

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ХОЛАНГИТОВ

Ю. О. Шульпекова

(Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова)

Холангит — это синдром, характеризующий неспецифический воспалительный процесс с поражением желчных протоков. Холангиты можно классифицировать на асептические и вызванные инфекционными факторами.

Асептические, в свою очередь, включают:

- аутоиммунные холангиты (при первичном билиарном циррозе, аутоиммунной холангиопатии);
- склерозирующие холангиты (первичный склерозирующий холангит, вторичный склерозирующий холангит - ятрогенный и ишемический).

Холангиты, вызванные инфекционными факторами (восходящие), по особенностям развития и течения можно разделить на следующие группы:

- острый обструктивный холангит;
- рецидивирующий холангит;
- бактериальный вторичный склерозирующий холангит.

В статье будет рассмотрено лечение холангитов, вызванных инфекционными факторами.

В основе инфекции желчевыводящих путей, как правило, лежат два предрасполагающих анатомо-физиологических условия: стаз желчи и возможность развития "микробной атаки". Застойная желчь подвержена сгущению, сладжу и легко инфицируется, как предполагается, восходящим путем из кишечника. Ситуации, в которых происходит сочетание этих условий, можно разделить на два основных типа.

Ситуация 1-го типа - нарушение оттока желчи в результате обструкции желчных протоков на любом участке билиарной системы. В этом случае развивается классический "обструктивный холангит". Наиболее распространенной причиной обструкции путей желчеоттока является холедохолитиаз. Нередко причиной обструкции могут быть также доброкачественные стриктуры желчных протоков.

1. Послеоперационные, развивающиеся вследствие повреждения вовремя холецистэктомии протоков или артерий, питающих билиарное дерево. Чаще всего локализуются в месте впадения пузырного протока, общем печеночном и правом печеночном желчных протоках. Могут развиваться медленно и проявляться спустя много лет после холецистэктомии. В связи с распространением лапароскопической техники холецистэктомии отмечено повышение частоты хирургической травмы холедоха.
2. Стриктуры в устье билиодигестивных (холедоходуоденальных, холедохоеюнальных) анастомозов. Развитие клинически значимых стриктур, склонных к рецидивированию, наблюдается у 20-25% больных с анастомозами. В подобных случаях стертые симптомы холангита часто трактуются расплывчато (как общее понятие "постхолецистэктомический синдром"), и адекватное лечение при этом не проводится.

3. Ишемические, возникающие вследствие операционной травмы артериального сплетения, артериального тромбоза, васкулитов, реакции отторжения трансплантата.
4. Воспалительные - например, при первичном склерозирующем холангите, когда отдельные "доминирующие стриктуры" могут создавать значительное механическое препятствие желчеоттоку.
5. Стриктуры после лучевой терапии.
6. Идиопатические.

Кроме того, причиной постоянного или преходящего нарушения пассажа желчи в тонкую кишку нередко являются:

- заболевания двенадцатиперстной кишки;
- заболевания поджелудочной железы;
- кисты холедоха, болезнь Кароли;
- дискинезия сфинктера Одди;
- "синдром кисты пузырного протока" - в случае оставления кисты длиной более 1 см.

При развитии рецидивирующих атак холангита у жителей стран Юго-Восточной Азии в качестве причины обструкции желчных протоков следует предполагать инвазию *Clonorchis sinensis*, в странах Средней и Восточной Европы - *Fasciola hepatica*, *Opisthorchis felinus*, прорыв эхинококковых кист в просвет протока. Симптоматика обструктивного холангита может быть вызвана миграцией аскарид в желчные протоки.

Ситуация 2-го типа, предрасполагающая к развитию восходящего холангита, - патологический заброс содержимого тонкой кишки в желчевыводящие пути, вследствие чего развиваются "рефлюксные холангиты". Однако патологический рефлюкс все же не играет определяющей роли, если отток желчи происходит нормально. Так, после папиллосфинктеротомии, и особенно установки билиарных стентов, у многих больных наблюдается свободный рефлюкс воздуха и дуоденального содержимого в холедох и выявляется бактериальная колонизация желчи, что обычно не сопровождается развитием холангита.

