



О. М. Тищенко,
О. В. Малоштан,
Р. М. Смачило,
А. О. Малоштан,
М. О. Кльосова,
О. В. Волченко,
О. В. Долженко

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМНУ», м. Харків

© Колектив авторів

МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРОГО ХОЛАНГІТА

Резюме. Досліджено морфологічні зміни біліарної системи в клініці у хворих на гострий холангіт і при експериментальному моделюванні гострого холангіта у кролів. При цьому у тварин моделювалася гостра механічна жовтяниця з інфікуванням жовчовивідних шляхів, а потім після декомпресії в динаміці вивчалися зміни в печінці та стінці жовчовивідних проток в терміни 4-5, 13-14 і 28-30 діб. (аналогія ендоскопічної декомпресії у хворих). Зміни, що відбулися в тканинах кролів в експерименті і в хворих співпадали. Це класичне запалення, експресія якого залежить від терміну жовчної гіпертензії і вірулентності збудника і припадає на перші два тижні після декомпресії. Потім запалення згасає і закінчується фібропластичними процесами. Найбільш вираженим фіброз був в стінці позапечінкової жовчної протоки.

Ключові слова: *гострий холангіт, механічна жовтяниця.*

Вступ

Як і в інших країнах світу, в Україні частота захворювань на холангіт знаходиться на досить високому рівні і не має тенденції до зниження. Основну патогенетичну роль у виникненні гострого холангіта грає різке підвищення внутрішньопротокового тиску, що виникає внаслідок порушення пасажу жовчі завдяки механічного фактору різного генезу. Холестаз створює сприятливі умови для розмноження мікроорганізмів в замкнутому просторі. Наростання запального набряку стінки протоки і безпосередня дія на тканині бактерійного токсину призводять до ще більшого погіршення умов відтоку жовчі. Значна кількість хворих на холангіт потребує великих реконструктивних втручань [1]. В які терміни їх робить оптимально? Дослідження виконано для отримання відповіді на це питання.

Матеріали та методи досліджень

Моделювання холангіта виконували по методиці В.Б.Борисенко (2013) [2] з деякими модифікаціями. Після фіксації та знечуження тварини робилась лапаротомія, холецистектомія, перетин холедоха як найнижче з перев'язкою дистального кінця. При цьому внутрішню поверхню проксимального кінця холедоха (слизову оболонку) травмували у вигляді подряпин за допомогою голки, і потім дренивали тонким м'яким трубочним дренажем. Лапаротомну рану зашивали.

У групі К2 одразу після закінчення втручання через дренаж у холедох вводили культуру *E.Coli* (ГІСК 240533) у концентрації 1×10^8 КСО в 1 мл фізіологічного розчину.

У всіх кролів дренажну трубку перетискали на термін 3 доби, потім затискач знімався і відновлювався вільний витік жовчі назовні. Рахували, що термін часу 3 доби в умовах жовчної гіпертензії достатній для розвитку гострого

холангіта, а проведене через 3 доби дренивання жовчної протоки було як лікувальний захід (аналогія з клінічною ситуацією, коли накладалась через шкірну через печінкова хол ангіостомія (ЧЧХС).

Для експерименту було залучено 30 кролів, які були розділені на дві групи в залежності від виду моделювання холангіта: група К1 (неінфікована жовчна гіпертензія) і К2 (інфікована жовчна гіпертензія). У свою чергу групи К1 і К2 були розділені на підгрупи в залежності від термінів дослідження після декомпресії біліарної системи. Так склалося 6 підгруп по 3 в кожній групі: підгрупи (К1а) і (К2а) по 5 кролів, котрі виведені з експерименту на 4-5 добу, підгрупи (К1б) (К2б) по 5 кролів, котрі виведені з експерименту на 13-14 добу і підгрупи (К1в) (К2в) по 5 кролів, котрі виведені з експерименту на 28–30 добу. Групу контролю (КК) склали тканини печінки та жовчовивідних проток 5 кролів. З експерименту тварин виводили шляхом передозуванням кетаміна (100 мг в/в). Всі маніпуляції виконували у відповідальності з «Європейської конвенцією по захисту позвоночних, використовуваних для експериментальних і інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

В клініці морфологічне дослідження виконано у 16 неонкологічних хворих, які оперовані після малоінвазивних втручань (ЧЧХС) в різні терміни від 3-5 діб до 6 місяців. Найчастіше накладались білідигестивні анастомози, під час яких і виконувалась біопсія печінки та стінки холедоха.

