

УДК 616.361–002.1

Патогенетические аспекты острого холангита

В.Б. Борисенко¹, С.Г. Белов¹, И.В. Сорокина², Н.И. Горголь²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков, Украина

²Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Проведено экспериментальное исследование на 36 половозрелых крысах линии Вистар, направленное на изучение особенностей патогенеза острого холангита. По результатам комплексного динамического патоморфологического исследования холедоха с использованием стандартных морфологических, морфометрических, а также иммуногистохимических методик впервые установлено, что помимо действия двух известных факторов патогенеза острого холангита в виде холестаза и инфекции для его возникновения необходимо наличие третьего фактора в виде повреждения слизистой оболочки желчных протоков. Выраженность морфологических изменений общего желчного протока у животных с моделью острого холангита зависит от состояния эпителия его слизистой оболочки. В наблюдениях, где сохранялась целостность эпителиального покрова его слизистой оболочки, воспалительные изменения в холедохе носили слабо выраженный или умеренный характер, что подтверждает факт достаточной устойчивости эпителия желчных путей к инфекции даже при наличии холестаза и бактериохолии. В случаях, где происходила дезэпителизация слизистой оболочки холедоха вследствие расширения очаговых зон его некрозов, отмечалось развитие тяжелого гнойно-деструктивного холангита и перихолангита. В морфогенезе повреждения эпителиальной выстилки холедоха установлена существенная роль снижения адгезивных свойств эпителиоцитов, а также дефицита коллагена IV типа в составе эпителиальных базальных мембран.

Ключевые слова: острый холангит; холедох; патоморфологические изменения; патогенез

Pathogenic aspects of acute cholangitis

V. Borisenko¹, S. Belov¹, I. Sorokina², N. Gorgol²

¹Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Kharkov, Ukraine

²Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

The research is aimed at the study of dynamic pathomorphological changes of choledoch and acute cholangitis development factors determined during the experiment. 36 rats of Wistar line were under trial. The main group consisted of 30 animals undergoing the open laparotomy, choledoch ligation and puncture modeling of acute cholangitis by *E. coli* culture in 1×10^8 CFU/ml concentration under general anesthesia. 6 healthy rats were included in the control group. Samples of general biliary duct under autopsy for pathomorphological study were taken on the 3rd, 7th, 14th, 21st and 30th day. In panoramic samples colored by hematoxylin and eosin the degree of dystrophic, necrobiotic, hemodynamic, inflammatory and atrophic manifestations' changes were studied. Average depth of choledoch wall and height of its epithelial lining were morphometrically estimated. Collagen of the IV type as well as expressing receptors to CD34 were defined with the help of monoclonal antibodies in choledoch epithelial cells of basal membranes and choledoch vessels endotheliocytes. In choledoch, enhancement of edema and inflammatory infiltration by lymphoplasmocytic elements with the admixture of neutrofiles with granulation tissue was detected from the 3rd up to the 30th day of the experiment. From the 14th day formation of bile clots of blood was detected in choledoch clearance, part of which was locked to its de-epitheliolized internal surface. According to morphometrical study data, choledoch wall depth increased from $261.1 \pm 3.13 \mu\text{m}$ on the 3rd day to $572.5 \pm 3.42 \mu\text{m}$ on the 30th day of the experiment. Mucosa membrane has lost its folding on the 14th day, epitheliocytes flattening was replaced by their destruction with fragments rejection into the duct lumen by the 30th day of the experiment. The epithelium height index decreased from $14.8 \pm 0.09 \mu\text{m}$ on the 3rd day to $11.7 \pm 0.15 \mu\text{m}$ on the 30 day of the experiment. Collagen of the IV type fluorescence intensity of vessel basal membranes from the 3rd day closely matched the control, its enhancement was detected by the 30th day. Choledoch epitheliocytes fluorescence, expressing the receptors to CD34 reliably decreased by the 30th day of the

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, Харьков, 61176, Украина

Kharkov Medical Academy of Post-Graduate Education, Korchagintsev Str. 58, Kharkov, 61176, Ukraine

Tel.: +38-097-486-59-35. E-mail: vabodoc@ukr.net

²Харьковский национальный медицинский университет, пр. Ленина, 4, Харьков, 61022, Украина

Kharkov National Medical University, Lenin Ave., 4, Kharkov, 61022, Ukraine

study. In its turn, content of collagen of the IV type, as well as vessels endothelium expression in preparations treated by PQA to CD34 reliably increased by the 30th day of the experiment. Thus, in pathogenesis of acute cholangitis apart from well-known factors such as cholestasis and infection the third factor was detected, in the way of biliary ducts mucosa membrane lesion. In morphogenesis of choledoch mucosa membrane lesion the decrease in role of epitheliocytes adhesive properties was stated as well as deficit of collagen of the IV type in the structure of epithelial basal membranes. During observations where epithelial covering consistency was preserved, inflammatory changes in choledoch were insignificant, which is proved by sufficient resistance of biliary ducts epithelium to infection in the presence of cholestasis and bacteriocholia, but in cases when mucosa membrane de-epitheliolization took place the development of severe purulent-destructive cholangitis and pericholangitis was detected.

