2021;221(1):134-40. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.025. 200.
64. Dasari BV, Tan CJ, Gurusamy KS, Martin DJ, Kirk G, McKie L, et al. Surgical versus endoscopic treatment of bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(12):CD003327. doi: 10.1002/14651858.CD003327.pub4
65. De Silva HM, Howard T, Bird D, Hodgson R. Outcomes following common bile duct exploration versus endoscopic stone extraction before, during and after laparoscopic cholecystectomy for patients with common 119 bile duct stones. *HPB (Oxford).* 2022;24(12):2125-33. doi: 10.1016/j.hpb.2022.08.014
66. Devakonda A, George L, Raoof S, Esan A, Saleh A, Bernstein LH. Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients.

- Clinical biochemistry. 2008;41(14-15):1126-30. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2008.06.016.
67. Dhote A, Micelli Lupinacci R, Peschaud F. Side-to-side choledochoduodenostomy for common bile duct stones. *J Visc Surg.* 2022;159(1):59-64. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2021.04.007.
68. Di Ciaula A, Portincasa P. Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. *F1000Res.* 2018;(7):F1000 Faculty Rev1529. doi: 10.12688/f1000research.15505.
69. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* 2004;240(2):205-13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae. 26. Dindo D, Dermartines N, Clavin P. Classification of Surgical Complications. *Ann. Surg.* 2004;240(2):205-13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
70. Doi A, Morimoto T, Iwata K. Shorter duration of antibiotic treatment for acute bacteraemic cholangitis with successful biliary drainage: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection.* 2018;24(11):1184-9. DOI:10.1016/j.cmi.2018.01.021.
71. Dolejs S, Zarzaur BL, Zyromski NJ, Pitt HA, Riall TS, Hall BL, Behrman SW. Does hyperbilirubinemia contribute to adverse patient outcomes following pancreatoduodenectomy? *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2017;21(4):647-56. DOI: 10.1007/s11605-017-3381-6.
72. Dollhopf M, Schmetkamp H. Endoscopic management of difficult common bile duct stones. *Minerva Gastroenterol (Torino).* 2022;68(2):144-53. doi: 10.23736/S2724-5985.21.02876-X
73. El Nakeeb A, Ezzet H, Askar W, El Hanafy E, Hamdy E, Atef E, et al. Early Versus Late Cholecystectomy After Clearance of Common Bile Duct Stones by Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography: A Prospective Randomized Study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016;26(3):202-7. doi: 10.1097/SLE.0000000000000265.

74. ElGeidie AA. Single-session minimallyinvasive management of common bile duct stones. *World J Gastroenterol.* 2014;20(41):15144-52. doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15144.
75. Endo R, Satoh A, Tanaka Y, Shimoda F, Suzuki K, Takahashi K, et al. Saline Solution Irrigation of the Bile Duct after Stone Removal Reduces the Recurrence of Common Bile Duct Stones. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(3):173-9. doi: 10.1620/tjem.250.173.
76. Endo Y, Noda H, Watanabe F, Kakizawa N, Fukui T, Kato T, Rikiyama T. Bridge of preoperative biliary drainage is a useful management for patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *Pancreatology.* 2019;19(5):775-80. DOI:10.1016/j.pan.2019.06.013.
77. Fedorenko Z, Soumkina O, Gorokh Ye, Goulak L, Koutsenko L, Ryzhov A. Rak v Ukraini, 2018-2019 [Cancer in Ukraine 2020-2021]. *Biuletен Natsionalnoho kantser-reiestru – Bulletin of the National Cancer-Register,* 23 [in Ukrainian]. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/index_e.htm.
78. García-Cano J, Domper F. The best approach to treat concomitant gallstones and common bile duct stones. Is ERCP still needed? *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(3):173-5. doi: 10.17235/reed.2019.6226/2019.
79. Gholami S, Brennan MF. Preoperative Stenting for Benign and Malignant Periapillary Diseases: Unnecessary if Not Harmful. *Surgical Clinics.* 2018;98(1):37-47. DOI: 10.1016/j.suc.2017.09.005.
80. Gilbert A, Doussot A, Ortega-Deballon P, Rostain F, Rat P, Facy O. Robot-Assisted Choledochoduodenostomy: A Safe and Reproducible Procedure for Benign Common Bile Duct Obstruction. *DigSurg.* 2017;34(3):177-9. doi: 10.1159/000453366.
81. Giurazza F, Corvino F, Contegiacomo A, Marra P, Lucarelli NM, Calandri M, et al. Safety and effectiveness of ultrasound-guided percutaneous transhepatic biliary drainage: a multicenter experience. *J Ultrasound.* 2019;22(4):437-45. doi: 10.1007/s40477-019-00399-w.

