

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

ТКАЧУК ОЛЕГ ЛЮБОМИРОВИЧ

УДК 616.36-008.5-089+616.36

**ПРОФІЛАКТИКА ТА КОРЕКЦІЯ ПОСТДЕКОМПРЕСІЙНИХ ДИСФУНКЦІЙ
ПЕЧІНКИ У КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА
ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ**

14.01.03 – хірургія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук**

Тернопіль – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий консультант: Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Шевчук Михайло Григорович**, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри госпітальної хірургії.

Офіційні опоненти:

Академік АМН України, доктор медичних наук, професор **Павловський Михайло Петрович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри факультетської хірургії;

Лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор **Ничитайло Михайло Юхимович**, Інститут хірургії та трансплантології АМН України, завідувач відділу лапароскопічної хірургії та холелітіазу;

Доктор медичних наук, професор **Семенюк Юрій Степанович**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти.

Провідна установа: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика МОЗ України, кафедра хірургії та проктології.

Захист відбудеться 26 жовтня 2006 року о 12.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м.Тернопіль, вул.. Січових Стрільців,8).

Автореферат розісланий 14 вересня 2006 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Бондар Я.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Сучасний етап розвитку хірургії жовчних шляхів характеризується значним прогресом технологічного рівня операційних втручань і становленням оптимальних стандартизованих алгоритмів хірургічної тактики. Розвиток малоінвазивних хірургічних технологій суттєво вплинув на хірургічну стратегію при патології жовчних шляхів (В.Ф.Саенко і соавт., 1996; М.Е.Ничитайло і соавт., 2005). Однак прогрес біліарної хірургії ще не привів до повного розуміння патогенезу розладів та патологічних станів в організмі, пов'язаних з порушенням відтоку жовчі. Залишається проблематичним вибір діагностичної та хірургічної тактики у лікуванні хворих з тривалими та ускладненими обтураційними жовтяницями, яких супроводжують високі показники ускладнень та летальності (М.П.Захараш і співавт., 2002; Л.Я.Ковальчук і співавт., 2004). Контраверсійними є підходи до лікування гнійно-септичних ускладнень жовчнокам'яної хвороби (М.П.Павловський і співавт., 2001). Актуальним залишається завдання відновлення функціонального стану печінки після тривалого блоку відтоку жовчі (В.И.Мамчич і соавт., 2000). Недостатньо опрацьовані питання прогнозування наслідків лікування хворих на обтураційну жовтяницю (А.И.Денисенко, 1989; І.Я. Дзюбановський і співавт., 2001).

У більшості хворих обтураційна жовтяниця виникає внаслідок холедохолітіазу та пухлин біліарно-панкреатичної зони. До 25% хворих на холедохолітіаз та більше половини хворих із жовтяницями пухлинної етіології отримують хірургічну допомогу у терміни понад два тижні від появи жовтяниці (Н.Н.Велигоцкий і соавт., 2001). Це пов'язано як з пізнім зверненням хворих за медичною допомогою, так і з складністю діагностики та передопераційної підготовки. Часто у хворих, стан яких до операції був відносно компенсованим, після операції виявляють клінічні ознаки наростаючої печінкової недостатності (В.В.Дяченко, 1996; Е.Г.Мачулин, 2000; Ю.В.Иванов, 2002; К. Nagumasi et al., 2002).

Причиною цього є не лише фактор операційної травми, але, головним чином, морфологічні та функціональні зміни, які виникають у печінці внаслідок біліарної декомпресії. Синдром біліарної декомпресії, або т. зв. „синдром швидкого скидання” до цього часу недостатньо вивчений. Клінічні спостереження та експериментальні дослідження не дають однозначного пояснення тих механізмів, що лежать у природі цього клінічного явища (Э.И.Гальперин, 1998; І.Я. Дзюбановський і співавт., 2005).

Аналіз наукових публікацій останніх років дозволяє виділити декілька теорій патогенезу синдрому біліарної декомпресії:

- теорія гідралічного пошкодження паренхіми печінки при різкій зміні рівня тиску жовчі, яка спричиняє механічну деструкцію структури печінкових балок і некроз частини гепатоцитів (В.І.Максимлюк, 1999);

- теорія “злипання” дрібних жовчних проток внаслідок декомпресії, що призводить до утворення недренованих залишкових порожнин, які підтримують холангіт у післяопераційному періоді;

- теорія ендогенної інтоксикації пояснює погіршення стану хворих викидом токсичних продуктів у кров внаслідок посилення мікроциркуляції у печінці, всмоктуванням токсичної жовчі у кишечнику та активацією системної запальної відповіді (Н. Nakano, et al., 2000) ;

- теорія перевантаження печінки внаслідок кишково-печінкової рециркуляції токсичного пулу жовчних кислот, який становить більшу частину застійної жовчі при обтураційній жовтяниці (Р.А.Denney et al., 2005)

Ряд досліджень розглядають ішемію печінкової паренхіми, як фактор патогенезу обтураційної жовтяниці (Г.К.Мироджов и соавт., 1991; Э.И.Гальперин, 1992; В.В.Сигантьев, 1996; В.Б.Шнейвайс и соавт., 1996; D.Karavias et al., 2002). Проте, лише окремі дослідники пов'язують біліарну декомпресію з розладами печінкової гемодинаміки та печінковими дисфункціями у ранньому післяопераційному періоді (К.Yamazoe et al., 1997; Н.Yoshidome et al., 2000).

Було б природнім пов'язати клінічні явища постдекомпресійної гепатодепресії та гемодинамічні розлади і розглядати холестази і наступну декомпресію жовчних проток як ішемічно-реперфузійний синдром з пошкодженням печінки внаслідок оксидантного стресу, активації перекисного окислення ліпідів з подальшим розвитком гепатоцелюлярної недостатності. Такий патогенетичний підхід дає змогу виробити відповідні засоби профілактики синдрому біліарної декомпресії і удосконалити хірургічну тактику при обтураційній жовтяниці, особливо у хворих з тривалим підпечінковим холестазом.

До цього часу немає єдиного алгоритму діагностичної, лікувальної та хірургічної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю, ускладнену печінковою недостатністю. Для профілактики гострої печінкової недостатності у хворих з тривалим обструктивним холестазом застосовують різні комбінації та послідовність лікувальних заходів:

- втручання двома етапами, яке полягає у попередній пункційній декомпресії жовчних проток з подальшою реконструктивною або дренажною операцією (А.С.Ермолов и соавт., 1994; А.Г.Шульгай, 1996) ;

- малоінвазивні ендоскопічні втручання: папілотомія, супрапапілярна холедоходуоденостомія, біліарне стентування (П.В.Огородник, 2002; М.П.Павловський та співавт., 2005);

- лапароскопічна експлорація біліарного дерева, екстракція конкрементів та стентування жовчних проток як альтернатива до традиційної відкритої ревізії та санації жовчних проток (М.Е.Ничитайло и соавт., 2002) ;

- застосування дозованого біліарного дренивання у післяопераційному періоді (С.А.Капранов, 1993) ;

- корекція печінкового кровоплину у напрямі часткового обмеження припливу портальної крові на певній стадії декомпресійного періоду (Р.Й.Вайда та співавт., 1999; К. Yamazoe et al., 1997) ;

- медикаментна гепатопротекторна терапія у перед- та післяопераційному періоді (Н.П.Скакун и соавт., 1995; В.И.Мамчич и соавт., 2000).

