

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL CONTEMPORAN AL ANGIOLITEI ACUTE ȘI SEPSISULUI BILIAR

CONTEMPORARY DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE ANGIOLITIS AND BILIARY SEPSIS

Vladimir HOTINEANU¹, Alexandru FERDOHLEB², Alic COTONEȚ³

Catedra 2 Chirurgie. USMF „N. Testimianu”

1-membru corespondent al AȘ RM, dr.hab.med., profesor universitar

2- dr. în med., conferențiar universitar

3-dr. în med., medic specialist endoscopist

Rezumat

Colangita (angiocolita) acută reprezintă infecția bacteriană a căilor biliare intra- și extrahepatice, ce rezultă din combinația de obstrucție biliară și dezvoltarea bacteriilor în bilă. Obstrucția biliară progresivă produce o creștere a presiunii intraductale, ceea ce duce în cele din urmă la refluxul cholangiovenos și cholangiolimfatic. Translocarea de bacterii și a endotoxinelor în circuitul sanguin, provoacă șocul biliar, astfel fiind o complicație deseori fatală pentru acești pacienți. Progresele în terapia intensivă, schemele de tratament cu antibiotice, și tehnicile de drenaj mini-invaziv al arborelui biliar au îmbunătățit dramatic rata mortalității la mai puțin de 7%. Cu toate acestea, rata mortalității din cauza colangitei acute purulente rămâne semnificativă. Astfel, diagnosticarea precoce a colangitei acute și inițierea în timp util de tratament este de maximă importanță pentru pacienți.

Abstract

Cholangitis (angiocolitis) is an acute bacterial infection of the intra- and extrahepatic biliary ducts, resulting from a combination of biliary obstruction and bacterial growth in the bile. Progressive biliary obstruction causes an increase of the intraductal pressure which eventually leads to cholangiolymphatic and cholangiovenous ebb. Translocation of bacteria and endotoxins circulatory system, causes bile shock. Thus, it is often a fatal complication for these patients. The advancement in intensive therapy, the schemes of antibiotic treatment and the mini-invasive drainage techniques of the biliary tree, have dramatically improved the mortality rate to less than 7%. However, the mortality rate due to acute purulent cholangitis is still significant. Thus, early diagnosis of acute cholangitis and the beginning of the treatment at proper time is of utmost importance for patients.

Introducere

Colangita este unul din cele mai periculoase și mai grave complicații ale maladiilor zonei hepato-duodeno-pancreatice. Mai des interpretată ca un sindrom satelit al acestor maladii. Actualmente colangita se conturează tot mai evident ca problema chirurgicală individuală, rezolvarea ei garantează succesul

chirurgiei bilio-pancreatice. [2,5,8,9,12,16]

Termenul de colangită include colangita acută (ascendentă), colangita recurentă piogenică (orientală), colangita sclerozantă asociată sindromului de imunodeficiență (SIDA), colangita sclerozantă primitivă. În această lucrare ne vom referi doar la colangita acută bacteriană. [2,8,9,16]

Colangita acută pentru prima dată este denumită de renumitul chirurg J.M. Charkot în anul 1877. Este caracterizat sub o triadă de semne clinice: febră, frisoane și icter. Mai apoi în anul 1903 Rogers menționează în lucrările sale despre o legătură directă dintre colangita acută purulentă și abcesele hepatice, ce au evaluat la un pacient decedat după o tentativă nereușită de a soluționa colestaza. În anul 1959 B.M. Reynolds și E.L. Dargan caracterizează colangita acută obstructivă ca un sindrom de sine stătător, ce necesită o decompresie urgentă a arborelui biliar. Ei au completat tabloul clinic expus de Charkot cu stare de șoc, letargie, stare de psihoză sau de dereglare de conștiință. Aceste semne clinice au format o pentada Reynolds ce este caracteristică formelor grave când la reacția locală a arborelui biliar se include și reacția sistemică a organismului motivată de pătrunderea în circuitul mare a endotoxinelor și a bacteriemiei. [8,9,12,13]

Actualmente colangita este examinată ca o stare patologică, caracterizată prin reacția inflamatorie locale la nivel de arbore biliar, ficat și reacția sistemică a organismului, care deseori este reprezentată prin insuficiența poliorganică sau evoluția unui sepsis biliar. Ar fi logic să delimităm colangita ca constituită din trei componente: reacția inflamatorie locale; sindromul reacțiilor inflamatorii generalizate, sau sistemice (SIRS) și evolutiv poate fi și componența trei - insuficiența multiplă de organe. La baza acestor procese complexe stau doar doi factori de bază: obstrucția biliară și infecția bacteriană a căilor biliare. [8,2,10,13,14]

Epidemiologie

Colangita este o afecțiune, care apare în asociere cu alte boli ce produc obstrucție biliară și infectarea bilei. Incidența colangitei după colangiopancreatografia retrogradă endoscopică este de 1-3% cazuri. Colangita apare mai frecvent la adulți cu debutul după vârsta de 50-70 ani. Incidența pe sexe este egală și nu este descrisă o predominare în funcție de rasă. [8, 15,16]

Etiologia

Etiologia colangitelor este diversă, recunoscându-se următoarele cauze:

- Cauze benigne:
 1. litiaza hepatocoledociană - de migrare, autohtonă, post-operatorie, calculi reziduali, calculi neoformați;
 2. stenoze odată benigne;
 3. compresii extrinseci - colecist litiazic, pseudochist de pancreas, pancreatită cronică;
 4. parazitoze digestive - chist hidatic rupt în CBP, ascari, fasciola hepatică;
 5. stenoze postoperatorii ale CBP;
 6. malformații congenitale-stenoze, chistul de coledoc;
 7. coledocita, pediculita hepatică;
- Cauze benigne cu evoluție malignă - colangita sclerozantă primară, colangita obliterantă secundară, colangita proliferativă, dilatația chistică a canalelor intrahepatice-Boala Caroli;
- Cauze maligne - Intraluminal (cancerul de coledoc, cancerul de joncțiune a hepatocel-tumora Klatskin, ampulul vaterian); Extraluminal (cancerul de cap de pancreas, adenopatie metastatică în hil, cancerul de cistic, veziculă biliară, extins la CBP, cancer gastric - antropiloric);
- După instrumentarea căilor biliare (CPGR, colangiografia per cutană transhepatică, colangiografia pe tub T);
- SIDA. [2,8,12,13,15,16]

Patogeneza

Apariția colangitei presupune obstrucția parțială sau completă a căii biliare, asociată cu infectarea bilei (bacteriile). Se asociază creșterea presiunii intraluminal biliare, multiplicarea germenilor în căile biliare și bacteriemie.