Keywords: acute cholangitis; choledoch; pathomorphological changes; pathogenesis

Введение

Согласно современным представлениям острый холангит (ОХ) – это патологический процесс, который характеризуется воспалением желчных протоков и развивается на фоне предшествующих холестаза и бактериохоллии (Gal'perin, 2009; Dascenko, 2010; Wang et al., 2012; Ahaladze, 2013). При определенных условиях течение механической желтухи (МЖ) может осложниться развитием ОХ, который в ряде случаев может трансформироваться в билиарный сепсис (БС) (Korol'kov, 2009; Stolin et al., 2009; Mosler, 2011). Согласно наиболее распространенной точке зрения ОХ является локализованным патологическим процессом желчных протоков, а БС представляет собой системную воспалительную реакцию организма на расположенный в желчных протоках гнойный очаг (Ahaladze, 2009; Chacko, 2013).

Актуальность проблемы «механическая желтуха – острый холангит» определяется ростом числа заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны, которые сопровождаются МЖ, стабильно высоким процентом послеоперационных осложнений (24–54%), а также высокой летальностью, достигающей 60%, а в случаях развития билиарного септического шока – 100% (Suda et al., 2009; Eliseev et al., 2010; Xu et al., 2012; Chacko, 2013).

Накопленный к настоящему времени определенный опыт экспериментальных и клинических исследований выделяет ряд основных факторов в развитии ОХ, однако ряд вопросов, касающихся особенностей развития этого осложнения МЖ, остаются неясными и требуют своего решения (Khan et al., 2010; Datsenko and Borisenko, 2013). Малоизученными остаются механизмы, определяющие сроки развития и степень выраженности ОХ у пациентов с МЖ различного генеза (Norwood et al., 2010; Kloek et al., 2010; Kucukav et al., 2010). Недостаточно изучены и трактуются противоречиво пути развития как портальной, так и системной бактериемии и эндотоксемии при нарастающем ОХ (Gal'perin et al., 2009; Fialkina et al., 2012). Спорным остается вопрос о роли энтерогенной бактериальной транслокации в развитии бактериохоллии. Полностью отсутствуют материалы комплексного изучения стадийности патоморфологических изменений желчных протоков, печени и других внутренних органов при прогрессирующем ОХ. Цель данного исследования – установить патоморфологические факторы развития острого холангита в эксперименте.

Материал и методы исследований

Исследование проведено на 36 крысах линии Вистар, массой 160–220 г в условиях вивария Харьковской ме-

дицинской академии последиplomного образования. Животные с соблюдением полового признака были распределены на две группы: основную – 30 животных и контрольную – 6 крыс. Животным основной группы в условиях общей анестезии (кетамин, 50 мг/кг) произведено моделирование ОХ путем перевязки холедоха и инфицирования его желчи суточной культурой *E. coli* (ГСК 240533) в концентрации 1×10^8 КОЕ/мл физиологического раствора. Из эксперимента крысы выводились на 3, 7, 14, 21, 30-е сутки путем введения летальной дозы анестетика (кетамин, 100 мг/кг). На аутопсии производили забор общего желчного протока для его патоморфологического исследования.

Манипуляции на животных проводили в соответствии с научно-практическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных и работы с ними (Kozhemyakin et al., 2002), а также согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986).

Изучение микропрепаратов и их микрофотографирование проводили на микроскопе Olympus BX-41. В обзорных препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, изучали степень выраженности дистрофических, некробиотических, гемодинамических, воспалительных и атрофических изменений. Морфометрически оценивали среднюю толщину стенки холедоха и высоту его эпителиальной выстилки.