Проведений аналіз різних аспектів патогенезу обтураційної жовтяниці та її ускладнень вказує на необхідність створення нової тактичної схеми з мінімальною хірургічною інтервенцією і раціональними гепатопротекторними заходами, обґрунтованим прогнозуванням перебігу захворювання, визначенням схеми передопераційної підготовки і методів хірургічної корекції біліарної патології, внутрішньопортальною інфузією гепатопротекторів, корекцією кровопостачання печінки та засобами адекватного післяопераційного медикаментозного лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної наукової роботи кафедри госпітальної хірургії Івано–Франківського державного медичного університету: “Клініко-функціональна характеристика стану печінки після хірургічної корекції закупорок жовчних проток та при гострому панкреатиті” (державна реєстрація №10104008341), яка виконується за період 2001-2006 рр., а дисертант є відповідальним виконавцем.

Мета дослідження. Покращити результати лікування хворих на обтураційні жовтяниці доброякісного та пухлинного генезу шляхом вибору оптимальних тактичних, хірургічних та медикаментних заходів запобігання розвитку постдекомпресійних печінкових дисфункцій.

Завдання дослідження.

1. Вивчити структуру та причини післяопераційних ускладнень, варіанти лікувальної тактики і наслідки лікування хворих з критичними стадіями обтураційної жовтяниці шляхом ретроспективного аналізу карт тематичних хворих хірургічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні за період від 1993 до 2002 року.

2. Визначити провідні фактори у патогенезі декомпресійного синдрому на основі зіставлення результатів біліарної манометрії з інтенсивністю системної запальної відповіді та функціональним станом печінки у хворих на критичну обтураційну жовтяницю перед та після біліарної декомпресії.

3. Визначити закономірності доплерометричних параметрів печінкового кровоплину при обструкційних захворюваннях жовчних проток та після їх хірургічної декомпресії.
4. Вивчити залежність печінкових дисфункцій та структурно-морфологічних змін паренхіми печінки від способу та швидкості біліарної декомпресії.
5. Скласти шкалу та опрацювати методику прогнозування наслідків лікування хворих на критичну обтураційну жовтяницю шляхом багатофакторного логістико-статистичного дослідження ретроспективного масиву клінічного матеріалу.
6. Розробити спосіб тимчасової артеріалізації портального кровоплину, визначити показання до його застосування та результати практичного використання.
7. Вивчити вплив малоінвазійних хірургічних втручань на динаміку біліарної декомпресії та показники якості життя хворих на обтураційну жовтяницю.
8. Скласти патогенетично обґрунтований алгоритм комплексного лікування хворих на критичну обтураційну жовтяницю.

Об'єкт дослідження: синдром обтураційної жовтяниці пухлинного та непухлинного генезу.

Предмет дослідження: діагностична та хірургічна тактика при обтураційній жовтяниці.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, ультразвукове дослідження – з метою верифікації діагнозу та встановлення ступеня тяжкості жовтяниці, спектральна доплерографія судин печінки – з метою визначення показників кровопостачання, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, інтраопераційна холангіографія, фістулохолангіографія – з метою вибору оптимальної хірургічної тактики, динамічна біліарна манометрія – з метою оцінки пружно-еластичних властивостей жовчних проток, електронна мікроскопія – з метою порівняльної оцінки морфологічних змін паренхіми печінки під впливом різних варіантів хірургічної тактики. Отримані результати досліджень підлягали статистичній обробці загальноприйнятими методами варіаційної статистики та регресійного аналізу.

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертаційна робота містить новий підхід до розв'язання наукової проблеми, що передбачає поліпшення результатів лікування хворих на обтураційну жовтяницю, спричинену обтурацією позапечінкових жовчних проток із застосуванням нових діагностичних та лікувальних технологій.

На основі аналізу результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження створено алгоритм обстеження хворих на обтураційну жовтяницю, який визначає обсяг їх перед- та інтраопераційного обстеження, вибір оптимальної хірургічної тактики і адекватного операційного втручання.

За результатами спектральної доплерографії судин печінки перед та після біліарної декомпресії з паралельним дослідженням функціональних печінкових тестів вперше доведено, що в умовах тривалого холестазу сповільнюється адаптація судинного русла печінки до швидкої декомпресії, що викликає перехід ішемії печінкової тканини у реперфузійний стан з подальшим виникненням постдекомпресійних печінкових дисфункцій.

Вперше запропоновано і обґрунтовано теорію патогенезу синдрому біліарної декомпресії, який розглядається як вияв ішемічно-реперфузійного оксидантного пошкодження паренхіми печінки. Визначено стадії адаптаційних змін циркуляційного русла печінки при тривалій обтураційній жовтяниці та критерії оцінки стану печінкового кровоплину за функціональними і доплерографічними параметрами. Вперше встановлено семіотику та діагностичні критерії синдрому біліарної декомпресії та описано дві його патогенетичні стадії – ішемічну та реперфузійну.

Вперше доведено доцільність застосування динамічної біліарної манометрії, як методу, який дозволяє оцінити еластично-пружні властивості та моторну активність жовчних шляхів (позитивне рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель).

Вперше запропоновано комплекс заходів профілактики постдекомпресійних ускладнень у хворих на обтураційну жовтяницю з тривалим та ускладненим перебігом. Опрацьовано покази та технологію дозованого дренивання позапечінкових жовчних шляхів (Патент України №36393 А від 16.04.2001). Обґрунтовано заходи для обмеження швидкої та високоградієнтної декомпресії у процесі виконання хірургічних жовчовивідних операцій. Вперше встановлено, що призначення хворим у післяопераційному періоді препарату берлітрон суттєво знижує прояви реперфузійно-оксидативного стресу та покращує динаміку нормалізації функціональних показників печінки.

Вперше в клінічних умовах застосовано метод артеріалізації портального кровопостачання печінки шляхом накладання тимчасового надчеревно-пупочного шунта, що дозволяє уникнути гіпоксичного ураження печінки у хворих на синдром біліарної декомпресії ішемічного типу (Патент України № 36394 А від 16.04.2001).

Вперше опрацьовано метод прогнозування наслідків операційного лікування хворих на довготривалі обтураційні жовтяниці на підставі мультифакторного логістичного аналізу клінічних та лабораторних показників ретроспективного дослідження.

Вперше досліджено вплив малоінвазійних способів відновлення відтоку жовчі на функціональний стан жовчних шляхів, судинного русла та паренхіми печінки. Встановлено, що на відміну від недозованої декомпресії жовчних проток при накладанні білідигестивних анастомозів, ендоскопічне біліарне стентування при обтураційній жовтяниці пухлинного

походження викликає значно менші прояви постдекомпресійних печінкових дисфункцій у ранньому післяопераційному періоді.

Малоінвазійні паліативні втручання при obturacійній жовтяниці пухлинного генезу у порівнянні з операціями формування білідигестивних анастомозів супроводжуються близькими показниками тривалості виживання хворих, однак мають істотно кращі параметри якості життя. Вперше доведено, що у хворих на obturacійну жовтяницю непухлинного генезу, які перенесли малоінвазійні способи жовчовиведення, рідше виникають явища синдрому біліарної декомпресії у порівнянні з традиційними відкритими методами хірургічних втручань.

Практичне значення одержаних результатів. Сформульовано і запропоновано до практичного використання алгоритм обстеження хворих на obturacійну жовтяницю, з використанням ультразвукової діагностики, холангіографії та динамічної біліарної манометрії, що дозволяє диференціювати органічну та функціональну патологію жовчних шляхів.

Застосування спектральної доплерографії та ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії з динамічною біліарною манометрією на ранніх етапах обстеження хворих на obturacійну жовтяницю дозволяє верифікувати діагноз та своєчасно почати оптимальне хірургічне лікування.

Застосування методу прогнозування наслідків операційного лікування довготривалих obturacійних жовтяниць за клінічними та біохімічними показниками дозволило індивідуалізувати вибір хірургічної тактики у хворих з високим ризиком летальних ускладнень. При прогнозованому низькому ризику летальних ускладнень рекомендується застосування хірургічних втручань одним етапом без проведення тривалої передопераційної підготовки. У хворих з високим ступенем ризику показані хірургічні втручання у два етапи з гепатопротекторною медикаментною підтримкою.

