

## ПРОБЛЕМИ ЗАГАЛЬНОЇ ХІРУРГІЇ

Klinichna khirurgiia. 2021 July/August; 88(7-8):3-10.  
DOI: 10.26779/2522-1396.2021.7-8.03

### Оновлені Токійські клінічні рекомендації з лікування гострого холангіту і гострого холециститу 2018 року (Tokyo Guidelines, 2018)

О. Ю. Усенко<sup>1</sup>, В. І. Десятерик<sup>2</sup>, С. П. Міхно<sup>2</sup>, Є. О. Охотнік<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України, м. Київ,

<sup>2</sup>Дніпровський державний медичний університет

### Renovated Tokyo's Clinical Guidelines for treatment of an acute cholangitis and an acute cholecystitis, 2018 yr (Tokyo Guidelines, 2018)

O. Yu. Usenko<sup>1</sup>, V. I. Desyaterik<sup>2</sup>, S. P. Mikhno<sup>2</sup>, E. O. Okhotnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv,

<sup>2</sup>Dnipro State Medical University

У цій статті наведено результати багатоцентрових клінічних досліджень, мета-аналізів, консенсусів, що лягли в основу оновлених Токійських клінічних рекомендацій з лікування гострого холангіту (ГХол) і гострого холециститу (ГХ) 2018 року (Tokyo Guidelines, 2018 – TG18).

Під поняттям гострої біліарної інфекції розуміють цілу низку захворювань з різноманітними клінічними проявами. В цій статті розглядаються два основних захворювання: ГХол та ГХ. ГХол – це патологічний стан, що супроводжується інфекційним запаленням жовчних шляхів. Виникнення ГХол пов'язано з біліарним стенозом внаслідок доброякісних утворень (конкременти жовчних шляхів) або пухлин, що призводить до холестазу та інфекційного запалення жовчних проток. Розмноження мікроорганізмів і підвищення тиску в біліарних шляхах сприяють транслокації бактерій та ендотоксинів у судинну та лімфатичну системи (холангіовенозний/лімфатичний рефлюкс), що призводить до розвитку системної запальної реакції [1, 2]. ГХ – це патологічний стан, що найчастіше виникає внаслідок холецистолітіазу. Інші фактори розвитку даного захворювання – це ішемія, порушення моторики, пряме хімічне пошкодження, колагеноз, алергічні реакції, найпростіші, паразити [3]. Але у більшості пацієнтів основною причиною розвитку ГХ є наявність конкрементів у жовчному міхурі. Патологічний процес виникає внаслідок обструкції жовчного міхура на рівні шийки чи міхурової протоки конкрементом. Це призводить до підвищення тиску в жовчному міхурі. Часткова і нетривала перешкода відтоку жовчі викликає жовчну кольку, якщо ж перешкода повна і тривала, у пацієнта виникає ГХ [4].

#### Основні діагностичні критерії ГХол відповідно до TG18

Діагностичні критерії ГХол, які містяться в Tokyo Guidelines 2013 року (TG13), запропоновані до використання в TG18, оскільки за результатами досліджень ГХол може бути діагностований з використанням саме цих критеріїв. Згідно з ретроспективним дослідженням критеріїв TG13 останні дозволили запідозрити наявність ГХол у 5454 пацієнтів з 6063, що становило 90,0%, тоді як використання діагностичних критеріїв Tokyo Guidelines 2007 року (TG07) у тій самій групі дозволило запідозрити наявність ГХол тільки у 4815 пацієнтів, що становило 79,4%. Більш того, використовуючи діагностичні критерії TG13, клініцисти можуть встановити діагноз ГХол на основі клінічних ознак, аналізу крові та візуальних досліджень. Всі перераховані методи дають можливість швидко отримати результат, мініінвазивні і дешеві. Детальна інформація наведена в *табл. 1*.

Відповідно до рекомендацій TG13/TG18 діагноз ГХол може бути встановлений лише за наявності трьох ключових ознак: системного запалення, холестазу, пошкодження жовчних проток, що визначається за допомогою візуальних методів дослідження.

#### Системне запалення

Для встановлення діагнозу ГХол згідно з TG18 необхідно визначити ознаки системного запалення. Такими є температура тіла вище 38 °C та лабораторні маркери: кількість лейкоцитів менше  $4 \times 10^9$ /л чи більше  $10 \times 10^9$ /л або рівень С-реактивного білка  $\geq 1$  мг/дл. Однак слід зазначити, що у разі легкого перебігу захворювання спостерігається незначне підвищення температури тіла, у такого

Таблиця 1. **TG18/TG13: діагностичні критерії ГХол [5]**

А. Системне запалення	
А-1. Лихоманка (температура тіла вище 38 °С) та/або озноб	
А-2. Дані лабораторних досліджень: кількість лейкоцитів менше $4 \times 10^9/\text{л}$ чи більше $10 \times 10^9/\text{л}$ або рівень С-реактивного білка $\geq 1 \text{ мг/дл}$	
В. Холестаз	
В-1. Жовтяниця: рівень білірубину $\geq 2 \text{ мг/дл}$	
В-2. Лабораторні дані функціонального стану печінки: рівні ЛФ, АЛТ, АСТ та ГГТП в 1,5 разу вище норми	
С. Візуальні методи дослідження	
С-1. Розширення жовчних проток	
С-2. Візуалізація причини холангіту: наявність стриктури, конкремента чи інших пошкоджень	
Ймовірний діагноз: один пункт із групи А + один пункт із групи В або С	
Точний діагноз: один пункт із групи А + один пункт із групи В + один пункт із групи С	
<i>Примітка.</i>	ЛФ – лужна фосфатаза; ФЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ГГТП – гамма-глутамінтранспептидаза.