Холангит может выступать как осложнение реконструктивных операций на желчных протоках, например при наложении анастомоза холедоха или общего печеночного протока с тонкой кишкой с недостаточно широким отверстием или при развитии рубцового стенозирования анастомоза. Ярким примером может служить также синдром "слепого мешка" (синдром "отстойника", синдром "клоаки", "sump"-синдром). При наложении анастомоза бок в бок холедоха с двенадцатиперстной кишкой и плохой проходимости фатерова соска выключаются большой ретродуоденальный и панкреатический отделы холедоха, между анастомозом и фатеровым соском образуется "слепой мешок", где наблюдаются стаз желчи, воспаление, образуются желчные камни. Этому сопутствует упорный застойный холангит.

Возбудители холангитов

Как правило, возбудителями холангитов являются микроорганизмы кишечной микрофлоры (рис.1), в большинстве случаев встречающиеся в ассоциациях, что установлено по результатам посева желчи, взятой от больных.

К ним относятся:

- представители семейства энтеробактерий, среди которых доминирующую роль играет *E. coli* (50-60%), с меньшей частотой встречаются *Klebsiella spp.* (8-20%), *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.* (2-5%),
- грамположительные микроорганизмы (*Streptococcus*, *Enterococcus*, выявляемые, по данным различных авторов, в 2-30%),
- неспорообразующие анаэробы (*Bacteroides spp.*), *Clostridium spp.*, фузобактерии, пептококк (до 20% случаев),
- *Pseudomonas spp.* (2-4%).

Бактериальный холангит имеет тенденцию к восходящему течению, распространению на внутрисосудистые протоки. При длительных и тяжелых гнойных холангитах наблюдается развитие осложнений - эмпиемы желчного пузыря, пилефлебита, абсцессов печени, септицемии. При абсцедирующих формах в составе возбудителей преобладают анаэробные микроорганизмы.

Клинические варианты

Острый обструктивный гнойный холангит развивается при тотальной или субтотальной обструкции протока и наиболее часто выступает как осложнение холедохолитиаза. В более редких случаях он развивается как осложнение диагностических и лечебных вмешательств (рис. 2):

- холангиографии без обеспечения адекватного дренирования;
- эндопротезирования холедоха по поводу злокачественных стриктур, при окклюзии стентов;
- непосредственно после проведения эндоскопической папиллосфинктеротомии, в связи с развитием отека в области фатерова соска; особенно высок риск при остаточном камне холедоха.
- В условиях полной обструкции желчного протока опухолью желчь инфицирована редко и развитие обструктивного холангита нехарактерно, если только ранее не проводились эндоскопическая холангиография или установка стента.

Клинические симптомы острого обструктивного холангита (так называемая пентада Рейнольдса) включают: недомогание, желтуху, боль, спутанность сознания, артериальную гипотензию. Возможно развитие печеночно-почечной недостаточности и тромбоцитопении как проявления диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии. При остро развивающейся обструкции возможно выраженное повышение активности трансаминаз в сыворотке крови; при обструкции в области ампулы фатерова соска может наблюдаться картина острого билиарного панкреатита.

Острый рецидивирующий холангит. Этим термином обозначают случаи менее тяжело протекающего холангита, не требующие неотложного лечебного вмешательства.

Клиническую симптоматику при остром рецидивирующем холангите характеризуют как триаду Шарко (другое название - "перемежающаяся билиарная лихорадка Шарко"). В классических случаях отмечается периодическое появление болей в правом верхнем квадранте живота и эпигастрии (1), после болевого приступа быстро развивается механическая желтуха разной степени выраженности (2) и лихорадка (3) - иногда гектическая, с температурными свечами, ознобами, обильным потоотделением.