Иммуногистохимические исследования проводили прямым методом Кунса по методике Brosman (1979). С помощью моноклональных антител (МКА) в эпителиоцитах базальных мембран холедоха и эндотелиоцитах сосудов холедоха определяли коллаген IV типа, а также клетки, экспрессирующие рецепторы к CD34 (Novocastra Laboratories Ltd.). Оптическую плотность иммунофлуоресценции (ОПИ) определяли по методу Г.И. Губиной-Вакулик и соавторов (Gubina-Vakulyk et al., 2009) с помощью микроскопа Axioskor 40 и программного обеспечения Biostat (McGraw Hill, Version 5.7.4.0, 2009).

Для статистической обработки результатов использованы методы вариационной статистики (для расчета выборочных средних \bar{x} и среднеквадратического отклонения SD), параметрический критерий Стьюдента, методы анализа альтернативных признаков (для оценки достоверности различий в частоте встречаемости признаков). Материал в таблицах и тексте указан в виде $\bar{x} \pm SD$.

Результаты и их обсуждение

При патоморфологическом исследовании на 3-и сутки эксперимента в просвете холедоха определяется гнойный экссудат, его стенка умеренно утолщена за счет отека и воспалительной инфильтрации лимфоплазмодитарными

элементами с примесью нейтрофилов. По данным морфометрического исследования, толщина стенки холедоха составляет $261,1 \pm 7,7$ мкм (табл. 1). Слизистая оболочка (СО) утолщена, сохраняет складчатость, эпителий с признаками дистрофии и очагами десквамации с наложениями в участках десквамации нитей фибрина и нейтрофильных гранулоцитов. Субэпителиальные базальные мембраны (БМ) содержат коллаген IV типа, при этом интенсивность его свечения существенно не отличается от контроля, равно как и интенсивность свечения эпителиоци-

тов, экспрессирующих рецепторы к CD34 (табл. 2). Высота эпителия составляет $14,8 \pm 0,2$ мкм, что достоверно меньше ($P < 0,001$) показателя группы сравнения (табл. 1). В микрососудах холедоха наблюдаются явления стаза и сладжа. В составе сосудистых БМ выявляется более слабое по сравнению с контролем свечение коллагена IV типа, что проявляется достоверным снижением показателя ОПИ. ОПИ эндотелиальной выстилки сосудов в препаратах, обработанных МКА к CD34, по сравнению с контролем выявляет тенденцию к уменьшению (табл. 2).

Таблица 1

Морфометрические показатели некоторых структурных элементов холедоха

Показатель	Контрольная группа, n = 6	Основная группа				
		3-и сутки, n = 6	7-е сутки, n = 6	14-е сутки, n = 6	21-е сутки, n = 6	30-е сутки, n = 6
Толщина стенки холедоха, мкм	$255,5 \pm 3,5$	$261,1 \pm 7,7^1$	$357,1 \pm 5,8^1$	$368,8 \pm 6,1^1$	$380,0 \pm 6,4^1$	$572,5 \pm 8,4^1$
Толщина эпителия СО холедоха, мкм	$15,5 \pm 0,3$	$14,8 \pm 0,2^2$	$13,0 \pm 0,5^2$	$13,3 \pm 0,5^2$	$16,7 \pm 0,4^2$	$11,7 \pm 0,4^2$

Примечание: ^{1, 2} – различия с контролем достоверны, $P < 0,001$.

Таблица 2

Показатели оптической плотности иммунофлуоресценции некоторых структурных элементов холедоха

Группа	Контрольная группа, n = 6	Основная группа				
		3-и сутки, n = 6	7-е сутки, n = 6	14-е сутки, n = 6	21-е сутки, n = 6	30-е сутки, n = 6
ОПИ коллагена IV типа в составе эпителиальных БМ холедоха	$0,654 \pm 0,003$	$0,652 \pm 0,020$	$0,648 \pm 0,003^1$	$0,632 \pm 0,010^1$	$0,521 \pm 0,005^1$	$0,504 \pm 0,010^1$
ОПИ коллагена IV типа в составе сосудистых БМ холедоха	$0,489 \pm 0,005$	$0,474 \pm 0,005^2$	$0,482 \pm 0,007^2$	$0,491 \pm 0,003$	$0,532 \pm 0,010^2$	$0,564 \pm 0,005^2$
ОПИ эпителиоцитов холедоха, экспрессирующих рецепторы к CD34	$0,374 \pm 0,007$	$0,375 \pm 0,005$	$0,362 \pm 0,007^3$	$0,348 \pm 0,003^3$	$0,356 \pm 0,020^3$	$0,368 \pm 0,005^3$
ОПИ эндотелиоцитов сосудов холедоха, экспрессирующих рецепторы к CD34	$0,531 \pm 0,020$	$0,528 \pm 0,010$	$0,532 \pm 0,010$	$0,538 \pm 0,020$	$0,546 \pm 0,020^4$	$0,548 \pm 0,020^4$

Примечание: ^{1, 2, 3, 4} – различия с контролем достоверны, $P < 0,001$.