хворого лікар повинен звернути увагу на результати лабораторних методів дослідження [6].

*Холестаз*

Холестаз – це ключова клінічна ознака ГХол. Жовтяниця, один із симптомів триади Шарко, спостерігається лише у 60 – 70% пацієнтів з ГХол [7]. Згідно з рекомендаціями TG18 можна встановити діагноз ГХол навіть за відсутності жовтяниці на основі результатів біохімічного аналізу крові: підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ЛФ, ГГТП [6].

*Результати візуалізаційних методів дослідження*

За допомогою зазначених методів дослідження, таких як ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП), спіральна комп'ютерна томографія (СКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ)/ магнітно-резонансна холангіопанкреатографія (МРХПГ) лікар може визначити біліарний стеноз/обструкцію, що спричинили розвиток ГХол. Оглядова рентгенографія не використовується для діагностики ГХол. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) проводиться з метою лікування (дренування), а не як діагностичний метод [8].

**Критерії оцінки ступеня тяжкості ГХол**

Не менш важливою є оцінка ступеня тяжкості ГХол як захворювання з системними проявами. Це необхідно для

визначення тактики лікування хворого, особливо при ступені II, який без вчасного хірургічного втручання може перейти у ступінь III. Детальна інформація наведена в *табл. 2*.

Відповідно до TG18 визначення рівня прокальцитоніну може бути корисним параметром для стратифікації ступеня тяжкості ГХол. Оскільки останній виникає внаслідок стенозу/обструкції жовчних шляхів, транслокація бактерій та ендотоксинів у системний кровотік призводить до розвитку септицемії та органної дисфункції. Тому визначення рівня сироваткового прокальцитоніну може використовуватися як більш простий і швидкий спосіб оцінки ступеня тяжкості ГХол. Було проведено три дослідження для пошуку кореляції між ступенем тяжкості ГХол і рівнем сироваткового прокальцитоніну. Одне з них продемонструвало більш високий рівень прокальцитоніну у пацієнтів з тяжким ГХол, причому ступінь тяжкості було визначено за критеріями TG07 [9]. Інше дослідження, в якому оцінювали ступінь тяжкості за критеріями TG13, продемонструвало, що у пацієнтів з тяжким ГХол значно вищий рівень сироваткового прокальцитоніну, ніж у пацієнтів з легким перебігом захворювання [10]. Нарешті, за результатами третього дослідження рівень сироваткового прокальцитоніну зростав разом із зростанням ступеня тяжкості ГХол [11].

Таблиця 2. **TG13/TG18: критерії оцінки ступеня тяжкості ГХол [5]**

Ступінь III – тяжкий (ГХол, що супроводжується дисфункцією принаймні одного органа чи однієї системи органів)	
1. Кардіоваскулярна дисфункція: гіпотензія, що потребує введення допаміну в дозі 5 мкг/(кг × хв) або норадреналіну в будь-якій дозі	
2. Неврологічна дисфункція: порушення свідомості	
3. Респіраторні порушення: індекс оксигенації менше 300	
4. Ниркова дисфункція: олігурія, рівень креатиніну вище 200 мг/дл	
5. Печінкова дисфункція: ПТЧ – МНВ більше 1,5	
6. Гематологічні порушення: кількість тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$	
Ступінь II – помірний (ГХол., що пов'язаний з будь-якими двома з наведених нижче станів)	
1. Лейкоцитоз чи лейкопенія (кількість лейкоцитів більше $12 \times 10^9/\text{л}$ чи менше $4 \times 10^9/\text{л}$ )	
2. Лихоманка (температура тіла 39 °С і вище)	
3. Вік (75 років і старше)	
4. Гіпербілірубінемія (рівень загального білірубину більше 5 мкг/дл)	
5. Гіпоальбумінемія (рівень білка менше 70% від норми)	
Ступінь I – легкий (ГХол, при якому не спостерігаються ознаки, характерні для ступенів III, II)	
<i>Примітка.</i>	ПТЧ – протромбінний час; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення. Те саме в табл. 4.

**Основні діагностичні критерії ГХ відповідно до TG18**

Діагностичні критерії TG13 для ГХ мають високу специфічність і чутливість, тому запропоновані до використання в переглянутих TG18. За результатами одного дослідження [12] діагностична точність даних критеріїв сягала 94,0%, іншого [13] – становила близько 60,4%. Детальна інформація наведена в *табл. 3*.

Основним клінічним симптомом при ГХ є біль у правому підребер'ї та епігастральній області, що зустрічається у 72 – 93% хворих. Другий за частотою симптом – нудота та блювання. Напруження м'язів живота зустрічається у 50% пацієнтів. Лихоманка (температура тіла вище 38 °C) спостерігається лише у 30% пацієнтів. У разі підозри на наявність у пацієнта ГХ на основі клінічного обстеження та результатів лабораторних методів необхідно застосувати візуалізаційні методи дослідження [13]. Одним із перспективних маркерів для діагностики та визначення ступеня тяжкості ГХ є рівень прокальцитоніну. Але на відміну від ГХол, стосовно якого дослідження демонструють кореляцію між рівнем цього маркера та ступенем тяжкості захворювання [9,10,14], на даний момент немає достатніх доказів для того, щоб використовувати рівні прокальцитоніну для стратифікації ступеня тяжкості ГХ.