Deși obstrucția este necesară, ea nu este suficientă, iar evenimentele inițiale din patogeniza colangitei acute sunt încă neclare. Astfel, colangita apare întotdeauna la pacienții cu stricturi biliare post-traumatice și este relativ frecventă la pacienții cu litiază coledociană, comparativ cu pacienții cu

obstrucție neoplazică. Colangita apare mai ușor în momentul în care obstrucția se instalează după infectarea bilei din calea biliară, situație care apare în obstrucțiile benigne. Obstrucția malignă este mai completă și permite greu trecerea retrogradă a bacteriilor din lumenul duodenal în căile biliare. Carcinomul ampular determină obstrucție intermitentă, cu incidență intermediară a episoadelor de colangită. Contaminare iatrogenă a căii biliare (după ERCP) poate genera însămânțarea căii biliare, determinând colangită severă în absența drenajului biliar prompt. Infectarea bilei este mai probabilă în condițiile afectării anterioare a căilor biliare (stricturi, calculi, etc.). Mai mult, bacteriile biliare pot deconjuga bilirubina și hidroliza fosfolipidele, favorizând formarea de calculi și sludge, care pot obstrui suplimentar căile biliare sau protezele plasate anterior pentru drenaj. [3,8,12,13]

Bila este în mod normal sterilă. Factorii mecanici care protejează arborele biliar includ sfincterul Oddi, care împiedică refluxarea conținutului intestinal în calea biliară principală și joncțiunile strânse hepatocitare, care separă canaliculii biliari de sinusoidale hepatice în episoadele de bacterimie tranzitorie. Se asociază celulele Kupfer din sinusoidale hepatice, care asigură sterilitatea bilei prin fagocitarea germenilor, și proprietățile antibacteriale ale bilei (IgA și săruri biliare). Fluxul biliar hepato-enteral asigură curățirea suplimentară a arborelui biliar. Obstrucția biliară completă induce o stare de "disfuncție imună", care modifică flora bacteriană ce colonizează intestinul subțire. Se asociază și creșterea nivelului biliar al citokinelor proinflamatorii (TNF-alpha, IL-6, IL-8 și antagonistul receptorilor IL-1). Alterarea mecanismelor de apărare împotriva infecției, asociată cu obstrucția biliară, favorizează pătrunderea bacteriilor în bilă, prin diverse mecanisme postulate (ascendent prin refluxarea conținutului duodenal, din sistemul venos port, prin secreție hepatică sau prin limfatică). [8,9,11]

După colonizarea bilei cu bacterii intervine staza, care favorizează multiplicarea germenilor. Creșterea presiunii intrabiliare de peste 250 mm a coloanei de H₂O determina refluxul conținutului biliar și bacterimie, care pot induce șoc septic și deces. Regurgitarea bacteriilor din calea biliară în sistemul venos hepatic este direct proporțională cu presiunea biliară și implicit, cu gradul obstrucției. În acest caz se implică arbore biliar cu o suprafață de circa 10m², ceia ce determină o intoxicație vădită, patogenetic incluzând icterul, și procesul septic. Din acest motiv, colangita acută este o complicație gravă care pune în pericol viața, deși are un spectru variabil de la afectarea subclinică, la colangita toxico-septică acută. [9,12,13,15]

În nenumărate studii a fost stabilit că mărirea presiunii endobiliare de peste 200-500 mm a coloanei de H₂O facilitează mărirea permeabilității spațiului Disse și Mall de peste 1,7 microni, ce facilitează trecerea germenilor și a endotoxinelor în circuitul venos hepatic. Acest fenomen este direct proporțional cu presiunea endobiliară, iar la o creștere de 500-800mm a coloanei de H₂O trece în reflux biliovenos cu pătrundere masivă a germenilor bacterieni și endotoxinelor în circuitul sanguin. [8,9,12]

Conform conceptului actual, leziunile sistemice în colangita acută purulentă este direct proporțională cu refluxul biliovenos necontrolat atât a germenilor bacterieni și endotoxinelor, cât și a mediatorilor inflamatorii cu o ulterioară activare a celulelor Kupfer, neutrofilelor, T-limfocitelor. Pătrunderea în circuitul venos a fragmentelor de perete celular a gemenilor bacterieni (endotoxinele LPS- pentru flora gram pozitiv, eczotoxinele, peptidoglicanele, glicocalixul și alte) pot provoca o aruncare masivă de către organism a citochinelor inflamatorii, ce sunt în raport direct cu intensitatea reacțiilor imune și inflamatorii cu stabilirea unui scenariu definit al sindromului de reacție inflamatorie sistemică. Printre citocinele inflamatorii la acest moment o importanță deosebită o are titrul TNF-a (tumor necrosis factor), ce are o acțiune majoră la nivel de endotelium, neutrofile, sinteza proteinelor fazei acute de inflamație, inducerea sintezei altor citochine. Sub influența citochinelor inflamatorii (IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , INF- γ) în exces, are loc dereglarea permeabilității capilare cu formarea microtrobilor, sindromului coagulării diseminate intravasculare, sindromul detresei respiratorii, lezarea epitelului tractului gastro-intes-

tinal, depresia miocardului, disfuncția renală. Aceste fenomene majore formează tabloul clinic de insuficiență poliorganică și șoc septic. În literatura pe parcursul ultimilor ani s-a prezentat termenul de sepsis biliar ca nozologie bine conturată, și fiind o evoluție nefastă a colangitei acute purulente. [5,8,9,10,12,13]