Застосування комплексу антиоксидантних та гепатопротекторних лікувальних середників для профілактики печінкової недостатності при синдромі біліарної декомпресії реперфузійного типу дозволяє знизити кількість ранніх післяопераційних ускладнень у хворих з критичними біліарними обструкціями пухлинного та непухлинного генезу.

Значне розширення показань до малоінвазійних способів біліарної декомпресії при obturacійній жовтяниці пухлинного та непухлинного генезу дозволило скоротити час непрацездатності хворих та забезпечити їх швидку функціональну та соціальну реабілітацію.

Впровадження діагностичної та лікувальної тактики, методів профілактики та лікування ускладнень у хворих на obturacійну жовтяницю дозволило загалом знизити післяопераційну летальність у три рази, зокрема, при критичних obturacійних жовтяницях калькульозного походження від 12 до 8 % та при жовтяницях пухлинного генезу - від 20 до 12 %. Частота післяопераційних ускладнень знизилася на 6%, тривалість лікування хворих у стаціонарі

скоротилася на 2,3 ліжкодня. Досягнуто покращання показників якості життя у віддаленому періоді.

Запропонований діагностичний алгоритм та методи мініінвазивних операційних втручань з приводу обтураційної жовтяниці впроваджені в хірургічну практику Івано-Франківської обласної клінічної лікарні та Тернопільської комунальної міської лікарні №2, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Основні положення дисертації використовують у лекційних курсах для студентів, інтернів-хірургів та лікарів передатестаційного циклу і тематичного удосконалення на кафедрі госпітальної хірургії Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно визначив напрям, мету і завдання роботи. Самостійно обрані методи дослідження, вивчено й теоретично узагальнено результати проведених досліджень, обґрунтовано висновки і практичні рекомендації. Автор особисто здійснив аналіз літератури, провів глибокий інформаційний пошук. Аналіз і систематизацію результатів ультразвукового, ендоскопічного та рентгенологічного клінічних та біохімічних досліджень проведено особисто здобувачем. Дисертант особисто або за його участю прооперував 318 хворих на обтураційну жовтяницю, залучених у дослідження.

Здобувач разом зі співробітниками Інституту хірургії і трансплантології АМН України а також співробітниками кафедри госпітальної хірургії Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України розробив способи динамічної біліарної манометрії, дозованого дренивання жовчних проток, артеріалізації портального кровоплину. Дисертанту належить ідея вказаних інновацій, їх практичне втілення та аналіз одержаних результатів. Пріоритетність зазначених способів діагностики та лікування хворих на обтураційну жовтяницю підтверджена патентами України.

Віддалені результати лікування хворих автор вивчив самостійно.

У наукових статтях, опублікованих у співавторстві, здобувачеві належить фактичний матеріал, його участь була визначальною і полягала у бібліографічному пошуку, проведенні клінічних, інструментальних досліджень, хірургічних втручань, статистичних досліджень, аналізу отриманих результатів, формулюванні висновків.

Ряд лабораторних досліджень проведено на кафедрах факультетської терапії та медичної хімії Івано-Франківського державного медичного університету, у лабораторії імуноферментного аналізу Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Морфологічні дослідження виконано у лабораторії електронної мікроскопії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця (м.Київ). Участь автора полягала у зборі проб для досліджень, їх первинній обробці та інтерпретації отриманих результатів. Автор висловлює вдячність керівникам та

співробітникам вказаних закладів та лабораторій за надану допомогу та сприяння у проведенні досліджень.

Апробація результатів дисертації. Дисертаційна робота оприлюднена на спільному засіданні хірургічних кафедр Івано-Франківського державного медичного університету 20 січня 2006 року. Основні матеріали та положення дисертації оприлюднені на: II конгресі хірургів України (Донецьк, 1998); науковій конференції „Актуальні проблеми панкреатогепатобіліарної та судинної хірургії (Київ, 1998); VII конгресі СФУЛТ (Ужгород, 1998); всеукраїнській науковій конференції хірургів „Проблеми імунології в хірургії” (Івано-Франківськ, 1999); VIII конгресі СФУЛТ (Львів-Трускавець, 2000); II Українському конгресі по мінімальній інвазивній та ендоскопічній хірургії (Київ, 2001); II конгресі гепатологів України (Київ, 2000); всеукраїнській конференції з міжнародною участю „Актуальні проблеми відновлювальної хірургії (Запоріжжя, 2001); XX з’їзді хірургів України (Тернопіль, 2002); науково-практичній конференції „Невирішені та спірні питання хірургії гепатопанкреатодуоденобіліарної зони” (Одеса, 2003); міжнародній конференції хірургів „Окремі питання ургентної хірургії” (Ужгород, 2003); першій всеукраїнській науковій конференції „Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії” (Львів, 2004); XXI з’їзді хірургів України (Запоріжжя, 2005); науково-практичній конференції „Актуальні питання клінічної хірургії” (Львів-Трускавець, 2005); засіданнях Івано-Франківського осередку Асоціації хірургів України (2002, 2004, 2005, 2006).

Публікації за темою дисертації. За темою дисертації опублікована 42 наукові праці, серед них 23 – у вигляді статей у фахових журналах, та наукових збірниках, рекомендованих ВАК України (14 з них – самостійно), 16 – у вигляді тез і доповідей у матеріалах вітчизняних і міжнародних з’їздів, конгресів, конференцій. Отримано 2 деклараційні патенти України, 1 позитивне рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 303 сторінках друкованого тексту (основний обсяг становить 253 сторінки), складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (всього 402 найменування). Текст ілюстрований 47-ма таблицями та 51-м рисунком.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дослідження ґрунтується на ретроспективному аналізі 466 карт стаціонарних хворих, які за 10 років (1993-2002 рр.) знаходилися на лікуванні у клініці з приводу обтураційної жовтяниці різної етіології, а також на клінічних спостереженнях, обстеженні та моніторингу лікувального процесу 318 хворих на обтураційні жовтяниці (ОЖ)

різної етіології і тривалості, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні та відділенні малоінвазивної хірургії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні впродовж 2001-2005 років. Для вивчення поширеності тривалих обтураційних жовтяниць, їх статевої та вікової структури, особливостей клінічної картини, алгоритмів загальноприйнятої діагностичної та лікувальної тактики, а також опрацювання методу прогнозування наслідків хірургічного лікування створено базу даних, до якої увійшли матеріали карт стаціонарного хворого.

Хірургічні втручання та інвазивні дослідження проводилися з дотриманням принципів біоетики. Комісією з питань біоетики Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України (протокол № 7/06 від 13.01.2006 р.) не виявлено порушень етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи.

Розподіл обстежених хворих проспективного етапу дослідження на групи за нозологіями поданий у таблиці 1. Серед обстежених хворих виділяли дві етіологічні групи: хворі на ОЖ доброякісного, та хворі на ОЖ пухлинного генезу.

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих за етіологією обтураційної жовтяниці

№	Нозологічна група (етіологія ОЖ)	Абсолютна кількість	Відносна кількість (%)
1	Холедохолітиаз	120	37,7
2	Доброякісні стенози та рубцеві стриктури жовчних шляхів	8	2,5
3	Гострий панкреатит	18	5,7
4	Хронічний панкреатит (та псевдокісти підшлункової залози)	15	4,7
Всього жовтяниць непухлинного генезу		161	49,0
5	Рак головки підшлункової залози	82	25,8
6	Рак позапечінкових жовчних шляхів	51	16,0
7	Рак печінки	8	2,5
8	Рак великого дуоденального сосочка	16	5,0
Всього жовтяниць пухлинного генезу		157	51,0
Разом хворих на обтураційну жовтяницю		318	100

Основними критеріями відбору хворих була тривалість ОЖ не менша 7 днів і рівень загального білірубіну сироватки крові більше 100 мкмоль/л. У 143 (46,4 %) з них констатовано

клінічні та субклінічні ознаки печінкової недостатності: енцефалопатію від легких психоемоційних розладів до прекоматозного стану. У інших хворих, за результатами лабораторних обстежень, функціональний стан печінки трактували як латентну печінкову недостатність.