На 7-е сутки эксперимента стенка холедоха резко утолщена за счет выраженного отека и инфильтрации нейтрофилами (рис. 1). По данным морфометрического исследования ее толщина составляет $357,1 \pm 5,8$ мкм, что значительно ($P < 0,001$) превышает показатели группы сравнения и предыдущего срока эксперимента (табл. 1). СО утолщена, сохраняется складчатость, эпителиальная выстилка уплощена с очагами десквамации, наложениями на них нитей фибрина и нейтрофильных гранулоцитов. По данным морфометрического исследования, высота эпителия составляет $13,0 \pm 0,47$ мкм (табл. 1). Выпадение фибрина – показатель высокой проницаемости или даже наличия микроперфораций в БМ сосудистых стенок при воспалении, что делает возможным выход в экссудат фибриногена.

В субэпителиальных БМ снижается содержание коллагена IV типа, о чем свидетельствует достоверное уменьшение показателя интенсивности свечения этого коллагена по сравнению с контролем, при этом достоверно снижается и интенсивность свечения эпителиоцитов, экспрессирующих рецепторы к CD34, вследствие чего показатель ОПИ достоверно ниже контрольного (табл. 2). В сосудистых БМ содержание коллагена IV типа достоверно ниже контрольного, тогда как ОПИ эндотелия сосудов в препаратах, обработанных МКА к CD34, практически соответствует контролю (табл. 2).

На 14-е сутки эксперимента в утолщенной стенке холедоха определяются отек и нейтрофильная инфильтрация, а в просвете – формирование желчных тромбов. Часть из этих тромбов расположены свободно в просвете протока, другие фиксированы к его внутренней поверхности. В зонах фиксации желчных тромбов эпителиальный покров и СО протока в целом разрушены. По нашему мнению, выпадение фибрина на поверхности СО формирует своеобразную «матрицу», на которой возможно образование желчных тромбов. На всем остальном протяжении отмечается сглаженность складчатости СО и уплощение эпителиоцитов. По данным морфометрического исследования, толщина стенки холедоха составляет $368,8 \pm 6,1$ мкм, что достоверно ($P < 0,001$) превышает показатель группы сравнения (табл. 1). Высота эпителия, по данным морфометрического исследования, составляет $13,3 \pm 0,45$ мкм, что достоверно ($P < 0,001$) меньше показателя группы сравнения (табл. 1). БМ эпителия выявляют слабое неравномерное свечение в препаратах, обработанных МКА к коллагену IV типа. Вследствие вышеуказанного ОПИ этого коллагена по сравнению с контролем достоверно снижена (табл. 2), равно как и ОПИ эпителиоцитов, экспрессирующих рецепторы к CD34 (рис. 2, табл. 2).

В микрососудах стенки холедоха, кроме распространенного тромбоза, отмечаются воспалительные измене-

ния с развитием эндо- и периваскулитов. В БМ сосудов содержание коллагена IV типа несколько превышает контрольный показатель, а ОПИ эндотелия сосудов в препаратах, обработанных МКА к CD34, выявляет тенденцию к повышению по сравнению с контролем (табл. 2).

На 21-е сутки эксперимента стенка холедоха по сравнению с предыдущим сроком еще более значительно утолщена, отечна, в субэпителиальных отделах диффузно инфильтрирована нейтрофилами. По данным морфометрического исследования, толщина стенки хо-

ледоха составляет $380,0 \pm 6,4$ мкм (табл. 1). В просвете холедоха обнаруживаются желчные тромбы, расположенные свободно и фиксированные к дезэпителизированной внутренней поверхности. Повреждение СО характеризуется уплощением и дистрофией эпителия, очаговой деструкцией, а также разрушением его собственной пластинки. Местами отмечается сглаживание складчатости СО. В участках сохранной эпителиальной выстилки высота эпителия, по данным морфометрического исследования, составляет $16,7 \pm 0,4$ мкм (табл. 1).