Este demonstrat că colangita acută purulentă nesoluționată chirurgical evoluează cu deces în 100% cazuri. Letalitatea postoperatorie la pacienții cu colangită purulentă în baza a mai multor studii este constantă și variază în limitele 13-60%. [8,14,16]

Morfopatologie

Bila stagnată devine opacă și de culoare maronie (sladje biliar). Rar, în infecțiile acute, bila este purulentă. Calea biliară principală este îngroșată și dilatată, cu o mucoasă descuamată, sau ulcerativă, în special la nivelul ampulei Vater. Colangita se poate extinde la căile biliare intrahepatice, fiind asociată cu abcese hepatice în infecțiile severe și prelungite. Pe secțiune sunt evidențiate cavități care conțin bilă purulentă și care comunică cu căile biliare. [10,12,13]

Tabloul clinic

Are un spectru ce variază de la formele autolimitate subclinice la formele severe cu fenomene septicemice și prezintă o combinație de semne generale și locale. Debutul se face adesea printr-un frison, urmat de febră înaltă de tip septic. Cei mai mulți pacienți prezintă triada Charcot: dureri la nivelul hipohondriului drept, febră cu frisoane, icter. Aproximativ 70% din pacienți au toate aceste simptome, pacienții cu simptomatologie incompletă fiind dificil de diagnosticat. Febra apare la aproximativ 95%, durerile la aproximativ 90%, iar icterul la aproximativ 70%. Majoritatea pacienților au afectare autolimitată, caracterizată prin dureri abdominale, frisoane, febră și icter colestatic. La alți pacienți evoluția este severă, cu septicemie gravă, șoc și alterarea funcției sistemice al mai multor organe vitale importante, inclusiv și funcția mentală, încadrate în pentada Reynolds: febră, icter, dureri la nivelul hipohondriului drept, confuzie și hipotensiune. Acest tablou clinic a fost denumit colangită acută obstructivă supurativă, deși denumirea este imprecisă din cauza lipsei de corelație dintre sindromul clinic și caracterul bilei (aspectul purulent). Deși s-a crezut inițial că pacienții cu șoc au bilă purulentă sub presiune, au fost observate cazuri de șoc toxico-septic fără bilă purulentă și invers. Colangita acută pune în pericol viața ca urmare a efectelor septicemiei cu Gram negativă, în care semnele specifice ale afectării biliare pot fi subtile sau absente. [2,5,9,14,16]

Examenul obiectiv este nespecific. Sensibilitatea abdominală este prezentă în aproximativ 60% din pacienți iar apărarea musculară sau alte semne de iritație peritoneală apar la numai 15% din aceștia. Caracteristic pentru colangita acută supurativă este gradul de prezentare a reacției inflamatorii sistemice. În acest sens procesul patologic se prezintă prin:

- etapa schimbărilor incipiente, locale, caracterizate prin hipertensiunea biliară, episoade unice de febră cu frisoane, semne de intoxicație;
- etapa septică, caracterizată prin toate semnele reacției inflamatorii sistemice;
- etapa șocului septic biliar, caracterizat prin insuficiența poliorganică, septicemia generalizată. [2,8,12,14]

Explorări diagnostice

Hemoleucograma indică leucocitoză, cu devierea la stânga a formulei leucocitare. Explorări biologice indică modificări caracteristice icterului colestatic: creșterea bilirubinei peste 20mcmmol/l, cu predominarea bilirubinei conjugate, creșterea fosfatazei alcaline și a -glutamil transpeptidazei serice. Transaminazele cresc doar dacă obstrucția este prelungită, deși uneori pot fi întâlnite valori foarte mari (peste 1000), precoce în evoluție datorită creșterii rapide a presiunii biliare. Amilazele serice sunt în general normale. Hemoculturile sunt pozitive, în

special dacă sunt prelevate în timpul frisonului sau a perioadelor cu febră mare. Germenii găsiți în sângele periferic sunt în general aceiași cu cei izolați din bilă, iar peste 50% din pacienți au mai mult de 2 germeni. Sunt frecvent identificați germeni Gram negativi, anaerobi, Gram pozitivi. În marea majoritate sunt combinații de germeni bacterieni foarte apropiați după structură cu microflora intestinală. Un rol dominant îl joacă *E.coli*(50-60%), apoi este urmată de *Klebsiella* spp.(8-20%), de *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., germeni gram pozitivi(*Streptococcus*, *Enterococcus*) cu o rată de 2-30% cazuri, anaerobii nesporogeni(*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.), fuzobacteriile(20%), *Pseudomonas* spp.(2-4%). Este evidentă o prevalare a florei gram negativă și anaerobe ce are un impact deosebit în gravitatea colangitei acute biliare. Trebuie de remarcat, că în 13-18% cazuri a unei colangite acute purulente nu se poate de stabilit germeni bacterieni. [5,6,9,11,13,15]

Progresele explorărilor imagistice (ecografie, tomografie computerizată, endoscopie și colangio-pancreatografie retrogradă endoscopică sau colangiografia prin rezonanță magnetică) au determinat creșterea acurateții examinărilor căii biliare. După detectarea prezenței sau absenței obstrucției biliare este necesară detectarea nivelului obstrucției și, dacă e posibil, a cauzei obstrucției. [5,6,13]