82. Gonzalez-Huix F, Vazquez-Sequeiros E, Baron TH, Pérez-Miranda M, Sánchez-Yagüe A, Gornals J, Albillos A. Evaluation of the short-and long-term effectiveness and safety of fully covered self-expandable metal stents for drainage of pancreatic fluid collections: results of a Spanish nationwide registry. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2016;84(3):450-7. DOI: 10.1016/j.gie.2016.02.044.
83. Gu B, Li X, Hu J, Zhang F, Lu J, Chen H. Preventive strategy for postERCP pancreatitis. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;44(2):209-15. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.02.014.
84. Guerra F, Petrelli F, Patriti A. Robotic choledochoduodenostomy for complicated common bile duct stones - a videovignette. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2021;20(3):296-7. doi: 10.1016/j.hbpd.2020.12.011.
85. Haraldsson E, Kylänpää L, Grönroos J, Saarela A, Toth E, Qvigstad G, et al. Macroscopic appearance of the major duodenal papilla influences bile duct cannulation: a prospective multicenter study by the Scandinavian Association for Digestive Endoscopy Study Group for ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2019;90(6):957-63. doi: 10.1016/j.gie.2019.07.014.
86. Hentzen JE, Smit MA, Bruins MJ, Rupert CG, Schreinemakers J, Ruijs GJ, Patijn GA. Efficacy of Pre-Operative Antimicrobial Prophylaxis in Patients Undergoing Pancreatoduodenectomy: A Multi-Center Retrospective Analysis. *Surgical Infections*. 2018;19(6):608-13. DOI: 10.1089/sur.2018.068.
87. Hormati A, Ghadir MR, HasanpourDehkordi A, Yadollahi F, Salehitali S, Afifian M. Consequences of Stenting and Endoscopic Papillary Balloon Dilatation in Treatment of Large and Multiple Common Bile Duct Stones. *Middle East J Dig Dis*. 2019;11(4):205-10. doi: 10.15171/mejdd.2019.150.
88. Hu Y, Kou DQ, Guo SB. The influence of periampullary diverticula on ERCP for treatment of common bile duct stones. *Sci Rep*. 2020;10(1):11477. doi: 10.1038/s41598-020-68471-8.

- 89.Huang X, Liang B, Zhao XQ, Zhang FB, Wang XT, Dong JH. The effects of different preoperative biliary drainage methods on complications following pancreaticoduodenectomy. *Medicine*.2015;94(14):e723.DOI:10.1097/MD.0000000000000723.
- 90.Iida T, Kaneto H, Wagatsuma K, Sasaki H, Naganawa Y, Nakagaki S, et al. Efficacy and safety of endoscopic procedures for common bile duct stones in patients aged 85 years or older: A retrospective study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190665. doi: 10.1371/journal.pone.0190665.
- 91.Iskandar ME, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. A tale of 2 techniques: preoperative biliary drainage and routine surgical drainage with pancreaticoduodenectomy. *Surgical Clinics*.2018;98(1):49-55.DOI:10.1016/j.suc.2017.09.004.
- 92.Itoyama R, Okabe H, Nakao Y, Yusa T, Nakagawa S, Imai K, Baba H. The pivotal predictor of severe postoperative complications of pancreatoduodenectomy: complex links of bacterial contamination from preoperative biliary drainage. *Surgery Today*. 2020:1-7. DOI: 10.1007/s00595-020-02061-z.
- 93.Jaboury IA. Size of the cystic duct is another predictor for common bile duct stones in acute cholecystitis. *ANZ J Surg*. 2021;91(1-2):214-15. doi: 10.1111/ans.16391.
- 94.Jang SE, Ahn DW, Lee SH, Lee BS, Jeong JB, Hwang JH, et al. Preventive saline irrigation of the bile duct after the endoscopic removal of common bile duct stones. *Dig Dis Sci*. 2013;58(8):2353-60. doi: 10.1007/s10620-013-2647-4.
- 95.Jiang YB, Liang B, Zheng JJ, Yang CM, Zhang JY. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration for Treatment of Common Bile Duct Stones: Clinical Analysis of 158 Cases. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2022;44(2):286-9. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.14240.

96. Kadah A, Khoury T, Mahamid M, Assy N, Sbeit W. Predicting common bile duct stones by non-invasive parameters. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2020;19(3):266-70. doi: 10.1016/j.hbpd.2019.11.
97. Kagedan DJ, Mosko JD, Dixon ME, Karanicolas PJ, Wei AC, Goyert N, Coburn NG. Changes in preoperative endoscopic and percutaneous bile drainage in patients with periampullary cancer undergoing pancreaticoduodenectomy in Ontario: effect on clinical practice of a randomized trial. *Current Oncology.* 2018;25(5):e430. DOI: 10.3747/co.25.4007.
98. Kahl A, Khurana S, Larson S. Oral Bile Reinfusion in Chronic Percutaneous Transhepatic Cholangiodrainage. *ACG Case Rep J.* 2020;7(7):e00421. doi: 10.14309/crj.0000000000000421
99. Perez-Johnston R, Deipolyi AR, Covey AM. Percutaneous Biliary Interventions. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(3):621-41. doi: 10.1016/j.gtc.2018.04.008.
100. Kaneko T, Imaizumi H, Kida M, Miyata E, Yamauchi H, Okuwaki K, Koizumi W. Influence of cholangitis after preoperative endoscopic biliary drainage on postoperative pancreatic fistula in patients with middle and lower malignant biliary strictures. *Digestive Endoscopy.* 2018;30(1):90-7. DOI: 10.1111/den.12894.
101. Kardosh A, Lichtensztajn DY, Clarke CA. Long-term survivors of pancreatic cancer: a California population-based study. *Pancreas.* 2018;47(8):958. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001133.
102. Kashyap S, Mathew G, Abdul W, Ahmad H. Gallbladder Volvulus. 2020 Aug 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 100. Fratantoni ME, Giuffrida P, DiMenno J, Ardiles V, deSantibañes M, Clariá RS, et al. Prevalence of Persistent Common BileDuct Stones in Acute Biliary Pancreatitis Remains Stable Within the First Week of Symptoms. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(12):3178-87. doi: 10.1007/s11605-021-05068.