*Візуалізаційн дослідження при ГХ*

Першочерговим методом дослідження у разі підозри на наявність ГХ є УЗД ОЧП. За результатами мета-аналізу [15] чутливість і специфічність цього методу при ГХ становлять 81 та 83% відповідно. МРТ/МРХПГ рекомендовано проводити пацієнтам, у яких результат УЗД сумнівний. Чутливість МРТ при ГХ становить 85% (95% довірчий інтервал 0,66–0,95), специфічність – 81% (95% довірчий інтервал 0,69–0,90) [15].

**Критерії оцінки ступеня тяжкості ГХ**

У TG18 вказано, що критерії, означені в TG13, можна використовувати для оцінки ступеня тяжкості ГХ. Ці критерії наведені в *табл. 4*. Стратифікація ступеня тяжкості ГХ має дуже важливе значення для лікаря, оскільки дає можливість визначити хірургічну тактику ведення хворих.

**Ведення хворих із ГХол**

Слід зазначити, що лікування ГХол будь-якого ступеня тяжкості потребує проведення не тільки антибактеріальної терапії та біларного дренивання, а й етіологічного лікування (усунення причини захворювання).

*Загальний стан хворого та ознаки гострої біліарної інфекції*

Симптоми, що вказують на гостру біліарну інфекцію: лихоманка, озноб, біль у животі, жовтяниця, нудота, блю-

**Таблиця 3. TG18/TG13: діагностичні критерії ГХ [12]**

<p>А. Ознаки місцевого запалення</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Симптом Мерфі</li> <li>2. Інфільтрат, біль напруження у правому підребер'ї</li> </ol>
<p>В. Ознаки системного запалення</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лихоманка</li> <li>2. Підвищення рівня С-реактивного білка</li> <li>3. Підвищення кількості лейкоцитів</li> </ol>
<p>С. Візуалізаційні знахідки</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Потовщення стінки жовчного міхура (більше 5 мм)</li> <li>2. Збільшення розмірів жовчного міхура</li> <li>3. «Гепатизація» жовчного міхура</li> <li>4. Симптом Мерфі за даними УЗД</li> <li>5. Наявність газу в стінці жовчного міхура</li> <li>6. Накопичення рідини навколо жовчного міхура</li> </ol>
<p>Ймовірний діагноз – один пункт із групи А + один пункт із групи В Точний діагноз – один пункт із групи А + один пункт із групи В + один пункт із групи С</p>

**Таблиця 4. Критерії оцінки ступеня тяжкості ГХ відповідно до TG13/TG18 [12]**

<p>Ступінь III (тяжкий), асоційований з дисфункцією одної з наведених нижче систем органів</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Кардіоваскулярна дисфункція: гіпотензія, що потребує введення допаміну в дозі 5 мкг/(кг × хв) або норадреналіну в будь-якій дозі</li> <li>2. Неврологічна дисфункція: порушення свідомості</li> <li>3. Респіраторні порушення: індекс оксигенації менше 300</li> <li>4. Ниркова дисфункція: олігурія, рівень креатиніну вище 200 мг/дл</li> <li>5. Печінкова дисфункція: ПТЧ – МНВ більше 1,5</li> <li>6. Гематологічні порушення: кількість тромбоцитів менше 100 × 10<sup>9</sup>/л</li> </ol>
<p>Ступінь II (помірний), пов'язаний з одним із наведених нижче станів</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Лейкоцитоз – кількість лейкоцитів більше 18 × 10<sup>9</sup>/л</li> <li>2. Інфільтрат, що пальпується у правому підребер'ї</li> <li>3. Тривалість захворювання протягом 72 год</li> <li>4. Локальні ускладнення: гангренозний холецистит, перивезикальний абсцес, абсцес печінки, перитоніт, емфізематозний холецистит</li> </ol>
<p>Ступінь I (легкий), не відповідає критеріям ступенів II і III</p>

вання, порушення свідомості. Навіть за наявності одного з цих симптомів необхідно запідозрити гостру біліарну інфекцію та приступити до діагностики [16].

*Тести, які необхідно провести для діагностики гострої біліарної інфекції*

Загальний аналіз крові з визначенням кількості лейкоцитів та тромбоцитів. Визначення рівнів С-реактивного білка, альбуміну, ЛФ, ПТТ, АСТ, АЛТ, білірубину, азоту сечовини, креатиніну, ПТЧ та мНВ. Крім лабораторних методів, обов'язковим є проведення візуалізації: УЗД та комп'ютерної томографії [16].

Особливо важливим є культуральне дослідження крові пацієнтів. Забір крові необхідно провести на висоті мак-

симальної лихоманки. Після остаточного визначення діагнозу слід розпочати інфузійну терапію, емпіричну антибіотикотерапію та введення анагетиків під контролем артеріального тиску, частоти серцевих скорочень і діурезу. Незважаючи на занепокоєння, що введення анагетиків може «маскувати» клінічну картину ГХол, за результатами рандомізованого контрольованого дослідження на ранніх стадіях захворювання необхідно вводити анагетики [17].

*Тактика ведення пацієнтів після встановлення діагнозу та визначення ступеня тяжкості ГХол*

Ступінь I: розпочати консервативне лікування, що включає введення антибактеріальних препаратів та інфузійну терапію. Для більшості хворих цього буде достатньо, але за відсутності ефекту необхідно розглянути питання біліарного дренивання. Етіологічне лікування, зокрема, ендоскопічна папілосфінктеротомія та літоекстракція (при холедохолітазі) можуть бути проведені одночасно з біліарним дрениванням [16].