Ecografia transabdominală și Doppler color

Deoarece apare în contextul obstrucției biliare, colangita acută nu determină modificări ecografice suplimentare, cu excepția celor determinate de obstrucție. Bila purulentă poate determina focare hiperecogene în căile biliare dilatate. Poate fi observată uneori îngroșarea difuză a peretelui căilor biliare. Abcesele intrahepatice care complică colangita sunt frecvent detectate ecografic. Datorită corelației dintre prezența căilor biliare dilatate și obstrucție, ecografia transabdominală este explorarea inițială folosită pentru detectarea obstrucției biliare. În prezența obstrucției se dilată inițial căile biliare extrahepatice, în general după 2-3 zile de la declanșarea obstrucției acute. Dilatarea căilor biliare intrahepatice apare după o săptămână de la debutul obstrucției. Lipsa prezenței dilatațiilor biliare nu exclude astfel prezența obstrucției, precoce în evoluție. Ecografia arată în general semne indirecte ale obstrucției: dilatarea căilor biliare extrahepatice și/sau intrahepatice. Calea biliară principală are pereți subțiri și diametrul până la 6 mm, care poate crește după colecistectomie și cu vârsta. Dilatarea căilor intrahepatice este evidentă când acestea depășesc 2 mm în diametru, respectiv 40% din diametrul venei porte intrahepatice adiacente. Aspectul clasic este de tuburi paralele, fiind necesară utilizarea modului Doppler color, în special la pacienții cu ciroză, la care vasele arteriale dilatate însoțesc ramurile VP și se pot confunda cu căile biliare dilatate. [5,13,15,16]

Nivelul obstrucției este un element determinant pentru stabilirea diagnosticului diferențial și permite stabilirea tipului de intervenție miniinvasivă (percutan sau endoscopică). Ecografia transabdominală permite diferențierea dintre obstrucția intrahepatice și extrahepatice, însă este mai puțin utilă în precizarea etiologiei, având sensibilitatea mică (sub 60%) pentru detectarea litiazei coledociene în căi biliare nedilate. Tehnicile ecografice noi, de tipul ecografiei tridimensionale, sunt în curs de dezvoltare, dar permit aprecierea nivelului obstrucției și obținerea unor imagini similare cu cele colangiografice. [5,14,13,15]

Ecoendoscopia

Ecoendoscopia permite evaluarea colestazei extrahepatice, însă evaluarea căilor biliare intrahepatice, în special lobul drept, nu este posibil din cauza penetrării limitate a ultrasunetelor. Ecoendoscopia permite vizualizarea focarelor hiperecogene determinate de bila purulentă sau a peretelui îngroșat și dedublă din colangita acută. Calculii coledocieni mici (<3-4 mm) pot fi observați cu acuratețe superioară colangiopancreatografiei endoscopice retrograde, chiar dacă nu lasă con de umbră sonografică. Ecoendoscopia permite diagnosticul și stadializarea cancerelor de cap de pancreas, colangiocarcinoamelor și tumorilor ampulare, fiind modalitatea inițială de evaluare propusă

de unii autori la pacienți cu icter colestatic. Ecoendoscopia permite efectuarea puncției fine aspirative cu examen citologic, însă nu permite efectuarea drenajului căilor biliare. [3,5,12,15]

Tomografia computerizată(CT) și colangiografia CT

Deține acuratețe mai bună comparativ cu ecografia transabdominală pentru determinarea nivelului și a cauzei obstructive biliare. Tomografia computerizată are valoare limitată în diagnosticul colangitei, deoarece caracteristicile specifice infecției biliare (atenuarea crescută datorită bilei purulente sau îngroșarea peretelui căii biliare) sunt identificate rar. Tomografia computerizată este utilă pentru identificarea cauzei obstrucției biliare permițând evidențierea litiazei coledociene, a colangiocarcinomului, a carcinomului pancreatic sau a altor cauze obstructive. Tomografia computerizată spiralată ameliorează imaginile obținute și permite translatarea imaginilor axiale în imagini coronale, cu aspect similar cu colangiografia (colangio CT). Se poate evalua astfel nivelul și cauza obstrucției, după administrare de contrast. Acuratețea colangiografiei CT este similară cu cea a ERCP, cu excepția anomaliilor căilor biliare intrahepatice. [3,5,13,14,15]

Colangiografia prin Rezonanță Magnetică(CP-RMN)

Permite vizualizarea căilor biliare și pancreatice, cu obținerea unor imagini similare cu ERCP, însă fără să necesite contrast. CP-RMN permite vizualizarea arborelui biliar când ERCP nu este posibilă. Acuratețea CP-RMN pentru diagnosticul afecțiunilor biliare este bună, cu sensibilitatea de peste 85% și specificitatea de peste 88%. Sensibilitatea este mai mică pentru calculii coledocieni mici (<3 mm) și pentru determinarea leziunilor benigne de cele maligne.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă (ERCP)

Rămâne explorarea esențială pentru vizualizarea căilor biliare și metoda terapeutică de elecție pentru decompresia căilor biliare, deși este asociată cu o mortalitate de 5-10 % la pacienți cu colangită acută severă. Calculii coledocieni sunt extrași după efectuarea sfincterotomie endoscopice. Dacă calculii nu pot fi extrași, este necesar drenajul endoscopic cu protezare internă sau cu tub nazo-biliar. Terminarea bruscă a căii biliare este corelată cu diagnosticul de malignizare, în timp ce îngustarea progresivă a căii biliare este prezentă în procesele benigne. Unul din avantajele majore ale ERCP, comparativ cu CP-RMN, este reprezentarea de posibilitatea de prelevare de material citologic prin periaj fin pentru diagnosticul diferențiat al stenozelor căii biliare sau de prelevarea de biopsii transpapilare sub control radiologic. ERCP diagnostică și terapeutică poate induce colangită severă dacă nu este restabilit rapid drenajul biliar. [3,5,13,14,15,16]