102. Kawamura S, Karasawa Y, Toda N, Nakai Y, Shibata C, Kurokawa K, Kondo M. Impact of the Sensitivity to Empiric Antibiotics on Clinical Outcomes after Biliary Drainage for Acute Cholangitis. *Gut and Liver*. 2020;14(6):842–9. DOI: 10.5009/gnl19248.
103. Khashab MA, Valeshabad AK, Afghani E et al . A comparative evaluation of EUS-guided biliary drainage and percutaneous drainage in patients with distal malignant biliary obstruction and failed ERCP. *Dig. Dis. Sci*. 2015;60:557-65. DOI: 10.1007/s10620- 014-3300-6. 203.
104. Khilnani GC, Zirpe K, Hadda V, Mehta Y, Madan K, Kulkarni A, Bhattacharya P. Guidelines for Antibiotic publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2019;23(Suppl 1):S1. DOI: 10.1016/j.suc.2017.09.005.
105. Khoury T, Adileh M, Imam A, Azraq Y, Bilitzky-Kopit A, Massarwa M, et al. Parameters Suggesting Spontaneous Passage of Stones from Common Bile Duct: A Retrospective Study. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2019;2019:5382708. doi: 10.1155/2019/5382708.
106. Kida A, Asai J, Kakinoki K, Urabe T. Gastrointestinal: Successful endoscopic treatment of multiple large common bile duct stones with benign biliary stricture in a case of distal gastrectomy with Billroth II reconstruction. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(5):680. doi: 10.1111/jgh.16012.
107. Kim MU, Lee Y, Lee JH, Cho SB, Lee MS, So YH, et al. Predictive factors affecting percutaneous drainage duration in the percutaneous treatment of common bile duct stones. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248003. doi: 10.1371/journal.pone.0248003.
108. Kitahata Y, Kawai M, Tani M, Hirono S, Okada KI, Miyazawa M, Yamaue H. Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. *The American Journal of Surgery*. 2014;208(1):1-10. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.021.

109. Kusumoto K, Kawamura M, Ikeda A, Nakai Y, Itokawa Y, Azechi H, et al. Successful biliary drainage by percutaneous transhepatic puncture common bile duct and rendezvous technique for a case of recurrent biliary pancreatitis with a Roux-en-Y reconstruction and without extension of the bile duct. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2019;116(9):739-46. doi: 10.11405/nisshoshi.116.739.
110. Kuzu UB, Ödemiş B, Dişibeyaz S, Parlak E, Öztaş E, Saygılı F, et al. Management of suspected common bile duct stone: diagnostic yield of current guidelines. *HPB (Oxford)*. 2017;19(2):126-32. doi: 10.1016/j.hpb.2016.11.003
111. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024. doi: 10.1038/nrdp.2016.24.
112. Lan Cheong Wah D, Christophi C, Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg*. 2017;87(7-8):554-9. doi: 10.1111/ans.13981.
113. Le Bian AZ, Fuks D, Dalla Valle R, Cesaretti M, Violi V, Costi R. Effectiveness and risk of biliary drainage prior to pancreatoduodenectomy: review of current status. *Surgery today*. 2018;48(4):371-9. DOI: 10.1007/s00595-017-1568-9.
114. Lee H, Han Y, Kim JR. Preoperative biliary drainage adversely affects surgical outcomes in periampullary cancer: a retrospective and propensity score-matched analysis. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:206–13. DOI:10.1002/jhbp.529.
115. Lee HW, Moon JH, Lee YN, Chung JC, Lee TH, Choi MH, Park SH. Modified non flared fully covered self-expandable metal stent versus plastic stent for preoperative biliary drainage in patients with resectable malignant biliary obstruction. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2019;34(9):1590-6. DOI: 10.1111/jgh.14600.

116. Lee JS, Yoon YC. Laparoscopic common bile duct exploration using V-Loc suture with insertion of endobiliary stent. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2530-4. doi: 10.1007/s00464-015-4518-x.
117. Lee K, Choi JW, Lee Y, Han JH, Park SM. Papillary Cannulation Facilitated by Submucosal Saline Injection into an Intradiverticular Papilla. *Clin Endosc.* 2019;52(1):83-6. doi: 10.5946/ce.2018.060.
118. Lee PJ, Podugu A, Wu D, Lee AC, Stevens T, Windsor JA. Preoperative biliary drainage in resectable pancreatic cancer: a systematic review and network metaanalysis. *HPB.* 2018;20(6):477-86. DOI: 10.1016/j.hpb.2017.12.007.
119. Lee SJ, Choi IS, Moon JI, Choi YW. Optimal treatment for concomitant gallbladder stones with common bile duct stones and predictors for recurrence of common bile duct stones. *Surg Endosc.* 2022;36(7):4748-56. doi: 10.1007/s00464-021-08815-1.
120. Lermite E, Sommacale D, Piardi T, Arnaud JP, Sauvanet A, Dejong CH, & Pessaux P. Complications after pancreatic resection: diagnosis, prevention and management. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2013;37(3):230-9. DOI:10.1016/j.clinre.2013.01.003.
121. Li JD, Diao YK, Li J, Wu H, Sun LY, Gu WM, Yang T. Association between preoperative prealbumin level and postoperative mortality and morbidity after hepatic resection for hepatocellular carcinoma: A multicenter study from a HBV-endemic area. *The American Journal of Surgery.* 2021;221(5):1024-32. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.08.036.
122. Lin CK, Huang WH. Healed common bile duct perforation after biliary stent placement. *Gastrointest Endosc.* 2022;95(2):387-8. doi: 10.1016/j.gie.2021.09.031
123. Lin H, Lin B, Lin J. Cortisol and C-reactive protein/prealbumin ratio for evaluating prognosis in elderly patients with sepsis. *International Journal*