Ступінь II: ГХол середнього ступеня тяжкості потребує проведення раннього дренивання жовчних шляхів одночасно з антибактеріальною та підтримувальною терапією. Згідно з TG18 можна виконувати ендоскопічну папілосфінктеротомію з подальшою холедохолітотомією одночасно з дрениванням жовчних шляхів (якщо цього вимагає етіологія захворювання). Під час проведення слухань на предмет тактики лікування помірного холангіту (TG18) 9 червня 2017 р. їх учасникам було запропоновано відповісти на запитання: «Чи згодні ви проводити етіологічне лікування одночасно, якщо це можливо, з дрениванням жовчних шляхів при помірному холангіті?». Відповідь «повністю згоден» або «погоджуюся» дали 90% учасників [18].

Ступінь III: тяжкий ГХол, асоційований з розвитком сепсису та ураженням багатьох систем органів. Оскільки стан хворого достатньо швидко погіршується, важливо вчасно забезпечити підтримку дихальної та серцево-су-

**Таблиця 5. Використання ССІ для оцінки стану хворого [20]**

Тяжкість захворювання, бали	Стан/захворювання
1	Інфаркт міокарда Серцева недостатність (застійна) Захворювання периферичних судин Цереброваскулярні захворювання Деменція Хронічне захворювання легень Захворювання сполучної тканини Виразкова хвороба Захворювання печінки (середній ступінь тяжкості) Цукровий діабет (неускладнений)
2	Геміплегія Хронічна хвороба нирок (середній або тяжкий ступінь) Цукровий діабет, ускладнений ураженням органів-мішеней Будь-яка солідна пухлина Лейкемія Злоякісна лімфома
3	Помірне або тяжке захворювання печінки
6	Солідна пухлина з метастазуванням Синдром набутого імунodefіциту людини

**Таблиця 6. Оцінка фізичного стану пацієнта за шкалою ASA-PS [21]**

Класифікація ASA-PS	Значення	Приклади
ASA I	Майже здоровий пацієнт	Пацієнт не палить та вживає алкоголь в мінімальних дозах
ASA II	Пацієнт має системне захворювання у легкій формі	Захворювання у легкій формі без істотних функціональних порушень (курець, вживає алкоголь, вагітність, ожиріння, компенсований цукровий діабет, хронічне захворювання легень)
ASA III	Пацієнт з тяжким системним захворюванням у стадії компенсації	Одне або декілька хронічних захворювань, що супроводжуються суттєвими функціональними порушеннями (декомпенсований цукровий діабет, ожиріння з індексом маси тіла вище 40 кг/м <sup>2</sup> , хронічний гепатит, алкогольна залежність, імплантований кардіостимулятор, хронічна хвороба нирок, перенесені інфаркт міокарда чи гостре порушення мозкового кровообігу більш як 3 міс тому)
ASA IV	Пацієнти з тяжким системним захворюванням у стадії декомпенсації, що становить загрозу життю	Сепсис, ДВС-синдром, хронічна хвороба нирок без планового діалізу, дисфункція клапанів серця, перенесені інфаркт міокарда чи гостре порушення мозкового кровообігу менш як 3 міс тому
ASA V	Пацієнт, смерть якого очікується протягом 24 год незалежно від хірургічного втручання	Розрив аневризми аорти, масивна травма, внутрішньочерепний крововилив, дисфункція кількох органів чи систем
ASA VI	Смерть мозку, органи пацієнта вилучаються з метою донорства	-

Таблиця 7. Рекомендації щодо антибактеріальної терапії при гострій біліарній інфекції [23]

Антимікробний агент	Гостра біліарна інфекція			внутрішньолікарняна (ГХол/ГХ)
	ступінь I	ступінь II	ступінь III <sup>4</sup>	
Пеніциліни	Ампіцилін/сульбактам <sup>1</sup> не рекомендовані без аміноглікозидів <sup>1</sup>	Піперацилін/газобактам	Піперацилін/газобактам	Піперацилін/газобактам
Цефалоспорины	Цефазолін <sup>2</sup> , або цефотіам <sup>2</sup> , або цефуроксим <sup>2</sup> , або цефтріаксон <sup>2</sup> , або цефотаксим <sup>2</sup> + метронідазол <sup>3</sup> Цефметазол <sup>2</sup> , цефокситин <sup>2</sup> , флоромоксеф <sup>2</sup> , цефоперазон/сульбактам	Цефтріаксон, або цефотаксим, або пefепім, або цефозопран, або цефтазидим + метронідазол <sup>3</sup> , цефоперазон/сульбактам	Пефепім, або цефтазидим, або цефозопран + метронідазол <sup>3</sup>	Пефепім, або цефтазидим, або цефозопран + метронідазол <sup>3</sup>
Карбапенеми	Ертапенем	Ертапенем	Імпенем/циластатин, меропенем, доріпенем, ертапенем	Імпенем/циластатин, меропенем, доріпенем, ертапенем
Монобактами	-	-	Азтреонам + метронідазол <sup>3</sup>	Азтреонам + метронідазол <sup>3</sup>
Фторхінолоны <sup>5</sup>	Ципрофлоксацин, або левофлоксацин, або пазуфлоксацин + метронідазол <sup>3</sup> , моксіфлоксацин	Ципрофлоксацин, або левофлоксацин, або пазуфлоксацин + метронідазол <sup>3</sup> , моксіфлоксацин	-	-