Кількісна оцінка місцевої запальної реакції проводилася по вираженості місцевої клітинної відповіді за методикою Г. Г. Автандилова [3]. Щільність клітинних елементів ($M \pm m$) в мікропрепараті визначалася шляхом підрахунку в п'яти полях зору при 200-кратному збільшенні мікроскопа і вказувалася у вигляді

кількості примірників лімфоцитів (при дифузійній лимфоцитарній інфільтрації), кількості макрофагів (клітин Купфера) і кількості фібробластів.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналізуючи морфологічний стан печінкової паренхіми у кроликів при експериментальному моделюванні жовчної гіпертензії з інфікуванням або без нього відзначався той факт, що пошкодження паренхіми печінки продовжувало реєструватись в терміни 4-5 і 13-14 діб від виконання декомпресії. При інфікуванні кількість макрофагів була $10,3 \pm 0,4$ в п/з, кількість лімфоцитів $12,6 \pm 1,7$ в п/з, зареєстрована поява фібробластів $6,8 \pm 0,5$ в п/з. При відсутності інфікування кількість макрофагів та лімфоцитів була у тричі менше. У ці тимчасові проміжки в паренхімі печінки документувалися явища гострого реактивного гепатиту у вигляді балонної дистрофії і некрозу гепатоцитів, набряку печінки з розширенням просторів Діссе, лімфо-гістіоцитарної інфільтрації як строми порталних трактів, так і по ходу синусоїдів. У період 28-30 діб після декомпресії реєструвалися лише залишкові явища реактивного гепатиту у вигляді дрібноосередкованої лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації строми порталних трактів, а також явища репаративних процесів в паренхімі печінки у вигляді появи великих двоядерних гепатоцитів. Спектр клітин запалення: макрофаги $6,2 \pm 0,8$ в п/з, лімфоцити $4,8 \pm 1,4$ в п/з і фібробласти $7,8 \pm 0,9$ в п/з. При відсутності інфікування кількість клітин запалення була меншою на 40-50%. Наявність, або відсутність інфікування впливала тільки на кількісну характеристику запалення, а не на його якісний характер.

Аналізуючи стан внутрішньопечінкових жовчних проток у кроликів при експериментальному моделюванні гострого холангіту відзначалися найбільші зміни в стінках проток лише в терміни 4-5 і 13-14 діб (макрофаги $13,1 \pm 0,4$ в п/з, лімфоцити $14,3 \pm 1,3$ в п/з і фібробласти $12,4 \pm 0,5$ в п/з). При відсутності інфікування кількість клітин запалення була меншою на 50-60%. У ці тимчасові проміжки у внутрішньопечінкових протоках печінки документувалися явища залишкового холестазу з розширенням просвітів проток і з витонченням їх стінок, з явищами десквамації епітелію і вираженої запальної інфільтрації стінок. У ці ж тимчасові рамки відзначався початок проліферації фібробластів і поява молоді сполучної тканини в стінках проток. У період 28-30 діб від декомпресії у жовчних протоках реєструвалися залишкові явища гострого холангіту (макрофаги $3,8 \pm 0,8$ в п/з, лімфоцити $5,8 \pm 1,4$ в п/з і фібробласти $8,8 \pm 0,9$ в п/з) у вигляді

дрібноосередкованої лімфо- та гістіоцитарної інфільтрації стінок, а також документувалося розростання сполучної тканини як в стінках проток, так і навколо них. При відсутності інфікування кількість клітин запалення була меншою на 30-40%. Особливо фібротичні процеси були виражені при інфікуванні, що в подальшому може з'явитися фоновим станом до склерозування стінок проток і утворення стриктур. Як і в паренхімі печінки, наявність, або відсутність інфікування впливала тільки на кількісну характеристику змін, а не на їх якісний характер.

Аналізуючи стан стінки холедоха у кроликів при експериментальній гіпертензії у жовчовивідних шляхах з інфікуванням і без нього відзначався той факт, що найбільші зміни реєструвалися в терміни 4-5 і 13-14 діб від декомпресії. У ці тимчасові проміжки в холедосі документувалися набрякло-десквамативні і некротичні явища з боку епітелію з вираженими реактивними змінами у вигляді запальної інфільтрації. Причому, максимальна експресія явищ гострого запалення стінки холедоха документувалася на 4-5 добу незалежно від інфікування. На 13-14 добу відзначалось «загасання» і демаркація запального процесу, проліферація фібробластів і поява молоді сполучної тканини з боку адвентиції холедоха. Клітинний спектр: макрофаги $5,2 \pm 0,4$ в п/з, лімфоцити $10,7 \pm 1,6$ в п/з і фібробласти $13,8 \pm 1,7$ в п/з. При інфікуванні ці явища були виражені дуже яскраво. При відсутності інфікування кількість клітин запалення була меншою на 50-55 %. У термін 28-30 діб в холедосі відзначались залишкові явища гострого запалення у вигляді дрібноосередкованої лімфо- гістіоцитарної інфільтрації стінок, а також документувалось розростання сполучної тканини як в стінках протоки, так і навколо неї. Клітинний спектр: макрофаги $1,9 \pm 0,7$ в п/з, лімфоцити $3,5 \pm 1,3$ в п/з і фібробласти $12,4 \pm 0,7$ в п/з. При відсутності інфікування кількість клітин запалення була меншою на 40-45 %. В подальшому, так само як і у випадку з внутрішньопечінковими жовчними протоками, це може з'явитися фоновим станом до склерозування стінки холедоха і утворення протокової стриктури. При цьому активність фібробластів і у термін 28-30 діб залишалась досить значною і зменшувалась дуже повільно.