При надходженні хворого у стаціонар проводили загально-клінічні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, аналіз крові на групу і резус-фактор, цукор, білірубін, сечовину та креатинін сироватки крові, АлАт та АсАт, коагулограма. До обов'язкових інструментальних обстежень належали УЗД печінки, жовчних проток та підшлункової залози, електрокардіографія, фіброгастроскопія. Додатково з дослідницькою метою призначали спеціальні біохімічні та імуноферментні дослідження: аналіз крові на ферменти печінки, металоферменти та мікроелементи, середньомолекулярні пептиди та цитокіни. Для цього проводили збір проб крові напередодні декомпресійного втручання, через 2-3, 24 год, 3 та 5-7 днів після хірургічної декомпресії жовчних проток. Серед спеціальних інструментальних досліджень проводили доплерографію печінкової артерії та ворітної вени у спектральному режимі перед і після операції, біліарну манометрію на першу, третю та п'яту добу після операції, інтраопераційну біопсію печінки.

Було сформовано дві контрольні групи. Перша з них включала здорових волонтерів. Друга контрольна група – 10 хворих, які перенесли лапаротомію з приводу небіліарних абдомінальних хірургічних захворювань. Крім збору проб крові в контрольних групах проводили доплерографічне обстеження для встановлення динаміки показників печінкового кровоплину у нормі і під впливом лапаротомій з інтактною гепато-біліарною зоною.

Для оцінки функціонального стану печінки проводили визначення білкового спектра сироватки крові, протромбінової активності за Квіком, дослідження концентрації азотистих речовин, пігментів та ферментів сироватки крові. До комплексу лабораторних обстежень включили визначення концентрації інтерлейкіну-1 (IL-1) та фактору некрозу пухлин (TNF- α).

Вивчення детоксикаційної функції печінки проводили шляхом дихального ^{13}C -метацетиновий тесту (В.Г.Передерій и соавт., 2000). Моніторування тиску у жовчних протоках здійснювали трьома методами: методом статичної манометрії за Малле Гі – Виноградим, методом графічної реєстрації коливань біліарного тиску та власним методом динамічної біліарної манометрії (ДБМ) який полягає у тому, що реєстрація манометричної кривої проводиться під час рівномірного введення ізотонічного розчину натрію хлориду у жовчні шляхи з заданою швидкістю. Метод ДБМ забезпечує підвищення точності діагностики, оскільки дозволяє оцінити зниження еластичності стінок жовчних проток, що спостерігали при холангіті.

Серед функціональних методів дослідження застосовували доплерометрію печінкового кровоплину. Застосовували також морфологічні дослідження пункційних біоптатів печінки, зокрема трансмісійну електронну мікроскопію.

Для аналізу віддалених наслідків лікування проводили визначення якості життя хворих, які перенесли хірургічні операції з приводу ОЖ, з допомогою опитувальника SF-36. Застосована анкета SF-36 містила 36 запитань, які відображають 9 концепцій (шкал) здоров'я: фізичну працездатність, соціальну активність, ступінь обмеження фізичної працездатності та соціальної активності, психічне здоров'я, енергійність та втомлюваність, біль, загальну оцінку здоров'я і його зміни протягом останнього року.

Статистичне обчислення результатів обстежень дослідної та контрольних груп хворих, варіаційний та кореляційний аналіз проводили шляхом створення електронної бази даних у програмі Microsoft Excel XP. Застосовували однофакторний дисперсійний аналіз з визначенням парного t-критерію Стьюдента. Прогностична модель результатів хірургічного лікування ускладнених обтураційних жовтяниць розроблена за допомогою багато-факторного кореляційно-регресійного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення. За період від 1993 до 2002 року в хірургічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні перебували на лікуванні з приводу ОЖ 466 хворих. Середній вік хворих становив $(59,1 \pm 13,3)$ року. Чоловіків було 153 (32,8 %), жінок – 313 (67,2 %). Серед етіологічних чинників обтураційної жовтяниці перше місце за частотою займала жовчнокам'яна хвороба – 247 (53 %) хворих. Злоякісні пухлини панкреатобіліарної зони виявлено у - 199 (43 %) хворих. Тільки у 20 (4 %) хворих діагностовано інші доброякісні захворювання, які спричинили ОЖ: гострий та хронічний панкреатит, стенозуючий папіліт. Етіологічна структура обтураційних жовтяниць була неоднорідна у різних вікових групах. Якщо у віковій групі до 40 років жовтяниці калькульозного генезу становлять переважачу частку, то у групі хворих понад 60 років на перше місце за частотою виходять жовтяниці пухлинного генезу. Проте, кількість хворих і серед жовтяниць калькульозного походження була найбільшою серед хворих старших вікових груп. Хірургічне лікування полягало у відновленні прохідності жовчних проток, реконструкційних операціях, спрямованих на формування білідигестивних анастомозів, а також у виконанні зовнішнього або зовнішньо-внутрішнього дренивання жовчних шляхів.

Серед усієї різноманітності методів лікування, які застосовували у цей період при ОЖ калькульозного генезу, найпоширенішою була “традиційна” тактика, що полягала у лапаротомії, холецистектомії, холедохолітотомії доповненій одним з варіантів зовнішнього чи внутрішнього дренивання холедоха. Ця тактика застосована у 94 % хворих з холедохолітіазом. У період від

1993 до 1995 року це був єдиний метод вибору у хірургічному лікуванні хворих на холедохолітаз.

У 244 оперованих хворих на ОЖ калькульозного генезу застосовували різні методи дренивання жовчних проток. Найпоширенішим методом було зовнішнє дренивання холедоха за Вишневським. Дренивання за Піковським-Холстедом застосовували у випадках, коли достатня санація холедоха була проведена через куску протоки жовчного міхура. Транспапілярні дренажі та дренивання холедоха Т-подібним дренажем за Кером застосовували лише в окремих випадках. Білідигестивні анастомози накладали при сумнівній прохідності дуоденального сосочка, ширині холедоха понад 2 см, наявності у жовчних протоках замазкоподібної жовчі. Гнійний холангіт вважали протипоказанням до білідигестивних анастомозів. Трансдуоденальні втручання на великому дуоденальному сосочку – папілосфінктеропластику проводили лише при вклиненому конкременті, який не вдавалося видалити через холедохотомічний отвір. Жодного разу не завершували холедохотомічну санацію жовчних проток глухим зашиванням холедоха. Починаючи з 2001 року у клініці почали застосовувати малоінвазійні хірургічні втручання при холедохолітазі. Ендоскопічну ретроградну папілосфінктеротомію (ЕРПСТ) поєднували з лапароскопічною холецистектомією (ЛХЕ). За період від 2001 до 2002 року включно проведено лише 12 операцій двома етапами (ЕРПСТ з ЛХЕ). Випадки невдалої спроби ендоскопічної екстракції конкрементів з холедоха склали за вказаний період 38,5 %.

Клінічна характеристика хворих та хірургічна тактика, яку застосовували при обтураційних жовтяницях пухлинного генезу, мала певні особливості. За період від 1993 до 2002 року на лікуванні було 199 хворих на ОЖ пухлинної етіології. Серед них - 159 жінок та 40 чоловіків. Рак головки підшлункової залози та рак позапечінкових жовчних шляхів у сумі становили понад 90 % причин ОЖ. Пухлини печінки та дуоденального сосочка утворили у структурі хворих приблизно рівні частки.