**Примітка.** 1 – ампіцилін/сульбактам має низьку активність щодо E. coli, тому цей препарат не рекомендований; 2 – слід визначати чутливість до антибіотиків; 3 – використання антибіотичних препаратів, таких як метронідазол, тнідазол або кліндаміцин, виправдано за наявності біліодистивних анастомозів. Карбапенеми, піперацилін/газобактам, ампіцилін/сульбактам, цефотаксим, цефокситин, цефметазол, цефоперазон/сульбактам мають достатню антибіотичну активність в даній ситуації; 4 – ванкоміцин рекомендовано використовувати, якщо збудником є Enterococcus spp. у пацієнтів з ГХол або ГХ ступеня III та внутрішньолікарняною інфекцією, лінезолід або даптоміцин у разі розвитку інфекції Enterococcus, 5 – фторхінолоны необхідно використовувати у разі алергії на β-лактами антибіотиків.

динної систем (інтубація трахеї з подальшою штучною вентиляцією легень та введення гіпертензивних препаратів). Ендоскопічне транспапільярне (ЕТПД) або черезшкірне через печінкове (ЧШЧПД) дренивання необхідно виконати якомога швидше після стабілізації стану пацієнта. Етіологічне лікування слід проводити після покращення загального стану хворого [18].

**Ведення хворих із ГХ**

Для визначення тактики лікування хворих із ГХ необхідно провести оцінку їх загального стану за індексом коморбідності Чарльсона (Charlson Comorbidity Index – CCI) та шкалою оцінки фізичного стану Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologist Physical Status – ASA–PS) [19]. Оцінка стану хворого згідно з CCI наведена в *табл. 5*.

Нуль балів свідчить про відсутність супутніх захворювань. Зі збільшенням суми балів прогнозований ризик смерті зростає.

Надважливо перед оперативним втручанням оцінити стан хворого за шкалою ASA–PS (*табл. 6*). Ця шкала розроблена Американським товариством анестезіологів для забезпечення розуміння стану здоров'я пацієнта перед оперативним втручанням.

Ступінь I: для пацієнтів з легкою формою захворювання рекомендується виконання ранньої лапароскопічної холецистектомії (РЛХ). Однак хворим, стан яких оцінено за CCI більше 6 балів та/або за шкалою ASA–PS вище ASA III, необхідно провести початкове консервативне лікування з подальшою РЛХ [19].

Ступінь II: пацієнти з середнім ступенем тяжкості захворювання потребують початкового консервативного лікування. Якщо стан хворого оцінено за CCI сумою балів менше 5 та/або за шкалою ASA–PS нижче ASA II, йому рекомендована РЛХ. Пацієнту, стан якого за CCI оцінено сумою балів більше 6 та/або за ASA–PS вище ASA III, необхідно виконати відстрочену лапароскопічну холецистектомію (ВЛХ). Якщо стартова антибактеріальна та підтримувальна терапія не надає можливості контролювати запалення, необхідно виконати дренивання жовчного міхура [19].

Ступінь III: пацієнти у тяжкому стані обов'язково потребують початкового консервативного лікування. Пацієнту, який не має таких факторів ризику, як жовтяниця, неврологічна чи респіраторна дисфункція, і його стан стабільний, необхідно виконати РЛХ. Якщо ж пацієнт має зазначені вище фактори ризику та/або його стан нестабільний, необхідно виконати ургентне дренивання жовчного міхура, а після стабілізації стану – ВЛХ. Якщо стан пацієнта не покращився, необхідно проводити йому консервативне лікування та спостерігати за ним [19].

**Антибактеріальна терапія у пацієнтів із ГХол/ГХ**

Антибактеріальна терапія – це важливий компонент у лікуванні хворих із ГХол/ГХ. Вибір антибактеріального препарату перш за все залежить від ступеня тяжкості захворювання. Однак не менш важливо визначити, якою є біліарна інфекція: позалікарняною чи лікарняною [22].

Таблиця 8. Тривалість антибактеріальної терапії у пацієнтів із ГХол/ГХ [25]

Біліарна інфекція		
позалікарняна		внутрішньолікарняна
Ступені I, II ГХ	Ступені I, II, III ГХол, ступінь III ГХ	Ступені I, II, III ГХол/ГХ
Антибактеріальну терапію можна припинити через 24 год після виконання холецистектомії	Рекомендовано проводити антибактеріальну терапію протягом 4 - 7 діб, однак, якщо збудниками є <i>Enterococcus spp.</i> і <i>Streptococcus spp.</i> , тривалість терапії мінімум 14 діб	Якщо спостерігають бактеріємію, асоційовану з грамположитивними бактеріями, такими як <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , - терапія триває протягом 14 діб
Перфорація, емфізематозні зміни, некроз жовчного міхура потребують подовження термінів антибактеріальної терапії до 4 - 7 діб	Якщо у хворого виявлені резидуальні конкременти або обструкція жовчних шляхів, лікування проводять до моменту ліквідації основного захворювання. Якщо у пацієнта виник печінковий абсцес, антибактеріальну терапію продовжують до моменту повної його ліквідації.	

На сьогоднішній день достатньо добре вивчені мікроорганізми, які викликають запалення жовчних шляхів. Серед них грамнегативні – *E. coli* (31–44%), *Klebsiella spp.* (9 – 22%), *Pseudomonas spp.* (0,5 – 19%), *Enterobacter spp.* (5 – 9%) та грамположитивні – *Enterococcus spp.* (3 – 44%), *Streptococcus spp.* (2 – 10%), *Anaerobes* (4 – 20%) [23]. В *табл. 7* наведено антибактеріальні препарати, які слід використовувати для лікування хворих з позалікарняною та лікарняною біліарною інфекцією.