- of Clinical and Experimental Medicine. 2020;13(8):6136-41. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
124. Liu B, Wu DS, Cao PK, Wang YZ, Wang WJ, Wang W, et al. Percutaneous transhepatic extraction and balloon dilation for simultaneous gallbladder stones and common bile duct stones: A novel technique. *World J Gastroenterol.* 2018;24(33):3799-805. doi: 10.3748/wjg.v24.i33.3799 118.
125. Liu JG, Wu J, Wang J, Shu GM, Wang YJ, Lou C, et al. Endoscopic Biliary Drainage Versus Percutaneous Transhepatic Biliary Drainage in Patients with Resectable Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28(9):1053-60. doi: 10.1089/lap.2017.0744.
126. Liu P, Lin H, Chen Y, Wu YS, Tang M, Liu C. Comparison of metal and plastic stents for preoperative biliary drainage in resectable and borderline resectable periampullary cancer: a meta-analysis and system review. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2018;28(9):1074-1082. DOI: 10.1089/lap.2018.0029.
127. Macías N, Sayagués JM, Muñoz-Bellvis L. Histologic tumor grade and preoperative biliary drainage are the unique independent prognostic factors of survival in pancreatic ductal adenocarcinoma patients after pancreaticoduodenectomy. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2018;52(2):e11-e17. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000793.
128. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, AhSoune P, et al. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2019;51(5):472-91. doi: 10.1055/a-0862-0346 117.
129. Mansueto G, Gatti FL, Boninsegna E, Conci S, Guglielmi A, Contro A. Biliary Leakage After Hepatobiliary and Pancreatic Surgery: A Classification System to Guide the Proper Percutaneous Treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2020;43(2):302-10. doi: 10.1007/s00270-019-02374-8.

130. Matsumura T, Komatsu S, Komaya K, Fukami Y, Arikawa T, Saito T, et al. Dual common bile duct examination with transcystic choledochoscopy and cholangiography in laparoscopic cholecystectomy for suspected choledocholithiasis: a prospectivestudy. *Surg Endosc.* 2021;35(7):3379- 86. doi: 10.1007/s00464-020-07779-y.
131. Mattila A, Mrena J, Kellokumpu I. Expectant management of gallbladder stones after endoscopic removal of common bile duct stones. *Int J Surg.* 2017;43:107-111. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.05.064.
132. Mayumi T, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018;25(1):96-100. doi: 10.1002/jhbp.519.
133. Medhioub M, Khsiba A, Mahmoudi M, BenMohamed A, Hamzaoui L, Azouz MM. Preoperative endoscopic treatment for the management of concomitant gall stones and common bile duct stones. *Tunis Med.* 2021;99(2):233-7.
134. Meng W, Leung JW, Zhang K, Zhou W, Wang Z, Zhang L, et al. Optimal dilation time for combined small endoscopic sphincterotomy and balloon dilation for common bile duct stones: a multicentre, singleblinded, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):425-34. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30075-5.
135. Molinaro A, Wahlström A, Marschall HU. Role of Bile Acids in Metabolic Control. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(1):31-41. doi: 10.1016/j.tem.2017.11.002134.
136. Morcillo IA, Qurashi K, AbrisquetaCarrión J, Martinez Isla A. Laparoscopic common bile duct exploration. Lessons learned after 200 cases. *Cir Esp.* 2014;92(5):341-7. doi: 10.1016/j.ciresp.2013.02.010.
137. Morishita K, Sasaki H. Surgical procedure for unexpected balloon burst complication during endoscopic balloon dilatation in a patient with

- common bile duct stones. *Surg Case Rep.* 2020;6(1):258. doi: 10.1186/s40792-020-01014-5.
138. Muratori R, Mandolesi D, Pierantoni C, Festi D, Colecchia A, Mazzella G, et al. Ductal stones recurrence after extracorporeal shock wave lithotripsy for difficult common bile duct stones: Predictive factors. *Dig Liver Dis.* 2017;49(10):1128-32. doi: 10.1016/j.dld.2017.05.010.
139. Naugler WE. Bile acid flux is necessary for normal liver regeneration. *PLoS One.* 2014;9(5):e97426. doi: 10.1371/journal.pone.0097426.
140. Nehme F, Lee, JH. Preoperative biliary drainage for pancreatic cancer. *Digestive Endoscopy.* 2022;34(3):428-38. DOI: 10.1111/den.14081.
141. Ng ZQ, Suthanathan AE, Rao S. Effect of preoperative biliary stenting on post-operative infectious complications in pancreaticoduodenectomy. *Annals of HepatoBiliary-Pancreatic Surgery.* 2017;21(4):212-6. DOI: 10.14701/ahbps.2017.21.4.212.
142. Nielsen LBJ, Shabanzadeh DM, Aaresøn A, Sørensen LT. The clinical course of common bile duct stone clearance with endoscopic retrograde cholangio-pancreaticography. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Sep;54(9):1166-71. doi: 10.1080/00365521.2019.1663259.
143. Ocon AJ, Rosenblum M, Desemone J, Blinkhorn R. Severe cholestatic hyperbilirubinaemia secondary to thyrotoxicosis complicated with bile cast nephropathy treated with plasma exchange and haemodialysis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(6):e229097. doi: 10.1136/bcr-2018-229097.
144. O'Connell K, Brasel K. Bile metabolism and lithogenesis. *Surg Clin North Am.* 2014;94(2):361-75. doi: 10.1016/j.suc.2014.01.004 60.Lin YY, Wang YD, Yue P, Zhang XZ, Leung JW, Jiao PP, et al. Could saline irrigation clear all residual common bile duct stones after lithotripsy? A self-controlled prospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2021;27(4):358-70. doi: 10.3748/wjg.v27.i4.358.