Так как чаще всего холангит возникает на фоне желчнокаменной болезни, наиболее закономерно заподозрить его у женщин зрелого возраста с факторами риска развития холелитиаза. Другая ситуация - появление симптомов холангита у детей или у молодых мужчин. В данном случае необходимо заподозрить болезнь Кароли - врожденное сегментарное расширение внутрипеченочных желчных протоков, которое часто сопровождается образованием внутрипеченочных камней, инфицированием желчи. Следует принимать во внимание, что не все компоненты триады Шарко могут отчетливо проявляться у конкретного больного. Весьма часто наблюдаются неопределенные диспептические расстройства без лихорадки; в других случаях возможна желтуха при отсутствии болевого симптома. Такие состояния приходится дифференцировать с другими формами поражения печени. Могут иметь место рецидивирующие гриппоподобные проявления. Особенности течения болезни у пожилых пациентов нередко являются выраженный астенический синдром, спутанность сознания при отсутствии лихорадки и болей.

План обследования пациентов с убедительными клиническими признаками или подозрением на наличие холангита предусматривает:

- выполнение анализов крови: общего (обнаруживается лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево), биохимического (повышение активности щелочной фосфатазы, умеренное повышение активности АсАТ, АлАТ, признаки азотемии), посевы крови на микрофлору и определение чувствительности к антибиотикам.
- УЗИ органов брюшной полости, при котором выявляются признаки билиарной гипертензии - расширение вне- и внутрипеченочных желчных протоков, а также признаки заболеваний, послуживших фоном для развития холангита. Однако следует учитывать, что четкие УЗ-данные о наличии билиарной гипертензии могут отсутствовать - при преходящей гипертензии диаметр протоков может оставаться нормальным. Один из наиболее точных методов в таких случаях - компьютерная томография печени.
- при подозрении на поражение желчевыводящих путей правилом является проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ); при полной окклюзии протока или невозможности проведения указанного исследования выполняется чрескожная чреспеченочная холангиография (ЧЧХГ). Во время катетеризации протоков для проведения холангиографии осуществляется забор желчи для микробиологического исследования.

Осложнения холангитов

Гнойный холангит грозит развитием осложнений - гнойного пилефлебита, абсцессов печени, гнойного холецистита, эмпиемы желчного пузыря, риск которой наиболее высок при наличии камней в желчном пузыре (рис. 4). Особенно велика вероятность тяжелых осложнений при остром обструктивном холангите, в случае неадекватного лечения эти осложнения фатальны для больного. При длительном течении холангита развивается склерозирование протоков, прогрессирует вторичный билиарный цирроз печени (уже независимо от устранения причины обструкции).

При мультивариативном анализе установлено шесть признаков, связанных с неблагоприятным прогнозом холангита:

- острая почечная недостаточность,
- холангит, осложненный абсцессом печени ,
- вторичный билиарный цирроз,
- холангит, развившийся на фоне злокачественных стриктур высоких отделов билиарного дерева или после ЧЧХГ,
- женский пол,
- возраст старше 50 лет.

Лечение инфекционных холангитов

При остром обструктивном гнойном холангите должно проводиться неотложное и интенсивное лечение. Первостепенное значение имеет немедленное проведение декомпрессии желчевыводящих путей. В настоящее время отработано несколько подходов к дренированию желчных протоков. Большинство хирургов признают наиболее эффективной малоинвазивную эндоскопическую технику, летальность при таких вмешательствах составляет около 5-10%. В случае обнаружения камней холедоха проводится ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией и удалением инородных тел корзинкой Дормиа, баллонным катетером Фогарти или контактной литотрипсией. Если имеются противопоказания (нарушение гемостаза) или нет технической возможности для проведения эндоскопической папиллосфинктеротомии с литоэкстракцией, альтернативным способом эндоскопического дренирования служит установка назобилиарного дренажа.