За результатами ретроспективного дослідження, середня тривалість жовтяниці перед госпіталізацією хворого складала при пухлинних жовтяницях 16,3 доби, натомість, при жовтяницях калькульозного генезу цей показник дорівнював 6,4 доби.

Середній рівень білірубінемії при ОЖ пухлинної етіології сягав (240 ± 28) мкмоль/л, тоді як при доброякісних обтураційних жовтяницях - $(88,5 \pm 12,4)$ мкмоль/л. Стверджено щорічне зростання кількості хворих, які надходять на стаціонарне лікування з приводу ОЖ. За матеріалами клініки частка тривалих (понад 2 тижні) обтураційних жовтяниць доброякісного генезу зросла від 18,5 % у 1995 р. до 31,2 % у 2001 р. Ця тенденція ще більше виражена серед жовтяниць пухлинного генезу (відповідно 22,6 і 38,8 %), що можна пояснити меншою маніфестацією больового синдрому при пухлинній обтурації жовчних проток у порівнянні з холедохолітазом, а також тим, що хворі на пухлинні жовтяниці частіше належать до старших

вікових груп, які пізніше звертаються за медичною допомогою. Таким чином, якщо серед усіх хворих з обтураційною жовтяницею частка пізно госпіталізованих становила з року у рік 12-18 %, то серед пухлинних жовтяниць відповідно – 22-38 %. Серед хворих з пухлинними обтураційними жовтяницями прооперовано – 178 хворих (89,4 %). Структура хірургічних втручань при ОЖ пухлинного генезу у аналізований період характеризується перевагою відкритих паліативних методів жовчовиведення. Серед паліативних втручань методом вибору вважали холецистоентеростомію, як таку, що забезпечує найбільш сприятливий функціональний результат. Загальна післяопераційна летальність у досліджуваній період дорівнювала серед хворих з калькульозним генезом ОЖ – 3,4 %, а серед хворих на пухлинні ОЖ - 8,5 %.

Аналіз структури ускладнень серед хворих на ОЖ як доброякісного, так і пухлинного походження виявив низку спільних закономірностей. Післяопераційні ускладнення виникли у 157 (25 %) хворих. Серед ускладнень виділяються дві основні групи: печінково-ниркова недостатність та геморагічні ускладнення. Обидві групи патогенетично пов'язані з холестазом і формують основну причину смертності.

ОЖ є несприятливим фоном для проведення хірургічного втручання. Лише у 25 % хворих у післяопераційному періоді констатовано певну позитивну динаміку загального стану хворих та клінічно-лабораторних показників. У переважної більшості хворих відкрите хірургічне втручання призвело до суттєвого погіршення стану, виникнення ознак печінкової та поліорганної недостатності, які перед операцією мали субклінічний перебіг. Післяопераційна летальність у хворих на тривалу (понад 2 тижні) жовтяницю в усіх етіологічних групах сягає 12, а серед хворих на ОЖ злоякісного генезу – 21 %.

Основною причиною післяопераційної летальності при пухлинних жовтяницях була печінкова недостатність (72,3 %). Ще у 22 % померлих смерть наступила внаслідок тромбогеморагічних ускладнень, які також значною мірою обумовлені порушенням синтезу печінкою факторів гемокоагуляції.

Серед причин смерті хворих на пухлинні жовтяниці на постгоспітальному етапі 58,6 % займає рецидив жовтяниці внаслідок повторного блокування жовчовиведення пухлинним процесом. У 31,5 % хворих причиною смерті була ракова інтоксикація на тлі пролонгації пухлинного процесу та віддаленого метастазування, у 9,9 % - інші причини.

Результати ретроспективного етапу дослідження підтвердили наявність феномену постдекомпресійного погіршення стану хворих при тяжкому ступені ОЖ як при пухлинному, так і доброякісному генезі захворювання. Очевидно, що пошуки шляхів запобігання постдекомпресійної дисфункції печінки є резервом покращення ефективності лікування таких хворих.

Для вивчення залежності динаміки базального біліарного тиску від тривалості обструкції жовчних шляхів, під час проспективного етапу дослідження, проведено інтраопераційну біліарну манометрію шляхом пункції загальної жовчної протоки у 22 хворих на обтураційну жовтяницю пухлинного (12) і калькульозного (10) генезу. До відібраної групи хворих увійшло 18 жінок та 4 чоловіки віком від 48 до 72 років. Після лапаротомії виділяли супрадуоденальний відділ холедоха, пунктували його передню стінку голкою, з'єднаною з приладом для біліарної манометрії і визначали базальний тиск жовчі над ділянкою обструкції.

Виявлено закономірний характер величини базального тиску жовчі у залежності від тривалості захворювання. Біліарний тиск наростає протягом перших двох тижнів жовтяниці, після чого настає його повільне зниження, однак утримується гіпертензія. Зниження тиску жовчі при збільшенні тривалості жовтяниці супроводжується зміною екскреційної здатності печінки що виявляється появою гідрохолії. За нашими спостереженнями „біла жовч”, як ознака депресії екскреційної функції печінки виявлена у 50,3 % хворих з жовтяницею, яка тривала понад 2 тижні й у 76,1 % хворих з тривалістю жовтяниці понад 4 тижні. Таким чином, падіння тиску у жовчних протоках та зниження екскреції жовчних пігментів вказують на декомпенсацію жовчовидільної функції печінки.

Метою декомпресійних хірургічних втручань у хворих на обтураційні жовтяниці є забезпечення відпливу жовчі для відновлення функціонального стану печінки. При цьому можливі два режими декомпресії: спонтанна (некерована), коли відведення жовчі здійснюється зовнішнім дренажем, або через біліодигестивний анастомоз з градієнтом тиску понад 2,0 кПа, або керована, коли штучно створюються умови для обмеження градієнта тиску та підтримки позитивного залишкового тиску у жовчних протоках. Ми порівняли динаміку біліарної гіпертензії у післяопераційному періоді у хворих на холедохолітіаз із зовнішнім дренажуванням холедоха після холедохолітотомії і після подвійного зовнішньо-внутрішнього дренажування жовчних проток. При зовнішньому дренажуванні жовчних проток базальний біліарний тиск у цілому характеризується нижчим рівнем, ніж при внутрішньому дренажуванні. У післяопераційному періоді утримується біліарна гіпотензія. Оскільки дренажувані дренажем достатньо великого діаметра жовчні протоки являють собою відкриту гідродинамічну систему, базальний тиск підтримується лише екскреційною діяльністю печінки і практично не залежить від еластичності, прохідності та скоротливої здатності самих жовчних проток. Тому більш цінним у діагностичному відношенні є визначення тиску проходження. При внутрішньому дренажуванні жовчних проток утримуються ближчі до норми показники базального тиску і протягом 10 днів після операції виявлено його зростання, що є ознакою активізації моторики жовчних шляхів і кишечника. Таким чином, найбільший градієнт рівня біліарного тиску зафіксовано у хворих, яким проведено зовнішнє дренажування загальної жовчної протоки з

некерованою декомпресією. На підставі цього опрацьовано і застосовано у процесі лікування 42 хворих комплекс заходів, спрямованих на профілактику декомпресійного синдрому. Цей комплекс включав:

- запобігання різким змінам рівня гідростатичного тиску жовчі під час операції, виключення аспіраційних, промивних маніпуляцій та форсованого введення контрастних речовин, підтримання позитивного тиску жовчі у біліарній системі протягом виконання операції;
- використання дозованого біліарного дренивання, яке полягає у фіксації дренажної трубки на висоті 10-15 см над рівнем печінки протягом перших трьох днів після операції.

Отримані результати свідчать, що застосування дозованого дренивання жовчних проток, незважаючи на деяке зниження дебіту жовчі, не супроводжується зменшенням швидкості усунення холестатичного синдрому. Водночас цитолітичний синдром у післяопераційному періоді має достовірно швидші темпи нормалізації. Відновлення білково-синтетичної функції печінки, як і синтезу протромбіну відбувається з кращою динамікою ніж у контрольній групі, що вказує на покращання метаболічної активності гепатоцитів. Одночасно відзначено покращення динаміки нормалізації детоксикаційної функції печінки та зниження інтенсивності ПОЛ.