*Тривалість антибактеріальної терапії у пацієнтів із ГХол*

Згідно з рекомендаціями TG18 антибіотикотерапія у хворих із ГХол повинна тривати протягом 4 – 7 діб. Однак, якщо спостерігається бактеріємія (*Enterococcus spp.* і *Streptococcus spp.*), потрібно продовжити введення антибіотиків протягом 14 діб, оскільки вказані мікроорганізми можуть стати причиною інфекційного ендокардиту. Захворюваність ендокардитом спостерігається у 17 (0,3%) на 6147 хворих із ГХол [24]. Більш детальна інформація наведена в *табл. 8*.

*Тривалість антибактеріальної терапії у пацієнтів із ГХ*

Згідно з TG18 пацієнтам з ГХ, тяжкість якого оцінена як ступінь I або ступінь II, показана періопераційна антибіотикотерапія протягом 1–ї доби (після холецистектомії). Якщо інтраопераційно визначено такі ускладнення ГХ, як перфорація, некроз жовчного міхура, необхідно подовжити термін введення антибактеріальних препаратів до 4 – 7 діб. Якщо збудником захворювання є *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, термін антибактеріальної терапії слід збільшити до 14 діб, що знижує ймовірність розвитку інфекційного ендокардиту [25]. Більш детальну інформацію *див. табл. 8*.

### Методи дренування при ГХол

Біліарне дренування є основним методом лікування ГХол. Традиційно цю процедуру ділять на три види: хірургічне дренування, ЧШЧПД, ЕТПД. В оновлених TG18 біліарне дренування при ГХол рекомендовано всім пацієнтам незалежно від ступеня тяжкості захворювання, за винятком легкого ГХол, при якому введення антибіотиків та загальна підтримувальна терапія ефективні [26]. Методом дренування першої лінії є ЕТПД. Якщо неможливо його проведення, необхідно виконати ЧШЧПД.

ЕТПД – «золотий стандарт» при ГХол. Ця процедура найменш інвазивна, а ризик розвитку побічних явищ після неї низький. Однак після такого дренування є ризик розвитку гострого панкреатиту [26, 27]. Виділяють два типи ЕТПД: ендоскопічне назобіліарне дренування (ЕНБД) та ендоскопічне біліарне стентування (ЕБС). При ЕНБД після виконання селективної біліарної канюлізації назобіліарну трубку розмірами 5 – 7 Fr встановлюють у жовчну протоку [28, 29]. При ЕБС після виконання селективної біліарної канюлізації пластиковий стент розмірами 7 – 10 Fr встановлюють у жовчну протоку [28, 29].

ЧШЧПД – це метод дренування другої лінії, що проводиться під ультразвуковим контролем. Виконується з використанням голки 18G–22G [28, 29].

Відкрите хірургічне втручання з метою дренування жовчних проток використовується значно рідше, оскільки є можливість проведення ЕТПД. Однак, якщо хірург обирає такий метод у пацієнтів з конкрементами в жовчних шляхах, слід уникати тривалого оперативного втручання, у такому разі рекомендовані прості процедури, зокрема, встановлення T–трубки за Кером без виконання холедохолітомії [28].

### Інші методи лікування

1. Ендоскопічна папілотомія (ЕПТ) має переваги над ЕТПД. Насамперед при виконанні ЕПТ не спостерігається обструкція протоки підшлункової залози, що часто виникає після ЕТПД, коли встановлюють біліарний стент розміром більше 10 Fr. ЕПТ забезпечує не тільки відтік жовчі, а й видалення конкрементів. Однак питання застосування цього методу лікування залишається дискусійним у пацієнтів з ГХол через виникнення кровотечі після виконання процедури [30, 31].

2. Ендоскопічна балонна дилатація (ЕБД). Зазвичай цей метод використовують з метою видалення конкрементів із жовчних шляхів [32]. ЕБД показана пацієнтам з коагулопатією та ГХол, спричиненим дрібним конкрементом. Мета ЕБД – зберегти функцію сфінктера Одді, однак використання ЕБД без біліарного дренування протипоказано при ГХол. Крім того, слід уникати ЕБД при біліарному панкреатиті.

3. Велика ендоскопічна балонна дилатація (ВЕБД) використовується для полегшення видалення великих конкрементів із жовчних проток [33, 34].

## Методи дренивання при ГХ

Дренивання жовчного міхура є альтернативою холецистектомії у пацієнтів із ГХ високого ризику.

ЧШЧПД жовчного міхура – це метод першої лінії, який використовується у хворих із ГХ [35]. За результатами деяких досліджень більш доцільно використовувати черезшкірну черезпечінкову аспірацію жовчного міхура без встановлення дренажу [36, 37]. ЕНБД та ЕБС жовчного міхура під час ЕРХПГ зазвичай використовують у пацієнтів з коагулопатією/тромбоцитопенією.

Особливу увагу в TG18 приділено дрениванню жовчного міхура у пацієнтів з коагулопатією і пацієнтів, які приймають атритромботичні лікарські препарати. Товариство інтервенційної радіології не рекомендує припиняти прийом ацетилсаліцилової кислоти пацієнтам з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень, яким необхідно виконати ЧШЧПД жовчного міхура. Однак пацієнтам, які приймають клопідогрель, рекомендовано відмінити препарат за 5 діб до проведення ЧШЧПД [38].