Тобіш, в холедосі теж наявність або відсутність інфікування впливала тільки на кількісну характеристику запалення, а не на його якісний характер. При цьому фібротичні процеси після запалення були надто продовжені.

При дослідженні гістологічних препаратів печінки, внутрішньо- та зовнішньопечінкових проток у хворих на холангіт після декомпресії



сії біліарної системи реєструвалися аналогічні експериментальному дослідженні морфологічні зміни. Це запалення різної інтенсивності, яке закінчувалось фібротичними процесами. На рис. 1 і 3 представлені паренхіма печінки і внутрішньо печінкова жовчна протока кроля і хворого на холангіт і механічну жовтяницю через 13 діб після декомпресії біліарної системи. На рис. 2 і 4 представлено стінка холедоха кроля і хворого на холангіт і механічну жовтяницю через 13 діб після декомпресії біліарної системи.

ВИСНОВКИ

При жовчній гіпертензії в запальному процесі присутні всі його основні компоненти – судинна реакція, проліферація елементів гра-

нуляційної, а потім і сполучної тканини, формування колагенових та еластичних волокон і в результаті відбувається завершення запалення фібропластичним процесом.

Як з інфікуванням, так і без нього класичний процес запалення якісно не відрізняється в обох випадках, а відмінності мають лише кількісний характер. Декомпресія жовчовивідної системи є основним патогенетичним лікувальним фактором боротьби з холангітом. Після забезпечення вільного відтоку жовчі явища запалення поступово зменшуються, але не пропадають зовсім аж до 28-30 діб. Саме ці терміни є оптимальними для реконструктивних втручань у хворих із непрохідністю жовчовивідної протокової системи.

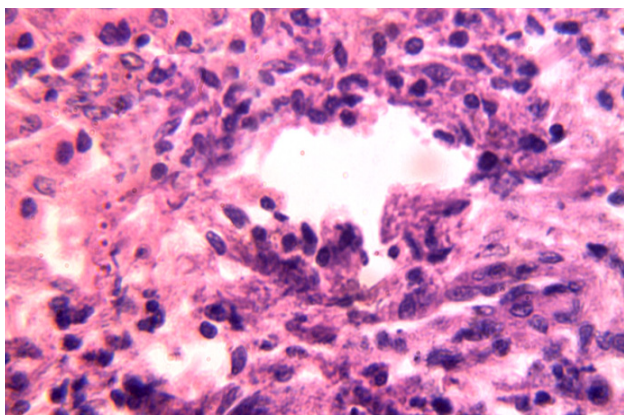


Рис. 1. Паренхіма печінки і внутрішньопечінкова жовчна протока кроля. Холангіт із вираженою дифузною макрофагальною інфільтрацією. Фарбування гематоксиліном й еозином. $\times 200$

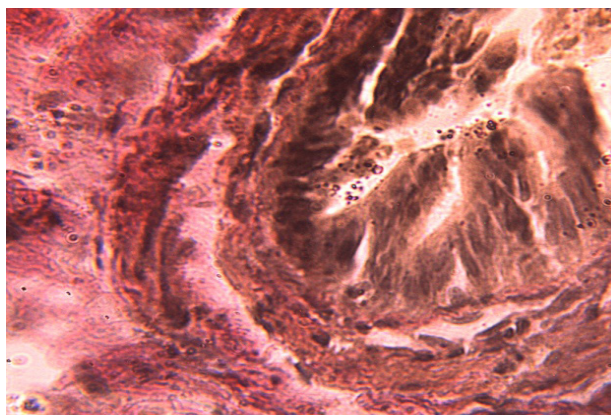


Рис. 2. Холедох кроля. Репарація епітелію, склероз адвентиції, дрібноосередкована лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Фарбування за методом ван Гизон. $\times 200$