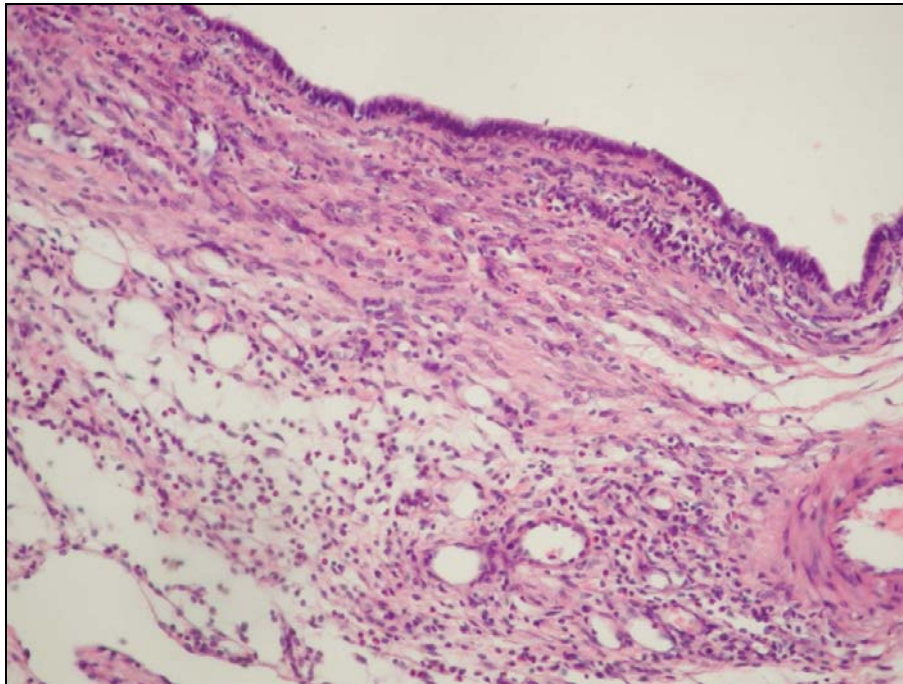


Рис. 1. Гистоструктура холедоха животного основной группы на 7-е сутки эксперимента: определяется утолщение стенки за счет выраженного отека и инфильтрации нейтрофилами; окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

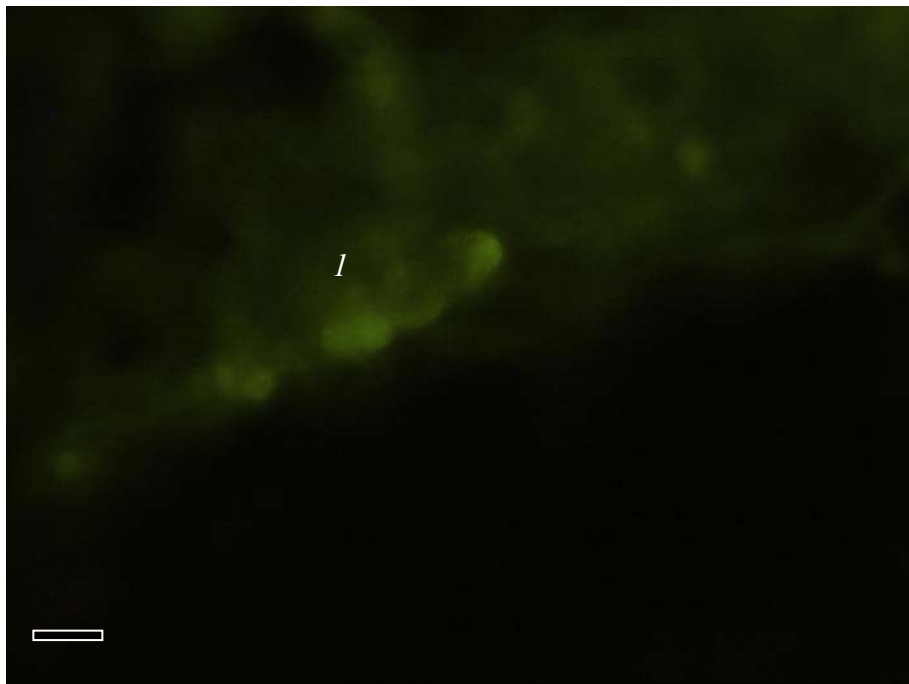


Рис. 2. Немногочисленные эпителиоциты холедоха, экспрессирующие рецепторы к CD34 (1) у животного основной группы на 14-е сутки эксперимента: прямой метод Кунса с МКА к CD34; размер прямоугольника соответствует 10 мкм

Содержание коллагена IV типа в БМ эпителия резко снижено, о чем свидетельствует достоверное снижение по сравнению с контролем показателя ОПИ этого коллагена. При этом достоверно снижается и интенсивность свечения эпителиоцитов, экспрессирующих рецепторы к CD34 (табл. 2).