При отсутствии возможности или безуспешности применения эндоскопической техники проводится временная разгрузка желчеоттока путем рентгенохирургического метода - чрескожного чреспеченочного дренирования желчевыводящих путей, которое, однако, сопровождается значительно более высокой летальностью (до 40%).

Больные с острым рецидивирующим холангитом, как правило, не нуждаются в экстренном дренировании протоков, и у врача есть время на решение вопроса о наиболее адекватном вмешательстве. При наличии доброкачественных протоковых стриктур может быть проведена баллонная дилатация эндоскопическим или чрескожным чреспеченочным доступом, дополненная временной установкой дренирующего катетера или стента. Многие хирурги предпочитают выполнять открытые реконструктивные операции, если состояние больного допускает это. Наблюдая пациента с бактериальным холангитом, необходимо также обеспечить адекватное обезболивание и проводить тщательную коррекцию расстройств гомеостаза.

Восходящий холангит - абсолютное показание к назначению антибиотикотерапии.

Основная цель ее проведения - профилактика и лечение септицемии, санация самой желчи имеет второстепенное значение. Следует помнить о том, что антибиотикотерапия без адекватного хирургического вмешательства обеспечивает лишь временное улучшение.

Выбор эмпирической антибиотикотерапии, до получения результатов микробиологического исследования желчи, основан на предположении полимикробной этиологии холангита. Главный антибактериальный удар должен быть широкого спектра и охватывать семейство энтеробактерий и анаэробов, поэтому требуется, как правило, комбинированная терапия. Ниже приводится краткая характеристика основных антибиотиков, применяемых в лечении холангитов.

Пенициллины. К пенициллинам с расширенным спектром действия, в том числе бактерицидным эффектом в отношении *E. coli*, относится ампициллин. Этот препарат создает достаточно высокие концентрации в желчи, поэтому ряд авторов рекомендуют

включать его в схемы лечения холангита. Однако энтеробактерии родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Clostridium*, *Pseudomonas* обладают природной устойчивостью к ампициллину. Некоторые штаммы кишечной палочки продуцируют также пенициллиназу, инактивирующую ампициллин.

Эффективное действие на продуцирующие пенициллиназу штаммы стафилококков, *Bacteroides* и *Klebsiella* spp. оказывает комбинация ампициллина с сульбактамом. Использование ампициллина в качестве монотерапии недопустимо.

Уреидопенициллины (мезлоциллин, азлоциллин, пиперациллин) более активны в отношении энтерококков, чем карбоксипенициллины (тикарциллин). Азлоциллин и пиперациллин имеют более широкий спектр действия, особенно в сочетании с тазобактамом, придающим им эффективность в отношении продуцирующих пенициллиназу штаммов *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Bacteroides* spp.. Они частично экскретируются с желчью, их концентрация в последней в 10 раз выше, чем в крови.

Аминогликозиды оказывают бактерицидное действие на грамотрицательные кишечные бактерии семейства энтеробактерий. У этих препаратов отсутствует активность в отношении анаэробных микроорганизмов. Современный состав основных представителей кишечной микрофлоры практически не чувствителен к аминогликозидам I поколения, доля штаммов, устойчивых к амикацину и нетилциллину, не превышает 10-12%. Кроме того, у этих аминогликозидов минимально выражена токсичность, поэтому именно их предпочтительно включать в схемы терапии. Аминогликозиды действуют синергично с бета-лактамами, карбапенемами, фторхинолонами, что позволяет широко использовать их в схемах лечения и по индивидуальным показаниям. Их можно назначать в комбинации с метронидазолом и другими антианаэробными препаратами.

Цефалоспорины - бактерицидные антибиотики широкого спектра действия. Быстро накапливаются в очагах воспаления. Цефоперазон и цефтриаксон преимущественно экскретируются с желчью.