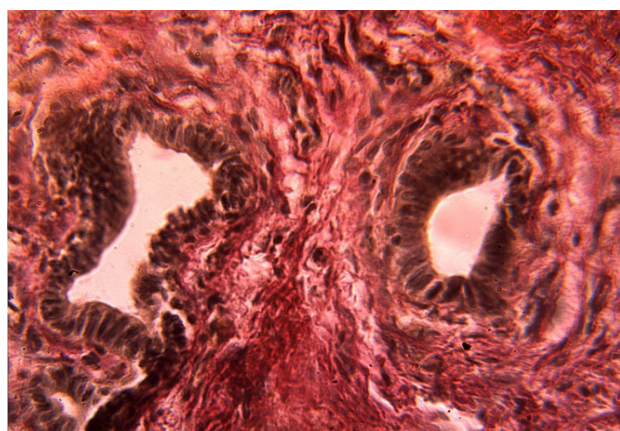


Рис. 3. Паренхіма печінки і внутрішньопечінкова жовчна протока хворого на холангіт. Внутріпеченковий жовчний проток. Перипротоковий склероз, звуження просвіту. Фарбування за методом ван Гизон. $\times 200$

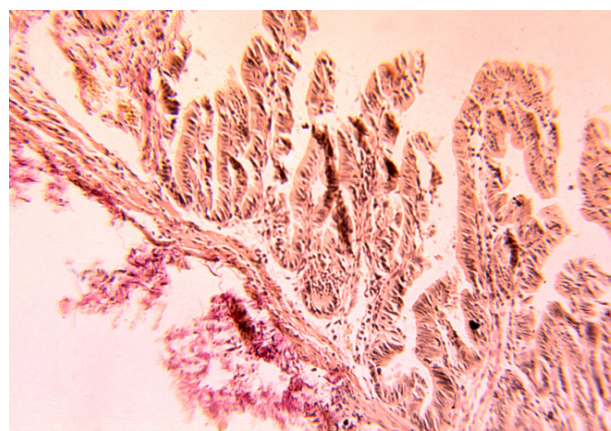


Рис. 4. Холедох хворого на холангіт. Репарація епітелію, склероз адвентиції. Фарбування за методом ван Гизон. $\times 100$



ЛІТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии : Учебное пособие / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Ахаладзе Г. Г. Патогенетические аспекты гнойного холангита, почему нет системной воспалительной реакции при механической желтухе? / Г. Г. Ахаладзе // *Анналы хирург. гепатологии.* – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 9–15.
3. Багненко С. Ф. Холангит и билиарный сепсис: проблема и пути решения / С. Ф. Багненко, С. А. Шляпников, А. Ю. Корольков // *Вестн. Хирургии им. И. И. Грекова.* – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 17–20.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ОСТРОГО
ХОЛАНГИТА

*О. М. Тищенко,
О. В. Малоштан,
Р. М. Смачило,
А. О. Малоштан,
М. О. Клёсова,
О. В. Волченко,
О. В. Долженко*

Резюме. Исследована морфологические изменения билиарной системы в клинике у больных острым холангитом и при экспериментальном моделировании острого холангита у кроликов. При этом у животных моделировалась острая механическая желтуха с инфицированием желчевыводящих путей, а затем после декомпрессии в динамике изучались изменения в печени и стенке желчевыводящих протоков в сроки 4-5, 13-14 и 28-30 суток. (Аналогия эндоскопической декомпрессии у больных). Изменения, произошедшие в тканях кроликов в эксперименте и у больных совпадали. Это классическое воспаление, экспрессия которого зависит от срока желчной гипертензии и вирулентности возбудителя и приходится на первые две недели после декомпрессии. Затем воспаление угасает и заканчивается фибропластическими процессами. Наиболее выраженным фиброз был в стенке внепеченочных желчного протока.

Ключевые слова: *острый холангит, механическая желтуха.*

MORPHOLOGICAL
ASPECTS OF
ACCUMULATED
CHOLANHIT

*О. М. Tishchenko,
О. V. Maloshtan,
R. M. Smachilo,
A. O. Maloshtan,
M. O. Klosova,
O. V. Volchenko,
O. V. Dolzhenko*

Summary. The morphological changes of the biliary system in the clinic in patients with acute cholangitis and in the experimental modeling of acute cholangitis in rabbits were researched. At the same time, animals developed acute mechanical jaundice with infection of the biliary tract, and then, after decompression, changes in the liver and the wall of the bile ducts in the period of 4-5, 13-14 and 28-30 days were studied. (an analogy of endoscopic decompression in patients). Changes in the tissues of rabbits in the experiment and in patients coincided. This is a classical inflammation, the expression of which depends on the duration of bile hypertension and virulence of the pathogen and falls on the first two weeks after decompression. Then the inflammation goes out and ends with fibroplastic processes. The most pronounced fibrosis was in the wall of the extrahepatic bile duct.

Keyw ords: *acute cholangitis, mechanical jaundice.*