В БМ сосудов содержание коллагена IV типа достоверно превышает контрольный показатель, равно как и ОПИ эндотелия сосудов в препаратах, обработанных МКА к CD34 (табл. 2). В микрососудах стенки холедоха обнаруживается картина пролиферативного эндотромбоваскулита.

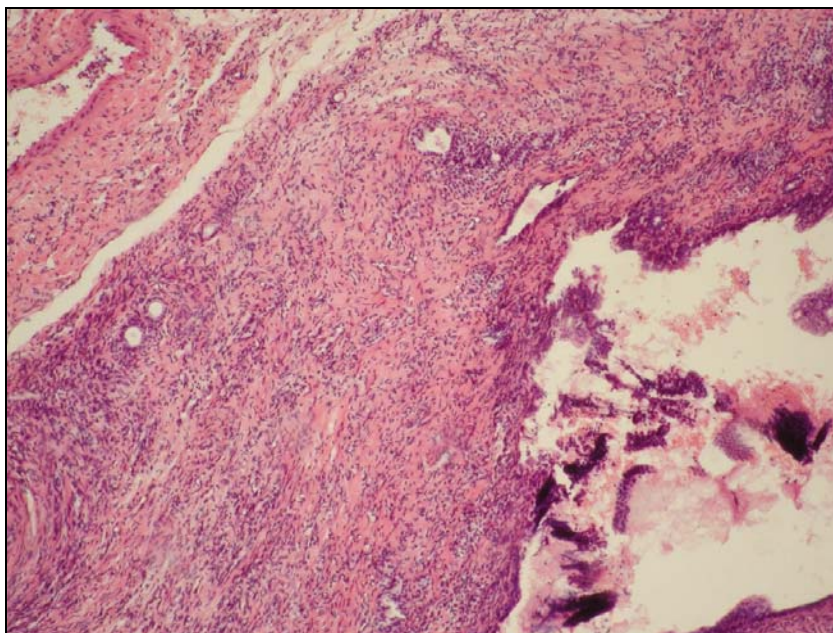


Рис. 3. Гистоструктура холедоха животного основной группы на 30-е сутки эксперимента: его стенка утолщена, отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофилами, СО с глубоким некрозом; окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

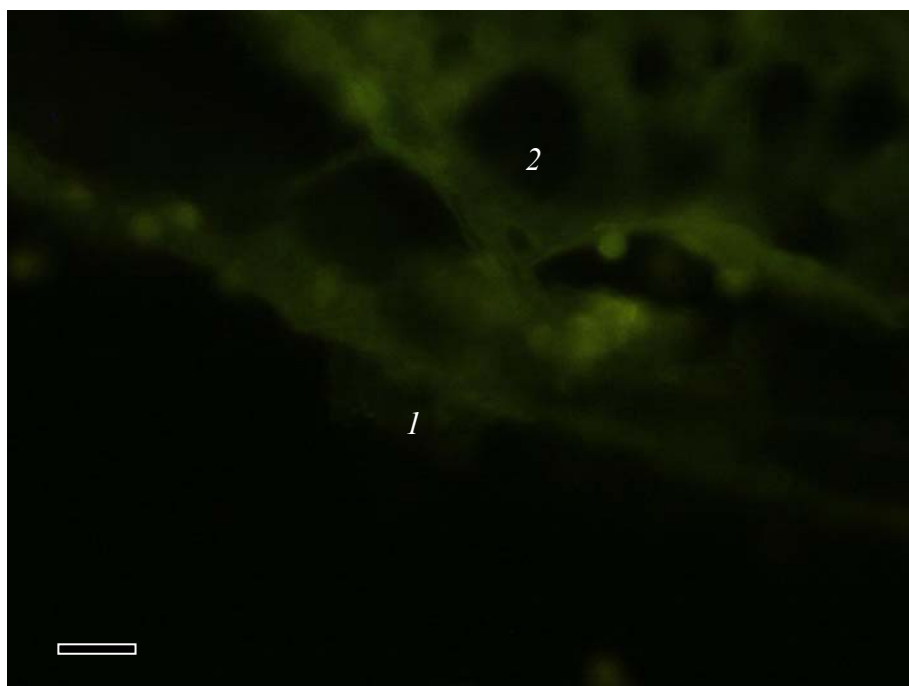


Рис. 4. Слабое свечение коллагена IV типа в эпителиальной БМ холедоха (1) и яркое его свечение в сосудах холедоха (2): прямой метод Кунса с МКА к коллагену IV типа; размер прямоугольника соответствует 10 мкм