## Висновки

1. Діагностичні критерії ГХол/ГХ, розроблені та висвітлені в TG13, мають високу специфічність і чутливість, тому запропоновані до використання в переглянутих TG18.

2. З метою визначення тактики лікування хворих з ГХол/ГХ необхідно оцінити ступінь тяжкості захворювання. Згідно з TG18 мають використовуватися критерії, розроблені та викладені в TG13.

3. Визначення рівня сироваткового прокальцитоніну у хворих із ГХол – корисний маркер для стратифікації ступеня тяжкості захворювання.

4. Згідно з TG18 пацієнтам з помірним ГХол (ступінь II) можна виконувати ендоскопічну папілосфінктеротомію з подальшою холедохолітотомією одночасно з дрениванням жовчних шляхів (якщо цього вимагає етіологія захворювання).

5. Тактика ведення хворих з ГХ визначається після оцінки їх загального стану за ССІ та шкалою ASA–PS.

6. Вибір антибактеріального препарату при лікуванні ГХол/ГХ перш за все залежить від ступеня тяжкості захворювання.

7. Методом дренивання першої лінії при ГХол є ЕТПД.

8. ЧШЧПД жовчного міхура – метод-альтернатива холецистектомії першої лінії, який використовується у хворих з ГХ.

**Фінансування.** За рахунок держбюджету.

**Внесок авторів.** Внесок всіх авторів у цю роботу однаковий.

**Конфлікт інтересів.** Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

**Згода на публікацію.** Усі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

## References

- Lipsett PA, Pitt HA. Acute cholangitis. *Surg Clin North Am.* 1990 Dec;70(6):1297–312. doi: 10.1016/s0039–6109(16)45285–0. PMID: 2247816.
- Wada K, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Miura F, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(1):52–8. doi: 10.1007/s00534–006–1156–7. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17252297; PMCID: PMC2784515.
- Kimura Y, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Gouma DJ, Garden OJ, et al. TG13 current terminology, etiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):8–23. doi: 10.1007/s00534–012–0564–0. PMID: 23307004.
- Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gomi H, Yoshida M, et al. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2013 Jan;20(1):1–7. doi: 10.1007/s00534–012–0566–y. PMID: 23307006.
- Kiryama S, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Pitt HA, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep;19(5):548–56. doi: 10.1007/s00534–012–0537–3. PMID: 22825491; PMCID: PMC3429782.
- Kiryama S, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Miura F, Gomi H, et al. Clinical application and verification of the TG13 diagnostic and severity grading criteria for acute cholangitis: an international multicenter observational study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 Jun;24(6):329–37. doi: 10.1002/jhbp.458. Epub 2017 May 29. PMID: 28419764.
- O'Connor MJ, Schwartz ML, McQuarrie DG, Sumer HW. Acute bacterial cholangitis: an analysis of clinical manifestation. *Arch Surg.* 1982 Apr;117(4):437–41. doi: 10.1001/archsurg.1982.01380280031007. PMID: 7065890.
- Williams EJ, Green J, Beckingham I, Parks R, Martin D, Lombard M; et al. Guidelines on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut.* 2008 Jul;57(7):1004–21. doi: 10.1136/gut.2007.121657. Epub 2008 Mar 5. PMID: 18321943.
- Hamano K, Noguchi O, Matsumoto Y, Watabe T, Numata M, Yosioka A, et al. Usefulness of procalcitonin for severity assessment in patients with acute cholangitis. *Clin Lab.* 2013;59(1–2):177–83. doi: 10.7754/clin.lab.2012.120520. PMID: 23505924.
- Shinya S, Sasaki T, Yamashita Y, Kato D, Yamashita K, Nakashima R, et al. Procalcitonin as a useful biomarker for determining the need to perform emergency biliary drainage in cases of acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Oct;21(10):777–85. doi: 10.1002/jhbp.132. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24985067.
- Umeftune G, Kogure H, Hamada T, Isayama H, Ishigaki K, Takagi K, et al. Procalcitonin is a useful biomarker to predict severe acute cholangitis: a single-center prospective study. *J Gastroenterol.* 2017 Jun;52(6):734–45. doi: 10.1007/s00535–016–1278–x. Epub 2016 Oct 25. PMID: 27783206.
- Yokoe M, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Mayumi T, Gomi H, et al. New diagnostic criteria and severity assessment of acute cholecystitis in revised Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep;19(5):578–85. doi: 10.1007/s00534–012–0548–0. PMID: 22872303; PMCID: PMC3429769.
- Naidu K, Beenen E, Gananadha S, Mosse C. The Yield of Fever, Inflammatory Markers and Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis: A Validation of the 2013 Tokyo Guidelines. *World J Surg.* 2016 Dec;40(12):2892–7. doi: 10.1007/s00268–016–3660–5. PMID: 27460142.
- Sato M, Matsuyama R, Kadokura T, Mori R, Kumamoto T, Nojiri K, et al. Severity and prognostic assessment of the endotoxin activity assay in biliary tract infection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Feb;21(2):120–7. doi: 10.1002/jhbp.10. Epub 2013 Jun 20. PMID: 23798326.
- Kiewiet JJ, Leeuwenburgh MM, Bipat S, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. A systematic review and meta-analysis of diagnosis