145. Oh DJ, Nam JH, Jang DK, Lee JK. Complications of common bile duct stones: A risk factors analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2021 ;20(4):361-5. doi: 10.1016/j.hbpd.2021.04.008.
146. Oh SH, Han HY, Kim HJ. Comet tail artifact on ultrasonography: is it a reliable finding of benign gallbladder diseases? *Ultrasonography.* 2019;38(3):221-30. doi: 10.14366/usg.18029.
147. Olsson G, Frozanpor F, Lundell L, Enochsson L, Ansorge C, Del Chiaro M, Arnelo U. Preoperative biliary drainage by plastic or self-expandable metal stents in patients with periampullary tumors: results of a randomized clinical study. *Endoscopy International Open.* 2017;5(9): E798-E808. DOI: 10.1055/s-0043-110565.
148. Paiella S, De Pastena M, Salvia R. Unmet needs in preoperative biliary stenting for patient candidates for pancreaticoduodenectomy: a viewpoint. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition.* 2019;8(4):426-7. DOI: 10.21037/hbsn.2019.02.07.
149. Palermo M, Fendrich I, Ronchi A, Obeid J, Gimenez M. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration Using a Single-Operator Cholangioscope. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020;30(9):989-92. doi: 10.1089/lap.2020.0534.
150. Parra-Membrives P, Martínez-Baena D, Lorente-Herce JM, Jiménez-Riera G, Sánchez-Gálvez MÁ. Choledocholithiasis recurrence following laparoscopic common bile duct exploration. *Cir Esp.* 2019;97(6):336-42. doi: 10.1016/j.ciresp.2019.02.012.
151. Parsi MA. Common controversies in management of biliary strictures. *World J Gastroenterol.* 2017;23(7):1119-24. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1119.
152. Paudyal S, Armstrong JS, Giles KL, Payton ME, Opit GP, Limaje A. Categories of resistance to sugarcane aphid (Hemiptera: Aphididae) among sorghum genotypes. *Journal of Economic Entomology.* 2019;112(4):1932-40. DOI: 10.1093/jee/toz077.

153. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018;17(1):17-21. DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008. 206.
154. Pavlović T, Trtica S, TroškotPerić R. Bile duct diameter changes after laparoscopic cholecystectomy: a magnetic resonance cholangiopancreatography prospective study. *Croat Med J*. 2020 61(3):239-45. doi: 10.3325/cmj.2020.61.239.
155. Petrova E, Lapshyn H, Bausch D, D'Haese J, Werner J, Klier T. Risk stratification for postoperative pancreatic fistula using the pancreatic surgery registry StuDoQ Pancreas of the German Society for General and Visceral Surgery. *Pancreatology*. 2019;19(1):17-25. DOI: 10.1016/j.pan.2018.11.008.
156. Pokharel N, Katwal G, Adhikari SK. Comparison of preoperative Nutritional Risk Index and Body Mass Index for predicting immediate postoperative outcomes following major gastrointestinal surgery: Cohort-study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2019;48:53-8. DOI: 10.1016/j.amsu.2019.10.011.
157. Purbey BK , Gurung RB , Panday R , Shrestha A , Shah R . Outcomes of Endoscopic Sphincteroplasty Using Large Balloon Dilatation for 128 Difficult Common Bile Duct Stone Removal at Dhulikhel Hospital. *Kathmandu Univ Med J*. 2019;17(65):9-13.
158. Ramírez-Pérez O, Cruz-Ramón V, Chinchilla-López P, Méndez-Sánchez N. The Role of the Gut Microbiota in Bile Acid Metabolism. *Ann Hepatol*. 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s15-s20. doi: 10.5604/01.3001.0010.5494.
159. Reuken PA, Torres D, Baier M, Löffler B, Lübbert C, Lippmann N, Bruns T. Risk factors for multi-drug resistant pathogens and failure of empiric first-line therapy in acute cholangitis. *PloS One*. 2017;12(1):e0169900. DOI: 10.1371/journal.pone.0169900.

160. Ricci C, Pagano N, Taffurelli G, Pacilio CA, Migliori M, Bazzoli F, et al. Comparison of Efficacy and Safety of 4 Combinations of Laparoscopic and Intraoperative Techniques for Management of Gallstone Disease With Biliary Duct Calculi: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2018;153(7):e181167. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1167.
161. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma—evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018;15:95-111. DOI:10.1038/nrclinonc.2017.157.
162. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, Williams JG, Brown TH, Samuel DG. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol.* 2017;17(2):155-65. doi: 10.1016/j.pan.2017.01.005.
163. Rodríguez ÁL, Pavón RF, Rionda PJ, Flores PA, González AF, Gutiérrez CL, et al. "The Effervescent Gallbladder": A Rare Ultrasonographic Finding that Reflects the Presence of Gas within the Gallbladder. *Ultrasound Int Open.* 2015;1(2):E72-5. doi: 10.1055/s-0035-1564155.
164. Rossell CMA. Canulación biliar difícil: precorte precoz tipo fistulotomía para evitar la pancreatitis post CPRE. Un análisis retrospectivo de dos años. *Rev Gastroenterol Peru.* 2019;39(4):335-43.
165. Ruan HQ, Liao GL, Peng P, Liu SQ, Wu CL, Qin JF, Huang JA. Microbial Profiles and Risk Factors of Preexisting Biliary Infection in Patients with Therapeutic Endoscopy. *Gastroenterology research and practice.* 2019;2019:1527328. DOI:10.1155/2019/1527328.
166. Ruiz Pardo J, García Marín A, Ruescas García FJ, Jurado Román M, Scortechini M, Sagredo Rupérez MP, et al. Differences between residual and primary choledocholithiasis in cholecystectomy patients. *Rev Esp Enferm Dig.* 2020;112(8):615-9. doi: 10.17235/reed.2020.6760/2019.
167. Rustgi SD, Amin S, Lucas AL. Preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography is not associated with increased pancreatic cancer