Formele clinice

Colangita acută progresează deseori foarte rapid de la o formă cu evoluție simplă, spre formele severe, însoțite de insuficiență poliorganică, cauzate de sindromul reacției inflamatorii sistemice(SIRS). Este necesar un diagnostic prompt al inflamației septice biliare și o evaluare adecvată a gradelor ei de gravitate. Ele sunt obligatorii pentru managementul clinic adecvat și realizarea terapiei intensivă bine chibzuite cu elemente de drenaj biliar. Acest subiect a fost dezbătut la Consensul internațional pe problema colangitei acute din Tokyo 2006, unde s-a propus ca colangita obstructivă purulentă să fie gradată în trei grade de gravitate. Pentru a stratifica colangita în trei grade, sau aplicat două criterii de bază: debutul de disfuncție organică; și răspunsul clinic la tratamentul medicamentos aplicat. La gradul I au fost atribuite cazurile de colangită autolimitată clinic, fără fenomene septice sistemice. Majoritatea lor răspund la tratamentul medicamentos antibacterian, iar tratamentul etiologic poate fi efectuat electiv, fără necesitate de urgență. Gradul II reprezintă colangitele cu evoluție moderată, unde clinic lipsește insuficiența poliorganică, sau e posibilă o insuficiență tranzitorie hepatică, care nu răspunde la tratamentul medicamentos și necesită un drenaj biliar urgent. În gradul III sau inclus formele severe cu disfuncții sistemice de organe și cu avansare spre un sepsis biliar. Dezobstrucția endoscopică sau chirurgicală determină rezoluția rapidă a simptomelor și a semnelor clinice. În

absența intervențiilor dezobstructive, evoluția este rapid fatală la majoritatea pacienților. [3,5,6,8,9,12,14,16]

Generalizarea procesului septic în colangitele acute purulente variază de la 13,6% -33%.Punctul de pornire al sepsisului biliar ca regulă e hipertensiunea intermitentă intracanaliculară. Iar succesiunea vicioasă a hipertensiunii biliare cu bacteriemia permanentă pe o perioadă îndelungată induce apariția absceselor colangiogene, care sunt o fază inițială a sepsisului biliar. Șocul toxico-septic biliar și septicemia sunt complicațiile cele mai grave ale pacienților cu colangită acută. [5,8,12,14,16]

Clasificația colangitelor acute

Clasificarea colangitelor este un punct de discuție continuu dintre diferite centre clinice. Au fost mai multe propuneri de a formula o clasificare complexă a angiocolitelor, mai mult s-au mai puțin reușite. Elucidăm câteva dintre aceste clasificări, ce s-au dovedit a fi mai practice în aplicare. Marea majoritate folosesc doar clasificarea angiocolitelor acute purulente doar după gradele de gravitate propusă de Tokyo Guidelines (2006 și 2013) și clasificare bazată pe faza clinică a procesului patologic. [3,5,8] În spațiul postsovietic au o răspândire mare clasificările lui Гальперин și Гостищев.

Clasificația colangitelor (după E. Гальперин, 1988)

A. Forme clinice:

1. acută;
2. acută recidivantă;
3. cronică.

B. După evoluție clinice:

1. faza schimbărilor locale inflamatorii;
2. faza complicațiilor septice;
3. faza insuficienței poliorganice.

C. Tablou endoscopic:

1. Angiocolită catarală;
2. Angiocolită fibrinoasă;
3. Angiocolită fibrinoasă – ulcerativă;
4. Angiocolită cu caracter mixt;
5. Angiocolită cu caracter local sau generalizat. [13]

Clasificarea angiocolitelor după В.К.Гостищев(2005): după etiologie:

- a) colecistocolangiogen;
- b) ascendent biliar;
- c) primar;

după răspândirea procesului:

- a) colangita ascendentă;
- b) angioholită;
- c) hepatita colangiogenă;
- d) abcese colangiogene;

după caracterul inflamatoriu:

- a) catarală;
- b) purulentă;
- c) purulent –fibros;

după evoluția clinică:

- a) acută;
- b) acută purulentă;
- c) acută obstructiv-purulent;
- d) cronic;
- e) cronic-recidivant;

după pronostic:

- a) cu însănătoșire;
- b) abcese colangiogene și sepsis biliar;
- c) colangită cronică sclerozantă;
- d) ciroză biliară. [14]

Diagnosticul pozitiv

La un pacient cu suspiciune de colangită acută purulentă, diagnosticul se face pe baza tabloului clinic caracteristic, cu dureri la nivelul hipohondriului drept, frison urmat de febră și icter(triada Charcot), eventual asociate cu confuzie și cu hipotensiune în formele grave. Suspiciunea diagnostică

este susținută prin prezența leucocitozei și a modificărilor biologice de icter colestatic, iar hemoculturile sunt pozitive. În prezența simptomelor și a semnelor clinice de colangită, evaluarea inițială include ecografia transabdominală, ce indică dilatarea arborelui biliar și/sau cauza obstructivă. Următorul pas este realizarea ERCP sau colangiografiei percutane (în cazul imposibilității tehnice de realizare a ERCP-lui). ERCP este standardul de aur pentru vizualizarea sistemului biliar și realizarea nemijlocită a decompresiei mini-invazive. În cazul necesității clinice de diagnostic suplimentar (tumori pancreatice, hepatice, colangioampuloamelor, etc.) recurge la CT sau /și CP-RMN. [3,5,8,9,12]

Prognostic

Prognosticul colangitei acute purulente este rezervat, iar analiza mult varianta a indicat mai mulți factori de pronostic rezervat la pacienții tratați endoscopic sau chirurgical: colangita asociată hepatopatiilor, insuficiența hepatorenală, prezența tumorilor maligne, vârsta mai mare de 60 ani. Mortalitatea este de 5-10% după intervențiile endoscopice și până la 40% după intervențiile chirurgicale. Mortalitatea este extrem de variabilă în studiile efectuate și depinde de gravitatea stării inițiale a pacientului. Dacă pacientul nu răspunde la tratamentul medical conservator și dacă drenajul căii biliare nu este adecvat și efectuat la timp, mortalitatea se apropie de 100%. [8,9,12,14,16]