На 30-е сутки эксперимента стенка холедоха утолщена, отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофилами. В просвете холедоха обнаруживаются желчные тромбы СО со сглаженной складчатостью, эпителиальный покров уплощен, отмечается очаговая его деструкция с отторжением фрагментов эпителия в просвет про-

тока, а также поверхностные и глубокие некрозы (рис. 3). В микрососудах стенки холедоха картина пролиферативного эндотромбоваскулита. По данным морфометрического исследования, толщина стенки холедоха достигает максимального значения в данной экспериментальной группе и составляет $572,5 \pm 8,4$ мкм

(табл. 1). Такое значительное утолщение связано как с отеком и воспалительной инфильтрацией, так и с образованием грануляционной ткани в стенке холедоха. Высота эпителия холедоха в участках сохраненной эпителиальной выстилки составляет $11,7 \pm 0,37$ мкм и является наименьшим показателем в данной экспериментальной группе (табл. 1). БМ эпителия обеднены коллагеном IV типа (рис. 4), о чем свидетельствует резкое и достоверное снижение по сравнению с контролем показателя ОПИ этого коллагена (табл. 3). Достоверно снижается ОПИ эпителиоцитов, экспрессирующих рецепторы к CD34 (табл. 2). В БМ сосудов эти показатели продолжают увеличиваться (табл. 2).

Полученные нами результаты динамических патоморфологических исследований холедоха позволяют с новой позиции уточнить механизм развития острого холангита. Помимо ранее известного пути развития портальной бактериемии и эндотоксемии вследствие холангионозного рефлюкса, а также разрыва печеночных балок при нарастающем холестаза выявлен новый механизм, протекающий при непосредственном функциональном и органическом нарушении структурных компонентов холедоха. Впервые установлено, что при сохранении целостности эпителиального покрова СО холедоха, воспалительные изменения в нём носили слабо выраженный или умеренный характер, что подтверждает факт достаточной устойчивости эпителия желчных путей к инфекции даже при наличии холестаза и бактериохилии. В случаях, где происходила дезэпителизация СО холедоха вследствие «расширения» очаговых зон его некрозов, отмечалось усиление воспалительного процесса с признаками тяжелого гнойно-деструктивного холангита и перихолангита.

Представленные результаты исследования позволяют пересмотреть подходы к существующей лечебной тактике у пациентов с ОХ, особенно в случаях холедохолитиаза.

Выводы

Выраженность морфологических изменений общего желчного протока у животных с моделью острого холангита зависит от состояния эпителия его слизистой оболочки. В морфогенезе повреждения эпителиальной выстилки холедоха установлена существенная роль снижения адгезивных свойств эпителиоцитов, а также дефицита коллагена IV типа в составе эпителиальных БМ. Полученные результаты позволяют утверждать, что в патогенезе острого гнойного холангита помимо таких известных факторов как холестаз и инфекция не менее существенным третьим фактором развития является повреждение СО желчных протоков.

Библиографические ссылки

Ahaladze, G.G., 2013. Holedoholitiiaz. Holangit i biliarnyj sepsis: Gde granica? [Choledocholithiasis. Cholangitis and biliary sepsis: Where is the line?] *Annaly Hirurgicheskoy Gepatologii* 18(1), 54–58 (in Russian).
 Ahaladze, G.G., 2009. Patogeneticheskie aspekty gnojnogo holangita, pochemu net sistemnoj vospalitel'noj reakcii pri