- mortality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(8):1580-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.056.
168. Ryu S, Jo IH, Kim S, Kim YJ, Chung WC. Clinical Impact of Common Bile Duct Angulation on the Recurrence of Common Bile Duct Stone: A Meta-analysis and Review. *Korean J Gastroenterol*. 2020;76(4):199-205. doi: 10.4166/kjg.2020.76.4.199.
169. Sagami R, Hayasaka K, Ujihara T, Iwaki T, Katsuyama Y, Harada H, et al. Accurate Evaluation of Residual Common Bile Duct Stones by Endoscopic Ultrasound: A Two-Step Check Method for Residual Stone Clearance. *Digestion*. 2022;103(3):224-31. doi: 10.1159/000521925.
170. Sahora K, Morales Oyarvide V, Ferrone C, Fong ZV, Warshaw AL, Lillemoe KD, Fernández del Castillo C. Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2016;23(3):181-7. DOI: 10.1002/jhbp.322.
171. Saito H, Koga T, Sakaguchi M, Kadono Y, Kamikawa K, Urata A, et al. Safety and Efficacy of Endoscopic Removal of Common Bile Duct Stones in Elderly Patients ≥ 90 Years of Age. *Intern Med*. 2019;58(15):2125-32. doi: 10.2169/internalmedicine.2546-18.
172. Saito H, Koga T, Sakaguchi M, Kadono Y, Kamikawa K, Urata A, et al. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with asymptomatic common bile duct stones. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(7):1153-9. doi: 10.1111/jgh.14604.
173. Salvetti DJ, Tempel ZJ, Goldschmidt E, Colwell NA, Angriman F, Panczykowski DM, Okonkwo DO. Low preoperative serum prealbumin levels and the 207 postoperative surgical site infection risk in elective spine surgery: a consecutive series. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2018;29(5):549-52. DOI: 10.3171/2018.3.SPINE171183.

174. Sandini M, Honselmann KC, Birnbaum DJ, Gavazzi F, Chirica M, Wellner U, Cereda M. Preoperative biliary stenting and major morbidity after pancreatoduodenectomy: does elapsed time matter? The Fragerita Study Group. *Annals of Surgery*. 2018;268(5):808-14. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002838.
175. Santos MC, Cunha Cravo M. Preoperative biliary drainage in patients performing pancreaticoduodenectomy: guidelines and real-life practice. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2019;82(3):389-95. PMID:31566326.
176. Sauvanet A, Boher JM, Paye F, Bachellier P, Cunha AS, Le Treut YP, et al. Severe jaundice increases early severe morbidity and decreases longterm survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2015;221(2):380-9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.03.058.
177. Saxena P, Kumbhari V, Zein ME, Khashab MA. Preoperative biliary drainage. *Digestive Endoscopy*. 2015;27(2):265-77. DOI: 10.1111/den.12394. 85. Scheufele F, Aichinger L, Jäger C, Demir IE, Schorn S, Sargut M, Ceyhan GO. Effect of preoperative biliary drainage on bacterial flora in bile of patients with periampullary cancer. *British Journal of Surgery*. 2017;104(2):e182-e8. DOI: 10.1002/bjs.10450.
178. Scheufele F, Schorn S, Demir IE, Sargut M, Tieftrunk E, Calavrezos L, Ceyhan GO. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature. *Surgery*. 2017;161(4):939-50. DOI: 10.1016/j.surg.2016.11.001.
179. Schlattmann P, Scherag A, Rauch G, Mansmann U. The role of biostatistics in institutional review boards. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019;62(6):751-7. doi: 10.1007/s00103-019-02951-9
180. Seo DW, Sherman S, Dua KS, Slivka A, Roy A, Costamagna G, Isayama H. Covered and uncovered biliary metal stents provide similar

- relief of biliary obstruction during neoadjuvant therapy in pancreatic cancer: a randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;90(4):602-12. DOI: 10.1016/j.gie.2019.06.032. 208.
181. Shabanzadeh DM, Novovic S. Alcohol, smoking and benign hepatobiliary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):519-27. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.005.
182. Shaib Y, Rahal MA, Rammal. Preoperative biliary drainage for malignant biliary obstruction: results from a national database. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2017;24(11):637-42. DOI: 10.1002/jhbp.505.
183. Sharaiha RZ, Khan MA, Kamal F, Tyberg A, Tombazzi CR, Ali B, et al. Efficacy and safety of EUS-guided biliary drainage in comparison with percutaneous biliary drainage when ERCP fails: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2017;85(5):904-14. doi: 10.1016/j.gie.2016.12.023.
184. Sharma M, Singh B, Varghese R. Surgical clips in the common bile duct suspected on endoscopic ultrasound and confirmed on endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endosc Ultrasound*. 2013;2(3):157- 8. doi: 10.7178/eus.06.008.
185. Shen Z, Zhang J, Zhao. Preoperative biliary drainage of severely obstructive jaundiced patients decreases overall postoperative complications after pancreaticoduodenectomy: a retrospective and propensity score-matched analysis. *Pancreatology*. 2020;20(3):529-36. DOI: 10.1016/j.pan.2020.02.002.
186. Shin SH, Han IW, Heo JS. Optimal timing of pancreaticoduodenectomy following preoperative biliary drainage considering major morbidity and postoperative survival. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2019;26(10):449-58. DOI: 10.1002/jhbp.652.
187. Singh AN, Kilambi R. Single-stage laparoscopic common bile duct exploration and cholecystectomy versus two-stage endoscopic stone