Tratamentul

Tratamentul adresat pacienților cu colangită acută purulentă necesită de a fi început imediat la spitalizarea pacientului. Este necesar de conceput, că în condiție de hipertensiune biliară efect major de la tratamentul medicamentos este neînsemnat și poate fi doar în rol de pregătire pentru tratamentul chirurgical. Un standard de aur este combinarea tratamentului medicamentos cu decompresia arborelui biliar. [4,7,12,13,14]

Tratamentul medical

Pacienții sunt reechilibrați hidroelectrolitic prin administrarea de fluide intravenos, la care se asociază corectarea coagulopatiei, insuficienței hepato-renale. Scopul principal al terapiei infuzionale la pacienții cu sepsis biliar constă în restabilirea perfuziei tisulare adecvate, normalizarea metabolismului celular, micșorarea concentrației mediatorilor cascadei inflamatorii septice și metaboliților toxici. În cazul unui sepsis biliar e necesar de a reface urgent (primele 6 ore) următorii parametri vitali: PVC- 8-2mm Hg, TA medie >65 mm Hg, diureza - 0,5 ml la 1 kg corp pe oră, hematocritul > 30%, saturația sângelui în vena cavă superioară și atriumul drept nu mai puțin de 70%. Folosirea acestui algoritm permite majorarea esențială a supraviețuirii pacienților cu sepsis biliar. Perfuza tisulară joasă cere obligatoriu includerea aparatelor de perfuzie, ce ridică tonicitatea vasculară și funcția inotropă cardiacă. Dopamina și noradrenalina fiind preparatele de prima linie, absolut necesare pentru corecția hipovolemiei grave la pacienții cu sepsis biliar. [9,12,13,14,16]

Tratamentul etiologic presupune administrare parenterală de antibiotice cu spectru larg, care să includă germeni etiologici implicați. Sunt considerate eficiente cefalosporinele de generația a III-a (cefoperazon, ceftazidim), sau a IV-a (cefepim). Asocierea metronidazolului devine necesară datorită eficacității slabe a cefalosporinelor asupra anaerobilor și a enterococilor. Fluorochinolonele (ciprofloxacina) sunt utile, deși au activitatea slabă împotriva anaerobilor. Mai mult, ciprofloxacina pare a fi singurul antibiotic, care este excretat în bilă în nivele detectabile la pacienții cu obstrucție biliară completă. Ureidopenicilinele (piperacilina și azlocilina) pot fi folosite datorită spectrului antibacterian larg, care include bacili gram negativi, aerobi, anaerobi, ca și speciile de enterococ. Eficacitatea ureidopenicilinelor poate fi ameliorată prin asocierea de metronidazol, aminoglicozide. Combinațiile de antibiotic beta lactamine și inhibitor de betalactamază, de tipul piperacilină-tazobactam, sau sulbactam sunt alternative eficiente. Carbapenemele (imipenem -cilastin sau meropenem) sunt antibiotice cu spectru

extrem de larg (acoperă bacteriile gram negative, gram pozitive, și anaerobi), folosite în general ca antibiotice de rezervă sau în cazurile cu infecții cu germeni multipli.

Alegerea tipului de antibiotic se face în general în funcție de sensibilitatea antimicrobiană locală, iar inițierea tratamentului se face după recoltarea de hemoculturi. O strategie eficientă de tratament constă în administrarea inițială empirică de ciprofloxacina în combinație cu metronidazol. Dacă starea nu se ameliorează se asociază alte grupe de antibiotici (cefalosporine generația a 3 sau a 4, aminopeniciline, etc.). Lipsa de răspuns este determinată de diverși factori, printre care penetrarea scăzută a antibioticului în căile biliare obstructate, apariția bacteriilor rezistente, și includerea bacteriilor în calculi, slăj bacterian, care formează biofilm și protejează de acțiunea antimicrobiană. [1,2,6,9,11,12,13,14]

Realizarea nutriției enterale în complex cu terapia intensivă, este un principiu important, ce permite prevenirea translocării bacteriene și dezvoltarea disbacteriozei și stimularea enterocitelor în formarea remediilor de imunitate locală și de detoxicare. Ca urmare vom preveni complicațiile septic secundare. [12,16]

O caracteristică a sepsisului biliar este evoluția dereglărilor grave de hipocoagulare. Este indicată perfuzia de plasmă proaspăt congelată, introducerea proteinei C (dozaj 24 mg la 1 kg), ce permite ca rezultat micșorarea letalității cu cel puțin 19,4%. [9,12]

Tratamentul medical este util ca măsură de temporizare, însă pacienții necesită dezobstrucție biliară pentru prevenirea recidivilor, a abceselor hepatice sau cirozei biliare secundare. Rapiditatea dezobstrucției depinde de răspunsul pacientului la antibiotice și de tratamentul de susținere, iar lipsa dezobstrucției poate favoriza bacterimia, socul septic, endotoxemia și formarea abceselor hepatice. Astfel, aproximativ 20 % din pacienți cu colangită acută purulentă nu răspund la antibiotice și necesită drenaj biliar de urgență, în primele 24-48 ore. [4,7,12,13,14]

Tratamentul mini-invaziv

Tratamentul Endoscopic este considerat de elecție la pacienții care nu răspund la tratamentul conservator medicamentos și antibacterian, deși este asociat cu o mortalitate de 5-10 % cazuri. ERCP permite efectuarea unor intervenții de drenaj (papilosincterotomia endoscopică, litextracția endoscopică, litotripsia endoscopică, aplicarea stendurilor, drenajului naso-biliar). Succesul endoscopiei este de peste 90-95%, cu rezultate semnificativ mai bune comparativ cu intervențiile tradiționale sau percutane. La pacienții cu stare generală critică sunt în general folosite metode de drenaj temporar (stentare, drenaj nazo-biliar), urmate după ameliorarea simptomelor, de tratamentul electiv.