- tic performance of imaging in acute cholecystitis. *Radiology*. 2012 Sep;264(3):708–20. doi: 10.1148/radiol.12111561. Epub 2012 Jul 12. PMID: 22798223.
16. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jan;20(1):47–54. doi: 10.1007/s00534-012-0563-1. PMID: 23307003.
  17. Thomas SH, Silen W, Cheema F, Reisner A, Aman S, Goldstein JN, et al. Effects of morphine analgesia on diagnostic accuracy in Emergency Department patients with abdominal pain: a prospective, randomized trial. *J Am Coll Surg*. 2003 Jan;196(1):18–31. doi: 10.1016/s1072-7515(02)01480-1. PMID: 12517545.
  18. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):55–72. doi: 10.1002/jhbp.516. Epub 2017 Dec 20. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019 Nov;26(11):534. PMID: 29045062.
  19. Miura F, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Pitt HA, et al. Tokyo Guidelines 2018: initial management of acute biliary infection and flowchart for acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):31–40. doi: 10.1002/jhbp.509. Epub 2018 Jan 8. PMID: 28941329.
  20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8. PMID: 3558716.
  21. ASA Physical Status Classification System. Last Amended: December 13, 2020 (original approval: October 15, 2014). [Internet]. Available from: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.
  22. Mukai S, Itoi T, Baron TH, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, et al. Indications and techniques of biliary drainage for acute cholangitis in updated Tokyo Guidelines 2018. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Oct;24(10):537–49. doi: 10.1002/jhbp.496. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28834389.
  23. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jan;20(1):60–70. doi: 10.1007/s00534-012-0572-0. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Apr;20(4):457–8. PMID: 23340954.
  24. Gomi H, Takada T, Hwang TL, Akazawa K, Mori R, Endo I, et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2017 Jun;24(6):310–8. doi: 10.1002/jhbp.452. Epub 2017 May 26. PMID: 28371094.
  25. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, Okamoto K, Takada T, Strasberg SM, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018 Jan;25(1):3–16. doi: 10.1002/jhbp.518. Epub 2018 Jan 9. PMID: 29090866.
  26. Lai EC, Mok FP, Tan ES, Lo CM, Fan ST, You KT, et al. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis. *N Engl J Med*. 1992 Jun 11;326(24):1582–6. doi: 10.1056/NEJM199206113262401. PMID: 1584258.
  27. Leung JW, Chung SC, Sung JJ, Banez VP, Li AK. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet*. 1989 Jun 10;1(8650):1307–9. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92696-2. PMID: 2566834.
  28. Saltzstein EC, Peacock JB, Mercer LC. Early operation for acute biliary tract stone disease. *Surgery*. 1983 Oct;94(4):704–8. PMID: 6623370.
  29. Tsuyuguchi T, Takada T, Kawarada Y, Nimura Y, Wada K, Nagino M, et al. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):35–45. doi: 10.1007/s00534-006-1154-9. Epub 2007 Jan 30. PMID: 17252295; PMCID: PMC2784512.
  30. Sugiyama M, Atomi Y. The benefits of endoscopic nasobiliary drainage without sphincterotomy for acute cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 1998 Nov;93(11):2065–8. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00593.x. PMID: 9820374.
  31. Hui CK, Lai KC, Yuen MF, Ng M, Chan CK, Hu W, et al. Does the addition of endoscopic sphincterotomy to stent insertion improve drainage of the bile duct in acute suppurative cholangitis? *Gastrointest Endosc*. 2003 Oct;58(4):500–4. doi: 10.1067/s0016-5107(03)01871-6. PMID: 14520280.
  32. Komatsu Y, Kawabe T, Toda N, Ohashi M, Isayama M, Tateishi K, et al. Endoscopic papillary balloon dilation for the management of common bile duct stones: experience of 226 cases. *Endoscopy*. 1998 Jan;30(1):12–7. doi: 10.1055/s-2007-993721. PMID: 9548037.
  33. Ersoz G, Tekesin O, Ozutemiz AO, Gunsar F. Biliary sphincterotomy plus dilation with a large balloon for bile duct stones that are difficult to extract. *Gastrointest Endosc*. 2003 Feb;57(2):156–9. doi: 10.1067/mge.2003.52. PMID: 12556775.
  34. Jeong S, Ki SH, Lee DH, Lee JI, Lee JW, Kwon KS, et al. Endoscopic large-balloon sphincteroplasty without preceding sphincterotomy for the removal of large bile duct stones: a preliminary study. *Gastrointest Endosc*. 2009 Nov;70(5):915–22. doi: 10.1016/j.gie.2009.04.042. Epub 2009 Jul 31. PMID: 19647241.
  35. Tsuyuguchi T, Itoi T, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Kim MH, et al. TG13 indications and techniques for gallbladder drainage in acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jan;20(1):81–8. doi: 10.1007/s00534-012-0570-2. Erratum in: *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013 Jun;20(5):545–6. PMID: 23307009.
  36. Ito K, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Kimura K, Sugawara T, et al. Percutaneous cholecystostomy versus gallbladder aspiration for acute cholecystitis: a prospective randomized controlled trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):193–6. doi: 10.2214/ajr.183.1.1830193. PMID: 15208137.
  37. Komatsu S, Tsuchida S, Tsukamoto T, Wakahara T, Ashitani H, Ueno N, et al. Current role of percutaneous transhepatic gallbladder aspiration: from palliative to curative management for acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016 Nov;23(11):708–14. doi: 10.1002/jhbp.394. Epub 2016 Oct 1. PMID: 27580211.
  38. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol*. 2012 Jun;23(6):727–36. doi: 10.1016/j.jvir.2012.02.012. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22513394.

Надійшла 12.05.2021