Враховуючи незначну діагностичну цінність традиційних дискретних методів біліарної манометрії, у процесі дослідження, виникла необхідність створення способу манометрії, який міг би поєднати простоту виконання дослідження з можливістю моніторингу манометричних характеристик у режимі реального часу. З цією метою у один спільний контур з біліарною системою об'єднали тензіометричний датчик багатоканального вимірювача тиску та автоінжектор для внутрішньовенних інфузій. Стандартизована рівномірна інфузія ізотонічного розчину хлориду натрію у біліарну систему дозволяє отримати графічну характеристику тиску у біліарній системі, яка характеризує ступінь біліарної обструкції, пружно-еластичні властивості жовчних шляхів та їх моторну активність.

Метод динамічної біліарної манометрії застосовували у трьох варіантах доступу: транспілярно, шляхом інтраопераційної пункції жовчних проток та через дренаж холедоха. Манометрію проводили у передопераційному періоді, під час лапаротомії, та після операції. За результатами фізико-механічного стендового експерименту опрацьовано алгоритм інтерпретації кривої біліарного тиску. Змінний тип кривої реєстрували найчастіше – у 64 % досліджень. Максимум кривої вказував на тиск відкриття сфінктера Одді. При наявності випуклої форми анакротичної частини кривої визначали площу обмежену інтерполюючою кривою. Величину площі, обмеженої графіком вважали показником еластичності жовчних проток. Наростаючий тип кривої отримали у 8 % обстежених. Максимум кривої сходився з появою при дослідженні

скарг хворих на біль та дискомфорт у правому підребер'ї приблизно на 3-5 хв обстеження. Такий характер кривої вважали ознакою „замкнутої” системи, тобто недостатнього відтоку жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок стенозу, спазму чи обтурації дистального відділу холедоха. Горизонтальний тип кривої зафіксовано у 28 % хворих. Більшість із них перенесли папілосфінктеротомію або накладання білідигестивних анастомозів. Така форма кривої свідчила про відкритий характер біліарної системи і неможливість при цьому темпі інфузії створити біліарну нормотонію.

Для встановлення ролі системної запальної відповіді у генезі постдекомпресійних дисфункцій печінки, досліджували активність прозапальних цитокінів IL-1 та TNF- α у периферійній крові у залежності від виду та тривалості обтураційної жовтяниці, а також способу хірургічної біліарної декомпресії.

Вивчення вмісту IL-1 у хворих з обтураційною жовтяницею показало, що у хворих з доброякісною патологією можливий широкий діапазон концентрації IL-1 в сироватці крові – від 21,2 до 394,1 пг/мл. Середній рівень IL-1 в сироватці крові хворих з доброякісними захворюваннями сягає $(70,69 \pm 56,91)$ пг/мл, що у 5,5 раза вище в порівнянні з хворими без жовтяниці. У хворих з жовтяницями пухлинного генезу середній вміст IL-1 у сироватці крові дорівнював $(96,5 \pm 37,3)$ пг/мл, що перевищує контроль у 7,5 раза.

Концентрація TNF- α у хворих з обтураційною жовтяницею сягала суттєвого збільшення лише у хворих з тривалістю жовтяниці понад 7 днів. Водночас не було суттєвих відмінностей між середніми величинами концентрації TNF- α у групах хворих з жовтяницею пухлинного та доброякісного генезу.

Аналіз показав, що між рівнем білірубіну і рівнем IL-1 в сироватці крові немає суттєвого кореляційного зв'язку, однак рівень кореляції між TNF- α та білірубінемією у хворих з жовтяницею, яка триває більше тижня наближається до лінійної залежності. Оскільки відоме значення TNF- α як медіатора поліорганної дисфункції, слід вважати, що саме при тривалих ОЖ здійснюється активація цього цитокіна, який може спричинити поліорганну недостатність.

Для вивчення залежності концентрації цитокінів від методу дренування жовчних проток, серед хворих виділили дві групи: зі збереженою автономністю біліарної системи і зі штучним білідигестивним сполученням. При цьому встановлено, що у під впливом порушення фізіологічної автономності жовчних проток спостерігається збільшення концентрації IL-1. Водночас концентрація TNF- α суттєво не відрізняється в обох групах хворих.

Таким чином, проведене дослідження підтверджує наявність активації системної запальної відповіді у хворих з обтураційною жовтяницею. Операційні втручання зі збереженням автономності біліарного та кишкового простору викликають менше напруження цитокінової

реакції імунокомпетентних клітин, ніж хірургічні втручання з формуванням білідигестивних анастомозів, або з проведенням папілотомії.

Отже, методи хірургічної біліарної декомпресії, які викликають виникнення великого градієнта гідростатичного тиску, супроводжуються більш вираженим ступенем печінкових дисфункцій, а також активацією системної запальної відповіді.

Для встановлення часових та динамічних характеристик печінкових дисфункцій у післяопераційному періоді ми вивчили динаміку холестатичного, цитолітичного та гепатодепресивного синдромів протягом 10 днів після хірургічного втручання у групах хворих з жовтяницею легкого ступеня та при критичному рівні холестазу. Встановлено, що при критичному холестазі незалежно від етіології жовтяниці протягом перших 2-3 днів після біліарної декомпресії продовжується підвищення рівня білірубину, що може вказувати на наростання внутрішньо-печінкового холестазу. Від 3-го до 6-го дня відбувається швидке зниження рівня білірубину відображуючи відновлення дренажної функції біліарного тракту. Динаміка цитолітичного синдрому при критичних біліарних обструкціях також має подібний характер. Характерне певне погіршення показників холестазу та цитолізу протягом 3-4 днів після операції. Якщо ріст рівня білірубину у перші доби після операції порівняно незначний, то концентрація трансаміназ у сироватці крові закономірно зростає у середньому на 20 %. У хворих з помірною білірубінемією - до 100 мкмоль/л - не відбувалося наростання холестазу у ранньому післяопераційному періоді, що вказує на відсутність негативного впливу біліарної декомпресії на функціональний стан гепатоцитів. Цитолітичний синдром при ОЖ легкого ступеня не виявлявся ні у передопераційному періоді, ні після хірургічної біліарної декомпресії. Динаміка концентрації сироваткової аланінамінотрансферази при ОЖ I ступеня тяжкості мала випадковий характер і практично не виходила за межі нормальних показників. Лабораторні показники холестазу та цитолізу є високочутливими ознаками синдрому біліарної декомпресії. Однак їх специфічність є недостатньою. Тому ми вивчили динаміку ¹³C-метацетинового тесту, як одного з методів, який ґрунтується на кількісній оцінці активності цитохром-залежної детоксикаційної системи печінки, дозволяє визначити частку функціонуючих гепатоцитів. Як і при дослідженні холестатичного та цитолітичного синдромів, протягом перших 5-6 днів післяопераційного періоду констатували погіршення функціонального стану печінки. У подальшому, функціональний стан печінкової паренхіми досить швидко покращувався, досягаючи нормальних показників уже через 10 днів після операції.

Для вибору найбільш чутливих лабораторних показників синдрому біліарної декомпресії, а також оцінки та порівняння впливу жовчовивідних хірургічних втручань на різні ланки функціональної активності гепатоцитів ми дослідили динаміку концентрації ряду печінкових ферментів у групах хворих на ОЖ, які були різними за тяжкістю. Отримані

результати свідчать, що високоспецифічними тестами для діагностики синдрому біліарної декомпресії поряд з погіршенням результатів ^{13}C -метацетинового дихального тесту слід вважати зниження сироваткової концентрації холінестерази та аргінази а також зростання у післяопераційному періоді рівня лужної фосфатази.