Tehnica intervențiilor endoscopice de urgență pentru dezobstrucția căii biliare presupune canularea, lavajul și aspirarea bilei purulente, apoi contrastarea căii biliare pentru a preveni un eventual reflux bilio-venos. Dacă canularea nu este posibilă inițial, este preferabilă folosirea sfincterotimiei pe ghid de presecționare, scăzând astfel riscul complicațiilor majore și evitând injectările seriate de contrast cu un eventual posibil reflux colangio-venos. După contrastare se introduce rapid un stend (de dimensiuni mari 10 Fr), sau un drenaj nazo-biliar. Este preferabil ERCP repetată la a doua, a treia zi de control a calității decompresiei efectuate, realizarea unui lavaj endoscopic al arborelui biliar. La rezoluția simptomelor clinice și ameliorarea stării generale la 3-5 zi este posibilă realizarea unui ERCP cu o colangiografie calitativă și respectiv o eventuală litextracție de calculi. Drenajul nazo-biliar efectuat de urgență la pacienții cu colangită acută severă are complicații și mortalitate semnificativ mai mici comparativ cu celelalte intervenții chirurgicale de urgență. Mai mult, drenajul nazo-biliar permite accesul extern la calea biliară (lavajul cu antibiotice, antiinflamatorii, etc.). Protezele biliare au fost folosite în tratamentul litiazei coledociene, al stricturilor biliare, al obstrucțiilor maligne, al pancreatitei cronice și fistulelor cu

rezultate favorabile. Complicațiile menținerii protezelor pe termen lung includ obstrucția și migrarea, care determină colangita acută recurentă. Protezele de plastic triluiesc înlocuite la 3 luni, deoarece se obstruiază cu slădj biliar și cu biofilm bacterian. Protezele expandabile metalice parțial acoperite, rămân premiabile semnificativ mai mult timp comparativ cu cele de plastic în obstrucțiile maligne.

La pacienții cu starea generală extrem de gravă, sunt luate în considerație complicațiile papilosfincterotomiei, prelungirea intervenției endoscopice, comparativ cu plasarea rapidă a unei proteze sau a drenajului nazo-biliar fără sfincterotomie după posibilitate pentru a minimaliza trauma operatorie.

Tratamentul percutan transhepatic

Drenajul biliar transhepatic percutan poate fi folosit ca măsură de temporizare sau ca tratament pe termen lung, și determină în general ameliorarea parametrilor clinici. Permite decompresia sistemului biliar și oferă posibilitatea plasării pe termen lung a unui cateter pentru drenaj paliativ în obstrucțiile maligne. Drenajul percutan poate fi metoda de elecție în litiaza hepatică și în colangita intrasegmentară și poate fi folosit când endoscopia nu este posibilă. Permite stabilizarea pacientului înainte de intervenția chirurgicală, respectiv dizolvarea, extracția sau litotripsia calculilor. Complicațiile consistă în bacteriemia frecventă (până la 40%), în special la cei cu drenaj prelungit, și/sau obstrucție malignă, la cei care au risc crescut de colangită recurentă. [2,4,7,12,13,14]

Tratamentul chirurgical

Intervențiile chirurgicale sunt însoțite de mortalitate mai mare (până la 40%), comparativ cu intervențiile endoscopice sau percutane. Poate fi limitată la coledocotomie, decompresie și introducerea de tub în T, în special în situațiile grave în care se intervine imediat. Complicațiile și mortalitatea depind de afecțiunea declanșatoare care determină colestaza, de starea clinică preoperatorie a pacientului, de eficacitatea decompresiei biliare și de extensia inițială a infecției. Pacienții cu factori de risc multipli (acidoză, trombocitopenie, hipoalbuminemie, hiperbilirubinemie) au risc crescut de mortalitate postoperatorie, fiind preferabil să fie tratați în prima etapă mini-invaziv, iar după rezolvarea colangitei, să se realizeze dezobstrucția definitivă. Fără a realiza o decompresie adecvată a sistemului biliar, soluționarea abceselor colangiogene nu poate fi realizată. Soluționarea colangitei obstructive, ca cauză etiologică a abceselor colangigene, ne permite să ușurăm evident tratamentul chirurgical al abceselor. Experiența ultimilor ani a demonstrat, că de la 58-88% din abcese se pot soluționa prin puncție transhepatică după ce a fost deja asanată calea biliară. Doar abcesele mai mari de 6 cm necesită intervențiile clasice. [2,6,13,14,16]

Experiența clinică

Prezentăm experiența clinicii în tratamentul a 645 de cazuri de colangită acută, tratați pe parcursul ultimilor 5 ani. Drept cauză a colangitei acute au fost: coledocolitiază (429(66,5%) cazuri), papilo-oddite stenoizante (27(4,2%) cazuri), stricturile benigne a cailor biliare magistrale (77(2%)cazuri), cancerul cefalopancreatic (91(14%)cazuri), colanciocarcinomul căilor

biliare(21(3,2%)cazuri). În 310(48,06%) cazuri colangita a avut o evoluție clinică manifestată prin dureri, febră, care au cedat la tratamentul medicamentos și a fost atestată ca forma ușoară. În alte 268(41,6%) de cazuri tabloul clinic a fost manifest, necesitând terapie intensivă și o intervenție pentru decompresie a arborelui biliar în primele 24 de ore. Acest grup clinic a fost atestat ca colangita de gravitate medie. Celelalte 67(10,34%) de cazuri au fost extrem de grave, internate primar în serviciul de terapie intensivă, cu tablou clinic de insuficiență poliorganică, stare septică. Ele au fost incluse în grupul colangitei grave conform gradației de la Tokyo 2006.