Фторхинолоны характеризуются высокой биодоступностью, быстро проникают в органы и ткани, хорошо переносятся пациентами, активны в отношении многих штаммов бактерий, устойчивых к другим классам химиотерапевтических средств. В большинстве случаев фторхинолоны эффективны при монотерапии. Комбинированное применение с другими антимикробными препаратами показано при наличии смешанной аэробно-анаэробной инфекции (или подозрении на нее), а также при тяжелых формах грамотрицательных инфекций на фоне иммунодефицитных состояний. Хорошо сочетаются практически со всеми другими группами антимикробных препаратов. При лечении тяжелых холангитов, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к большинству антибактериальных средств, фторхинолоны являются препаратами выбора.

Азтреонам высоко эффективен в лечении инфекций, вызванных грамотрицательными аэробами, включая *Pseudomonas aeruginosa*. Грамположительные микроорганизмы и анаэробы устойчивы к воздействию азтреонама.

Метронидазол действует исключительно на анаэробные микроорганизмы и не охватывает семейство энтеробактерий.

Карбапенемы. Спектр антимикробной активности объединяет почти все аэробные и анаэробные микроорганизмы. Микрофлора, обычно высеваемая при холангитах, характеризуется высокой чувствительностью к антибиотикам этого класса.

В терапии бактериального холангита фторхинолоны и карбапенемы относят к антибиотикам резерва.

Левомецетин для лечения холангитов в настоящее время не используются из-за выраженного гепато- и нефротоксического действия.

Тетрациклины также не рекомендуются к применению в связи с бактериостатическим механизмом действия, наличием гепатотоксических эффектов и высокой устойчивостью к ним "современной" микрофлоры.

Сегодня не существует строго отработанного единого руководства по применению антибиотиков при восходящих холангитах. Ниже перечислены некоторые подходы к назначению эмпирической антибактериальной терапии холангитов, рекомендуемые различными авторами исходя из опыта отдельных лечебных учреждений и медицинских центров.

При нетяжелом состоянии больного возможно назначение антибиотика в виде монотерапии:

- пиперациллин/тазобактам по 4,5 г 3 раза в день внутривенно;
- тикарциллин/клавуланат по 3,1 г 4-6 раз в день внутривенно;
- ампициллин/сульбактам по 1,5-5 г 4 раза в день внутривенно;
- цефалоспорины III-IV поколения, например цефтриаксон по 1-2 г 1 раз в день или по 0,5-1 г 2 раза в день внутривенно.

При тяжелом течении холангита рекомендуется комбинированное применение антибиотиков в виде следующих схем:

- уреидопенициллин (пиперациллин по 3-4 г 4-6 раз в день внутривенно или мезлоциллин по 3 г 6 раз в день внутривенно) + метронидазол (по 0,5 г 3 раза в день внутривенно);
- то же, но вместо метронидазола аминогликозид (амикацин по 0,5 г 2 раза в день внутривенно);
- аминогликозид (амикацин по 0,5 г 2 раза в день внутривенно) + ампициллин (по 1 г 4 раза в день внутримышечно) + метронидазол (по 0,5 г 3 раза в день внутривенно);
- аминогликозид + уреидопенициллин + метронидазол (дозы аналогичны);
- цефалоспорин II-III поколения (цефтриаксон 1-2 г 1 раз в день внутривенно или цефокситин 2 г 6 раз в день внутривенно) + аминогликозид (амикацин по 0,5 г 2 раза в день внутривенно);
- цефалоспорин I-III поколения + аминогликозид + метронидазол (дозы аналогичны);
- цефалоспорин III поколения (цефтриаксон 1-2 г 1 раз в день внутривенно или цефокситин 2 г 6 раз в день внутривенно) + метронидазол (по 0,5 г 3 раза в день внутривенно) или клиндамицин (0,15-0,45 г 4 раза в день внутривенно) или аминогликозид (амикацин по 0,5 г 2 раза в день внутривенно);
- аминогликозид + клиндамицин (дозы аналогичны);
- азтреонам (до 2 г 4 раза в день внутривенно) + клиндамицин (0,15-0,45 г 4 раза в день внутривенно).
-

Антибиотики резерва:

- карбапенемы (имипенем-циластатин по 0,5-1 г 4 раза в день внутривенно или меропенем по 1 г 3 раза в день внутривенно) применяются как эмпирическая терапия у больных, находящихся в критическом состоянии (APACHE II > 15 баллов), при выделении штаммов бактерий семейства Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella

spp.), продуцирующих бета-лактамы расширенного спектра, при выделении у тяжелых больных *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*;

- фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин по 0,2-0,4 г 2 раза в день внутривенно) назначают при выделении штаммов, резистентных к большинству других антибиотиков или при их непереносимости.