Порушення жовчовиведення викликає розлади кровообігу у спланхнічному басейні, які починаються, як реакція на дисфункціональний стан, запалення та ендотоксикоз, а у подальшому стають його складовою, а іноді й визначальною частиною. Для дослідження характеру дисциркуляційних розладів нами проведено визначення параметрів печінкової перфузії при різних режимах біліарної декомпресії шляхом дуплексного сканування черевного стовбура (ЧС), загальної печінкової артерії (ЗПА) та ворітної вени (ВВ). У хворих з тривалою ОЖ та печінковою недостатністю відмітили суттєве зростання пікової систолічної швидкості кровоплину, одночасно з збільшеною діастолічною швидкістю кровоплину у ЧС та ЗПА. При ОЖ тривалістю більше 2-х тижнів зростання периферійного судинного опору веде до зниження печінкової перфузії. Зі збільшенням тривалості жовтяниці посилюється перерозподіл крові у басейнах печінкової артерії та ворітної вени. Відбувається артеріалізація печінкового кровопостачання. Динаміка печінкового кровоплину у післяопераційному періоді виявилася різною у залежності як від тривалості жовтяниці, так і від режиму біліарної декомпресії. Так, у групі хворих з тривалим холестазом у післяопераційному періоді на 2-3 день частка кровоплину по ВВ у загальному печінковому кровоплині повернулася до норми становлячи 62 %, що однак не можна вважати позитивною тенденцією, оскільки відбулося значне - на 34 % зниження печінкової перфузії - до (820 ± 45) мл/хв. Характерно, що зниження перфузії відбулося внаслідок одночасного зниження периферійного судинного опору та критичного падіння пікової систолічної швидкості кровоплину у ЗПА. На 5-7 день після операції у групі хворих на ОЖ тяжкого ступеня почалося посилення печінкової перфузії завдяки нормалізації тону артеріол. Про це свідчить зростання RI та PI паралельно з суттєвим ростом пікової систолічної та діастолічної швидкості кровоплину у ЗПА. Проте саме у цей період відзначено негативну динаміку функціональних показників печінки, що є ознакою розвитку явищ реперфузійно-оксидативного стресу. Проведені дослідження виявили, що розлади кровопостачання печінки суттєво відрізняються у залежності від терміну холестазу: при обтураційних жовтяницях, які тривають менше двох тижнів, внаслідок зростання судинного опору, настає лише незначне зниження загальної печінкової перфузії внаслідок зменшення припливу крові по ворітній вені, яке у значній мірі компенсується „артеріалізацією” кровопостачання печінки. Хірургічне втручання при „некритичних” жовтяницях веде до відновлення загального об'єму перфузії печінки та нормалізації співвідношення його портальної та артеріальної складових. При обтураційних жовтяницях, які тривають понад 2 тижні, відбувається значно суттєвіше зниження

печінкової перфузії. Зокрема, виявлено дворазове зростання індексу резистивності, що викликає значний перерозподіл крові та спричинює ішемічну фазу мікроциркуляційних розладів печінки. Після декомпресійних операцій у хворих з тривалими жовтяницями, констатовано виражений дисбаланс артеріально-портального співвідношення, явища недостатнього кровопостачання змінюються неефективною гіперперфузією. Якщо у хворих з короткочасною та неінтенсивною жовтяницею декомпресія жовчних шляхів спричиняє поступову нормалізацію печінкового кровоплину, то тривала та інтенсивна жовтяниця супроводжується постдекомпресійними реперфузійними розладами.

Для вивчення впливу хірургічної біліарної декомпресії на морфологію паренхіми печінки у хворих з обтураційною жовтяницею досліджували біоптати печінки у 8 хворих на холедохолітаз з тяжким перебігом захворювання. Як показав аналіз електронограм, отриманих після пункційної біопсії печінки у хворих з критичним холестазом, плазматична мембрана на біліарній поверхні гепатоцита утворює велику кількість мікроворсинок, на латеральних поверхнях простір між контактуючими плазмолеммами розширений, мітохондрії мають гомогенний матрикс у якому відсутні кристи, різко зменшена кількість каналців зернистої ендоплазматичної сітки, каналці незернистої ендоплазматичної сітки трапляються у значній кількості, їх просвіт розширений і містить ліпідні включення. Після хірургічної декомпресії жовчних шляхів наростають субклітинні структурні пошкодження, зокрема відбувається секвестрація ділянок гепатоцитів, розширений перикапілярний простір виповнюється клітинним детритом, зростає кількість жовчовмістних лізосом, ядра мають плямистий вигляд внаслідок збільшення частки гетерохроматину, виділяються ділянки локального лізису плазмалемми, наростає гомогенність мітохондрій. Лише у хворих, яким проводили заходи профілактики постдекомпресійних печінкових дисфункцій, зокрема режим дозованої біліарної декомпресії та інтрапортальне введення гепатопротекторів глутаргіну та берлітіону, суттєво покращилася морфологічна картина. У мікропрепаратах печінки хворих, які отримували цілеспрямовану гепатопротекторну терапію, зберігається цілість плазматичної мембрани, утримується підвищена кількість мікроворсинок на біліарному полюсі, мітохондрії добре структуровані, частина мітохондрій містять кристалоїд, відновлюється топографія каналців зернистої ендоплазматичної сітки, помітне дифузне розміщення хроматину у ядрі з перевагою еухроматину.

Одним із завдань нашого дослідження було опрацювання шкали та методу прогнозування наслідку лікування критичних обтураційних жовтяниць. За результатами проведеного мультифакторного логістико-статистичного аналізу предикторами „критичності” обтураційної жовтяниці можуть слугувати такі показники, як: рівень загального білірубіну сироватки крові понад 300 мкмоль/л; тривалість холестатичного періоду понад 2 тижні; зростання концентрації

середньомолекулярних пептидів понад норму; вік хворого понад 50 років, зростання креатиніну сироватки крові понад 100мкмоль/л; зростання АлАТ – понад 2 ммоль/л; гіпоальбумінемію, зниження протромбінової активності за Квіком нижче 60 %; наявність гідрохолічної жовчі; появу клінічних ознак гнійного холангіту. Ймовірність летального наслідку для окремо взятого хворого може бути визначена як сумарний вклад кожного показника у прогнозований наслідок за формулою:

$$P_{let} = \gamma_v X_v + \gamma_b X_b + \gamma_{tj} X_{tj} + \gamma_{kr} X_{kr} + \gamma_{AlT} X_{AlT} + \gamma_{pr} X_{pr} + \gamma_{смп} X_{смп} + \gamma_a X_a + \gamma_{бж} + \gamma_{тш},$$

де P_{let} - імовірність летального наслідку у відсотках; γ – коефіцієнт, встановлений для кожного клінічного або біохімічного показника; X – відповідне кількісне значення відхилення цього показника від норми, або від визначеної середньої величини (в - вік, б - білірубін, тж - тривалість жовтяниці, кр - креатинін, АлТ - аланінамінотрансфераза, пр – протромбіновий індекс, смп – середньомолекулярні пептиди, а – альбумін, бж-біла (ахолічна) жовч, тш – триада Шарко. Обчислені цим методом округлені значення коефіцієнтів наведено у таблиці 2.

Запропонована таблиця прогностичних коефіцієнтів, дозволяє шляхом сумування відповідних значень кількості балів, отриманих від кожного з клініко-лабораторних показників, отримати відсоток імовірності летального наслідку. Цей метод придатний також для оцінки ефективності лікування, оскільки покращання клінічної та лабораторної картини захворювання наглядно показує зменшення імовірності летального наслідку. Оскільки метод обчислення коефіцієнтів ґрунтується на статистичному аналізі з елементами емпіричної оцінки деяких закономірностей, значення коефіцієнтів можуть бути перераховані відповідно до ширшої бази даних, або до матеріалів іншої клініки з іншими тактичними підходами або стандартами якості, тому приведені значення коефіцієнтів можуть уточнюватися.