Am recurs la tratamentul etapizat al colangitei acute purulente folosind tehnicile mini-invazive ca un standard de aur, punând accentul pe cele endoscopice(630(95%) cazuri) și foarte rar pe cele percutan-transhepatice (15(2,33%) cazuri). În prima etapă a fost suficient de a atinge doar decompresia arborelui biliar și asanarea infecției biliare. Urmând în continuare peste 3-5 zile de a repeta ERCP și a face o tentativă endoscopică de decompresie definitivă a arborelui biliar sau de a consolida rezultatul decompresiv obținut anterior. În cazurile extrem de grave ale grupului trei(67(10,34%)cazuri) am fost adepții la ERCP seriata în mai multe prize cu lavajurile locale prin stend și introducerea de antibiotic local, restabilirea un grad de decompresie adecvat. Pentru pacienții extrem de dificili (5 cazuri), unde sunt deja formate abcesele colangiogene suntem părtașii drenajului nazo-biliar, ce nea permis un control permanent al gradului de decompresie, facilitarea lavajurilor continui cu antiseptici și introducerea de antibiotici nemijlocit în CBP. Doar în 3 cazuri procedura a fost asistată și cu un drenaj percutan de abcese hepatice.

Metodele endoscopice au permis dezobstrucția definitivă a arborelui biliar în 470(73%) din cazuri. În celelalte 150 de cazuri au permis doar o stentare (drenare nazo-biliară) pentru asanarea colangitei purulente și cuparea sindromului icteric. Acești pacienți au beneficiat diferite intervenții chirurgicale în etapa a doua, pentru o restabilire adecvată a fluxului biliar în intestin.

Mortalitatea a fost la nivel de 32(5%) dintre cazuri, dominant au fost din grupul III și motivate de insuficiența poliorganică, pe un fundal de vârstă înaintată și tare concomitente majore.

Concluzii

Colangita acută purulentă și sepsisul biliar reprezintă manifestări diferite ale procesului de infecție bacteriană severă, care are manifestări locale (biliare) și sistemice. Până în prezent, există multe întrebări adresate patogeniei, diagnosticului, tratamentului și prevenției, ce urmează a fi rezolvate. Colangita acută necesită un studiu aprofundat pluridisciplinar, bazat pe ajunsurile științei medicale contemporane. Este importantă aprecierea la justa valoare a gradului de gravitate a colangitei acute, ce permite adoptarea a unui management corect pentru fiecare caz clinic, iar aplicarea tacticii tratamentului etapizat ne va permite obținerea unor rezultate fiabile în această patologie severă. Trebuie de menționat, că direcția principală în tratamentul angiolitei acute purulente este decompresia în regim de urgență a arborelui biliar, folosind tot arsenalul tehnicilor endoscopice și percutane.

Literatura

- Atsushi Tanaka, Tadairo Takada, Yoshifumi Kawarada. Antimicrobial therapy for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:59–87
- Hotineanu V. Actualități în diagnosticul și tratamentul angiolitei. În *Chirurgie (curs selectiv)*. Chișinău, Tipografia Medicina, 2008 pp.476-490
- Keita Wada, Tadairo Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Fumihiko Miura. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:52–58
- Masato Nagino, Tadairo Takada, Yoshifumi Kawarada, etc. Methods and timing of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:68–77
- Miho Sekimoto, Tadairo Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Masahiro Yoshida. Need for criteria for the diagnosis and severity assessment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:11–14
- Tadairo Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Masahiro Yoshida, Toshihiko Mayumi. Background: Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:1–10

14. Toshio Tsuyuguchi, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura. Techniques of biliary drainage for acute cholangitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:35–45
 15. Yasutoshi Kimura, Tadahiro Takada, Yoshifumi Kawarada, Yuji Nimura, Koichi Hirata. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* (2007) 14:15–26
 16. Ахаладзе Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения. *Consilium medicum*. Том 05/N 4/2003
 17. Ахаладзе Г.Г. Морфологические и микроциркуляторные изменения печени при механической желтухе и холангите / Г.Г. Ахаладзе // XVI Международный конгресс хирургов гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии»: тезисы докладов. — Екатеринбург, 2009. — С. 108.
 18. Багненко С.Ф. Микробиологическая характеристика желчи и крови пациентов с острым холангитом, билиарным сепсисом и тяжелым билиарным сепсисом / С.Ф. Багненко, С.А. Шляпников, А.Ю. Корольков // *Инфекции в хирургии*. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 3941.
 19. Багненко С.Ф., Шляпников С.А., Корольков А.Ю. Современные подходы к этиологии, патогенезу и лечению холангита и билиарного сепсиса. *Бюллетень сибирской медицины*, №3, 2007. стр. 27-32.
 20. Гнойный холангит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе, А.Е. Котовский [и др.] // XVI Международный конгресс хирургов гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». — Екатеринбург, 2009. — С. 115.
 21. Гостищев В.К., Воротынцев А.С., Кириллин А.В., Меграбян Р.А. Выбор дифференцированной тактики лечения больных острым холециститом, осложнённым гнойным холангитом. *Русский медицинский журнал*. № 25, 2005. Стр. 1642-1646.
 22. Гребенюк В.В. Диагностика, прогнозирование и тактика хирургического лечения билиарного сепсиса: Автореф. дис. . . . дра мед. наук: 14.01.17 / В.В. Гребенюк. — СПб., 2010. — 30 с.
 23. Хацко В.В., Шаталов А.Д., Войтюк В.Н., Фоминов В.М., Матвиенко В.А. Острый холангит и билиарный сепсис (научный обзор). *Украинский журнал хирургии*, №2(21), 2013. стр. 152-157.
-