mehaničeskoj zheltuhe? [Pathogenetic aspects of suppurative cholangitis. Why not systemic inflammatory response with obstructive jaundice?] *Annaly Hirurgicheskoy Gepatologii* 14(2), 9–15 (in Russian).
 Chacko, V.V., Shatalov, A.D., Vojtkuk, V.N., Fominov, C.M., Matvienko, V.A., 2013. Ostryj holangit i biliarnyj sepsis [Acute cholangitis and biliary sepsis]. *Ukrainskij Zhurnal Hirurgii* 2, 152–157 (in Russian).
 Dacenko, B.M., 2010. Obturacionnaja zheltuha: Patogeneticheskaja osnova razvitija gnojnogo holangita i biliarnogo sepsisa [Obstructive jaundice: Pathogenetic basis for the development of suppurative cholangitis and biliary sepsis]. *Annaly Vinnyckogo Nacional'nogo Medychnogo Universytentu* 14(1), 15–19 (in Russian).
 Dacenko, B.M., Borisenko, V.B., 2013. Mehanicheskaja zheltuha, ostryj holangit, biliarnyj sepsis: Ih patogeneticheskaja vzaimosvjaz' i principy differencial'noj diagnostiki [Jaundice, acute cholangitis, biliary sepsis: Their pathogenetic relationship and principles of differential diagnosis]. *Novosti Hirurgii* 5, 31–39 (in Russian).
 Eliseev, S.M., Kornilov, N.G., Chikotilov, S.P., Gumerov, R.R., 2010. Obosnovanie hirurgicheskoy taktiki pri mehaničeskoj zheltuhe [Justification of surgical tactics in obstructive jaundice]. *Bjul. VSNC SO RAMN* 5(75), 233–239 (in Russian).
 Fialkina, S.V., Bekbauov, S.A., Maznitsa, D.A., 2012. Intestine microbiocenosis in mechanical jaundice caused by obturation of biliary ducts. *Zh. Mikrobiol. (Moscow)* 3, P. 61–64.
 Gal'perin, E.I., Ahaladze, G.G., Kotovskij, K.G., Glebov, A.J., Chevokin, O.N., Momunova, O.N., 2009. Patogenez i lečenie ostrogo gnojnogo holangita [Pathogenesis and treatment of acute suppurative cholangitis]. *Annaly Hirurgicheskoy Gepatologii* 14(4), 13–21 (in Russian).
 Gubina-Vakulyk, I.G., Sorokina, I.V., Markovs'kyi, V.D., 2009. Sposib kil'kisnogo vyznachennja vmistu antygeny v biologichnyh tkanynah [The method of quantitative determination of antigen content in biological tissues]. Patent 46489 Ukraine, G 01N 33/00. Nu200906730; zajavl. 26.06.09; opubl. 25.12.09. *Bjul. N 4.* (in Ukrainian).
 Horwood, J., Akbar, F., Davis, K., Morgan, R., 2010. Prospective evaluation of a selective approach to cholangiography for suspected common bile duct stones. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 92(3), 206–210.
 Khan, A.B., Khan, A.B., Salati, S.A., Bhat, N.A., Parihar, B.K., 2010. Association between intraoperative bactibilia and postoperative septic complications in biliary tract. *Surg. East Centr. African. J. Surg.* 15(2), 113–121.
 Kloek, J.J., van der Gaag, N.A., Aziz, Y., Rauws, E.A., van Delden, O.M., Lameris, J.S., Busch, O.R., Gouma, D.J., van Gulik, T.M., 2010. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastrointest. Surg.* 14(1), 119–125.
 Koroľkov, A.J., 2009. Holangit i biliarnyj sepsis: Problema i puti reshenija [Cholangitis and biliary sepsis: Problems and solutions]. *Vestn. Hirurgii im. I.I. Grekova* 187(3), 17–20 (in Russian).
 Kozhemyakin, Y.M., Khromov, A.S., Filonenko, M.A., Saifutdinova, G.A., 2002. *Metodyčni rekomendacii' po utrymannju laboratornyh tvaryn ta roboti z nymy* [Guidelines for the maintenance of laboratory animals and working with them]. Avicena, Kyiv (in Ukrainian).
 Kucukav, F., Okten, R.S., Cumhur, T., 2011. Percutaneous biliary intervention for primary sclerosing cholangitis in a patient with situs inversus totalis. *Turk. J. Gastroenterol.* 22(6), 636–640.
 Mosler, P., 2011. Management of acute cholangitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 7(2), 121–123.
 Stolin, A.V., Prudkov, M.I., Nishnevich, E.V., 2009. The choice of treatment in patients with suppurative cholangitis. The

- Annals of the Russian Academy of Medical Sciences 3, 126–129.
- Suda, K., Ohtsuka, M., Ambiru, S., Kimura, F., Shimizu, H., Yoshidome, H., Miyazaki, M., 2009. Risk factors of liver dysfunction after extended hepatic resection in biliary tract malignancies. *Am. J. Surg.* 197, 752–758.
- Wang, Q., Gurusamy, K.S., Lin, H., Xie, X., Wang Wang, C., 2012. Pre-operative biliary drainage for obstructive jaundice. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, 9.
- Xu, E.J., Zheng, R.Q., Su, Z.Z., Li, K., Ren, J., Guo, H.Y., 2012. Intra-biliary contrast-enhanced ultrasound for evaluating biliary obstruction during percutaneous transhepatic biliary drainage: A preliminary study. *Eur. J. Radiol.* 81(12), 3846–3850.

Надійшла до редколегії 11.10.2014