- extraction followed by laparoscopic cholecystectomy for patients with gall bladder stones with common bile duct stones: systematic review and metaanalysis of randomized trials with trial sequential analysis. *Surg Endosc.* 2018;32(9):3763-76. doi: 10.1007/s00464-018-6170-8.
188. Sochnieva AL. Optimum duration of percutaneous transhepatic cholangiodrainage in common bile duct diseases complicated by obstructive jaundice. *Wiad Lek.* 2020;73(9 cz. 2):1915-25.
189. Sodeman T, Bronk SF, Roberts PJ, Miyoshi H, Gores GJ. Bile salts mediate hepatocyte apoptosis by increasing cell surface trafficking of Fas. *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2000;278:G 992–G999. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.278.6.G992.
190. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg.* 2019;156(6):515-25. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2019.05.007.
191. Song ME, Chung MJ, Lee DJ, Oh TG, Park JY, Bang S, et al. Cholecystectomy for Prevention of Recurrence after Endoscopic Clearance of Bile Duct Stones in Korea. *Yonsei Med J.* 2016;57(1):132-7. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.132.
192. Sulaymanov SU, Yusupalieva DB, Tilavova YM. Differentiated approach to the treatment of patients with acute cholangitis. 2019. Available from: 209 <https://scientificpublication.ru/images/PDF/2019/55/Questions-of-science-and-education9-55.pdf#page=74>.
193. Sulzer JK, Ocuin LM. Cholangitis: causes, diagnosis, and management. *Surgical Clinics.* 2019;99(2):175-84. DOI: 10.1016/j.suc.2018.11.002.
194. Syrén EL, Sandblom G, Eriksson S, Eklund A, Isaksson B, Enochsson L. Postoperative rendezvous endoscopic retrograde cholangiopancreatography as an option in the management of choledocholithiasis. *Surg Endosc.* 2020;34(11):4883-9. doi: 10.1007/s00464-019-07272-1.

195. Tanaka K, Nakamura T, Imai S, Kushiya H, Miyasaka D, Nakanishi Y, Shichinohe T. The use of broad-spectrum antibiotics reduces the incidence of surgical site infection after pancreatoduodenectomy. *Surgery Today*. 2018;48(9):825-34. DOI: 10.1007/s00595-018-1658-3.
196. Tchambaz L, Schlatter C, Jakob M, Krâhenbûh, A, Wolf P, Krahenbuhl S. Dose adaptation of antineoplastic drugs in patients with liver disease. *Drug Safety*. 2006;29(6): 509-522. DOI: 10.2165/00002018-200629060-00004.
197. Tracy BM, Paterson CW, Torres DM, Young K, Hochman BR, Zielinski MD, et al. Risk factors for complications after cholecystectomy for common bile duct stones: An EAST multicenter study. *Surgery*. 2020;168(1):62-6. doi: 10.1016/j.surg.2020.04.011.
198. Trejo-Ávila M, Solórzano-Vicuña D, García-Corral R, Bada-Yllán O, Cuendis-Velázquez A, Delano-Alonso R, et al. Laparoscopic cholecystectomy after endoscopic treatment of choledocholithiasis: a retrospective comparative study. *Updates Surg*. 2019;71(4):669-75. doi: 10.1007/s13304-019-00624-5.
199. Varabei A, Arlouski Y, Lagodich N, Arehay V. Minimally invasive treatment of intrahepatic cholangiolithiasis after stricture of hepaticojejunal anastomosis. *WideochirInne Tech Maloinwazyjne*. 2018;13(1):111-5. doi: 10.5114/wiitm.2018.72667129.
200. Wang H, Zhang J, Lin X, Ou Y. Laparoscopic Common Bile Duct Exploration with Gallbladder Preservation: An Innovative Technique for Primary Common BileDuct Stones. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022;32(9):974-7. doi: 10.1089/lap.2021.0825.
201. Wang J, Duan X, Li B, Jiang X. Alcohol consumption and risk of gallstone disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29(4):e19- e28. doi: 10.1097/MEG.0000000000000803.
202. Wang L, Lin N, Xin F., Ke Q, Zeng Y, Liu J. A systematic review of the comparison of the incidence of seeding metastasis between endoscopic