Эффективное лечение приводит к улучшению состояния уже через 6-12 ч, спустя 2-3 дня отмечается снижение числа лейкоцитов. В среднем длительность антибактериальной терапии составляет 14-21 день. В случае клинической результативности выбранной схемы, пусть даже эмпирической, смена комбинации или отдельного препарата нецелесообразна в течение всего периода лечения. При сохранении лихорадки необходимо проверить проходимость дренажа и исключить развитие осложнений.

Следует остановиться на таком вопросе, как холангиопатия при врожденных и приобретенных иммунодефицитных состояниях, в том числе у ВИЧ-инфицированных, пациентов с тяжелым течением сахарного диабета, больных лейкемией. Оппортунистические микроорганизмы могут поражать желчевыводящие пути, даже не измененные анатомически, формируя картину вторичного бактериального склерозирующего холангита; кроме того, наблюдается развитие папиллостеноза. На фоне бессимптомного течения этого осложнения возможны атаки острого холангита, при которых биохимические, гистологические и холангиографические признаки сходны с признаками первичного склерозирующего холангита. Обычно возбудителями холангита являются цитомегаловирус, *Cryptosporidium*, *Microsporidia* или их комбинации. Возможно инфицирование *Cryptococcus*, *Coccidioidomyces*, *Candida albicans*, аспергиллами, *Klebsiella pneumoniae*, *Torulopsis glabrata*, *Blastomyces dermatitidis*.

Лечение предусматривает проведение реконструктивных операций (при наличии показаний), назначение антибиотиков в комбинациях и противогрибковых средств (амфотерицин В, кетоконазол, флуконазол). Если у больного выявлены признаки генерализации инфекции, показана только комбинированная терапия.

Список литературы

1. Клименко Г.А. Холедохолитиаз. - М.: Медицина, 2000.
2. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. - М.: Гэотар Медицина, 1999.
3. Fogel E.L., Kalayci C., Sherman S. et al. Microbiology of bile in patients with cholangitis or cholestasis and plastic biliary endoprosthesis. Program and abstracts of the American College of Gastroenterology 64th Annual Scientific Meeting. October 16-20, 1999 // Phoenix - 1999.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine // 14th ed. - McGraw-Hill Companies Inc. - 1998.
5. Hocqueloux L., Gervais A. Cholangiocarcinoma and AIDS-related sclerosing cholangitis // Ann. Intern. Med. - 2000. - Vol. 132. - P. 1006-1007.
6. Rijna H., Kemps W.G., Eijsbouts Q. et al. Preoperative ERCP approach to common bile duct stones: results of a selective policy // Dig. Surg. - 2000. - Vol. 17. - P. 229-233.
7. Sheen-Chen S.M., Chen W.J., Eng H.L. et al. Bacteriology and antimicrobial choice in hepatolithiasis // Amer. J. Infect. Control. - 2000. - Vol. 28. - P. 298-301.
8. Textbook for therapeutics: drug and disease management. 6th ed. // Herfindal T.E., Gourley D.R. (ed.) - Williams & Wilkins, Baltimore, USA. - 1996.
9. The Liver. Biology and pathobiology. 2th ed. // Arias, Jakoby, Popper, Schachter, Straffritz. - Raven Press. New York, USA. - 1988.

10. Zeuzem S. Gut-liver axis // Int. J. Colorectal. Dis. - 2000. - Vol. 15. - P. 59-82.