- biliary drainage and percutaneous transhepatic biliary drainage for resectable malignant biliary obstruction. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17(1):116. DOI: 10.1186/s12957-019-1656-y.
203. Wang P, Ma B, Li Z, Xue D. Clinical value of using laparoscopic transcystic common bile duct exploration to diagnose and treat suspected common bile duct stones. *Asian J Surg*. 2021;44(12):1608-10. doi: 10.1016/j.asjsur.2021.08.006.
204. Wang W, Ren D, Wang CS, Li T, Yao HC. High sensitivity C-reactive protein to prealbumin ratio measurement as a marker of the prognosis in acute coronary syndrome. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-7. DOI: 10.1038/s41598-019-48189-y.
205. Wang Y, Yang Y, Wang K, Tang S. The Value of Contrast-Enhanced Ultrasound-Guided Contrast Injection via the Endoscopic Nasobiliary Drainage Ductin Diagnosing Residual Common Bile Duct Stones. *Biomed Res Int*. 2020;2020:3281241. doi: 10.1155/2020/3281241.
206. Watanabe M, Okuwaki K, Kida M, Imaizumi H, Yamauchi H, Kaneko T, et al. Transpapillary Biliary Cannulation is Difficult in Cases with Large Oral Protrusion of the Duodenal Papilla. *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2291-9. doi: 10.1007/s10620-019-05510.
207. Wilkins T, Agabin E, Varghese J, Talukder A. Gallbladder Dysfunction: Cholecystitis, Choledocholithiasis, Cholangitis, and Biliary Dyskinesia. *Prim Care*. 2017;44(4):575-97. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.002.
208. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturgess R, Webster G, et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2017;66(5):765-82. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312317.
209. Windisch O, Frossard JL, Schiffer E, Harbarth S, Morel P, Bühler L. Microbiologic Changes Induced by Biliary Drainage Require Adapted Antibiotic Prophylaxis during Duodenopancreatectomy. *Surgical Infections*. 2019;20(8):677-82. DOI: 10.1089/sur.2019.088.

210. Winston JA, Theriot CM. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota. *Gut Microbes*. 2020;11(2):158-71. doi: 10.1080/19490976.2019.1674124 83. Yang R, Zhu S, Pischke SE, Haugaa H, Zou X, Tonnessen TI. Bile and circulating HMGB1 contributes to systemic inflammation in obstructive jaundice. *J Surg Res*. 2018;228:14-9. doi: 10.1016/j.jss.2018.02.049.
211. Wu PS, Chuang C, Wu PF, Lin YT, Wang FD. Anaerobic coverage as definitive therapy does not affect clinical outcomes in community-onset bacteremic biliary tract infection without anaerobic bacteremia. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):277. DOI: 10.1186/s12879-018-3184-8. 211.
212. Xia H, Xin X, Yang T, Liu Y, Liang B, Wang J. Surgical strategy for recurrent common bile duct stones: a 10-year experience of a single center. *Updates Surg*. 2021;73(4):1399-406. doi: 10.1007/s13304-020-00882-8.
213. Xiao L, Geng C, Li X, Li Y, Wang C. Comparable safety of ERCP in symptomatic and asymptomatic patients with common bile duct stones: a propensity-matched analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2021;56(1):111-7. doi: 10.1080/00365521.2020.1853222.
214. Xu Y, Dong C, Ma K, Long F, Jiang K, Shao P, et al. Spontaneously removed biliary stent drainage versus T-tube drainage after laparoscopic common bile duct exploration. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e5011. doi: 10.1097/MD.0000000000005011.
215. Yang T, Ma Z, Xu B, Sun W, Meng H, Liu D, et al. Clinical role of frequency-doubled double-pulse neodymium YAG laser lithotripsy for removal of difficult biliary stones in laparoscopic common bile duct exploration. *ANZ J Surg*. 2019;89(9):E358-E362. doi: 10.1111/ans.15364.
216. Yaqub S, Mala T, Mathisen O, Edwin B, Fosby B, Berntzen DT, et al. Management of Injury to the Common Bile Duct in a Patient with Roux-en-Y Gastric Bypass. *Case Rep Surg*. 2014;2014:938532. doi: 10.1155/2014/938532.

217. Yoo ES, Yoo BM, Kim JH, Hwang JC, Yang MJ, Lee KM, et al. Evaluation of risk factors for recurrent primary common bile duct stone in patients with cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):466-70. doi: 10.1080/00365521.2018.1438507.
218. Yu H, Yuanyuan S, Guo Z, Xing W, Si T, Guo X, Liu F. Multifactorial analysis of biliary infection after percutaneous transhepatic biliary drainage treatment of malignant biliary obstruction. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2018;14(7):1503. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_256_18.
219. Zhang W, Che X. Comparison of effect between nasobiliary drainage and biliary stenting in malignant biliary obstruction: a systematic review and updated metaanalysis. *World journal of surgical oncology.* 2020;18:1-10. DOI: 10.1186/s12957-020-01848-1.
220. Yüksel M, Dişibeyaz S, Kaplan M, Parlak E, Yıldız H, Ates İ, et al. Biliary stenting in difficult common bile duct stones: a single tertiary center experience. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1779-85. doi: 10.3906/sag-1602-149.
221. Zhan Z, Han H, Zhao D, Song G, Hua J, Xu B, et al. Primary closure after laparoscopic common bile duct exploration is feasible for elderly patients: 5-Year experience at a single institution. *Asian J Surg.* 2020;43(1):110-5. doi: 10.1016/j.asjsur.2019.04.009.
222. Zhang GW, Lin JH, Qian JP, Zhou J. Analyzing risk factors for early postoperative bile leakage based on Clavien classification in bile duct stones. *Int J Surg.* 2014;12(8):757-61. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.05.079.
223. Zhang LF, Hou CS, Xu Z, Wang LX, Ling XF, Wang G, et al. Clinical effect of laparoscopic transcystic drainage combined with common bile duct exploration for the patients with difficult biliary stones. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022;54(6):1185-1189. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2022.06.021.

224. Zhou Y, Wu XD, Zha WZ, Fan RG, Zhang B, Xu YH, et al. Three modalities on common bile duct exploration. *Z Gastroenterol.* 2017;55(9):856-60. doi: 10.1055/s-0043-112655.
225. Zhu J, Wang G, Xie B, Jiang Z, Xiao W, Li Y. Minimally invasive management of concomitant gallstones and common bile duct stones: an updated network meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2023;37(3):1683-93. doi: 10.1007/s00464-022-09723-8.