Таблиця 2

Прогностичні коефіцієнти досліджуваних клініко-лабораторних показників

Показник	Розрахунковий коефіцієнт γ
Гіпербілірубінемія	1,25 (на кожних 100 мкмоль/л понад норму)
Тривалість жовтяниці	0,3 (за день)
Концентрація СМП	6 (за 1г/л понад 1,5)
Вік хворого	0,25 (за кожен рік понад 30)
Креатинін крові	2,5 (за кожних 100 мкмоль/л понад норму)
Аланінамінотрансфераза сироватки крові	4,2 (за кожен 1 ммоль/л понад норму)

Гіпоальбумінемія	0,3 (за кожен г/л нижче 50)
Протромбіновий індекс	1,7 (за кожних 10% нижче норми)
Біла жовч	10
Тріада Шарко	10

Запропонований метод прогнозування може бути використаний для створення комп'ютерної програми для автоматизованої системи оцінки стану хворого та визначення прогнозу.

Одним з напрямків профілактики постдекомпресійних дисфункцій печінки ми вважаємо пріоритетне застосування малоінвазійних методів біліарної декомпресії. Ендоскопічна холедохолітоекстракція при холедохолітазі та ендоскопічне біліарне стентування при ОЖ пухлинного генезу за нашим припущенням супроводжуються низькоградієнтною біліарною декомпресією і не викликають виражених проявів СБД. Для підтвердження даної тези ми порівняли результати ^{13}C -метацетинового тесту у післяопераційному періоді у групі хворих, які перенесли відкриті операційні втручання з формуванням білідигестивних анастомозів, а також у групі хворих, яким проведені малоінвазійні декомпресійні втручання. У якості контролю використали результати тесту хворих, які перенесли герніопластику гриж передньої черевної стінки і не мали патології печінки.

Проводили аналіз графічних кривих, які вказують на концентрацію радіоактивного ізотопу ^{13}C у послідовних порціях видихуваного повітря протягом 120 хв. Дослідження контрольної та дослідної групи проводили на 5-й день після операції. Виявлено різний характер елімінації міченого ^{13}C ізотопу з видихуваним повітрям у дослідній та контрольній групах хворих. Отож, у осіб контрольної групи крива елімінації ізотопу ^{13}C мала виражений максимум між 10 та 40 хв дослідження з наступним рівномірним зниженням концентрації приблизно у 4 рази протягом 120 хв. Характер кривої метацетинового тесту у хворих, які перенесли відкриті методи біліарної декомпресії вказував на нерівномірну динаміку концентрації ізотопу у послідовних порціях видихуваного повітря. Максимальні значення амплітуди кривої були значно нижчі від норми. Протягом дослідження вміст ізотопної позначки у видихуваному повітрі у хворих цієї групи знизився лише у два рази. Крива елімінації ізотопу мала платоподібну або навіть двогорбу форму. При обстеженні хворих, які перенесли малоінвазійні декомпресійні втручання, амплітудна характеристика кривої залишається недостатньо високою, однак максимальна концентрація ^{13}C на початку дослідження та її послідовне зниження впродовж наступних 120 хв вказують на стабільну детоксикаційну здатність гепатоцитів та близький до норми тип активації цитохром-залежних метаболічних чинників гепатоцитів.

Таким чином результати проведеного дослідження підтвердили припущення про більший ступінь тяжкості печінкових дисфункцій у хворих на ОЖ, які перенесли відкриті хірургічні декомпресійні втручання у порівнянні з малоінвазивними способами декомпресії жовчних шляхів.

Аналогічний висновок отриманий за результатами доплерометричного аналізу паралельних змін індексу судинного опору (RI) ЗПА та концентрації аланінамінотрансферази крові після проведення декомпресійних хірургічних операцій. Встановлено, що різке падіння судинного тону артеріального русла печінки після відкритих декомпресійних операцій відбувається паралельно з наростанням цитолітичного синдрому, натомість аналогічні показники при малоінвазивній біліарній декомпресії мають більш сприятливу динаміку, вказуючи на відсутність ознак СБД.

Із метою опрацювання патогенетично-спрямованої хірургічної тактики при критичних біліарних обструкціях досліджено можливості корекції кровопостачання печінки шляхом тимчасової артеріалізації порталного кровоплину під час ішемічної фази синдрому біліарної декомпресії. Для цього модифікували операцію Гальперіна, удосконалили метод тимчасового надчеревно-пупкового шунтування та провели його апробацію у клінічних умовах. Спосіб полягає у короткочасному сполученні нижньої надчеревної артерії та катетеризованої пупкової вени. Застосування цього втручання показане у випадку зниження печінкової перфузії за даними доплерографії загальної печінкової артерії нижче від 800 мл/хв. Артеріалізація печінкового кровопостачання у 6 хворих протягом двох діб після декомпресії дозволила уникнути гострих постдекомпресійних дисфункцій печінки. Крім покращання печінкової перфузії, наявність катетера у пупковій вені дозволяє здійснювати інтрапортальні інфузії гепатопротекторів, що значно підвищує їх ефективність.

Зважаючи на уявлення про патогенез та наслідки розвитку синдрому біліарної декомпресії (СБД) у хворих на ОЖ під впливом дренажних жовчних систем хірургічних втручань, ми обрали основний напрямок гепатопротекторної терапії – посилення антиоксидантної системи та уникнення надмірної активації цитокінового каскаду у процесі хірургічного лікування хворих на ОЖ з явищами печінково-клітинної недостатності. Вказаний напрям фармакологічного впливу якраз забезпечує препарат α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти – берлітійон. Механізм його дії достатньо вивчений, однак застосування у гепатології опрацьовано недостатньо. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування хворих на ОЖ, ускладнену печінково-клітинною недостатністю з використанням берлітійону як основного гепатопротекторного середника при передопераційній підготовці та у комплексі післяопераційних медикаментних призначень.

Дослідна група шляхом послідовного вибору була поділена на дві підгрупи. Підгрупа А, що складалася із 22 хворих на пухлинні жовтяниці та 10 хворих на холедохолітиаз, отримувала лише основну терапію. Підгрупа Б, до якої увійшло, відповідно, 23 хворих на пухлинні жовтяниці та 10 хворих на холедохолітиаз, додатково до основного курсу отримувала у післяопераційному періоді внутрішньовенне введення препарату ліпоевої кислоти - берлітіону у вигляді розчину 300 МО препарату у 250 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, двічі на день. Частина хворих отримувала інфузії препарату внутрішньопортально, через катетер у пупковій вені. Проведено порівняння низки біохімічних показників, зокрема протромбінової активності, сироваткової концентрації трансаміназ, альбумінів, церулоплазміну, карбоангідрази, малонового діальдегіду, дієнових кон'югат, каталази.

Як свідчать отримані результати, застосування берлітіону у перед- та післяопераційному періоді змінює динаміку біохімічних та функціональних показників, пов'язаних з хірургічною декомпресією жовчних шляхів. Зокрема у хворих підгрупи Б була істотно менше виражена депресія білковосинтетичної функції печінки, спостерігали зменшення явища „ухиляння” внутрішньоклітинних ферментів. Під впливом Берлітіону знижувалася інтенсивність ПОЛ, на нормалізацію функціонального стану гепатоцитів вказувала позитивна динаміка протромбінової активності.

Отже, залучення до комплексу післяопераційного лікування хворих на критичні ОЖ внутрішньовенних, а ще у більшій мірі внутрішньопортальних інфузій берлітіону дозволяє значно зменшити інтенсивність оксидантного пошкодження печінкової паренхіми.

Нами проведено вивчення віддалених наслідків застосування різних видів хірургічної тактики у хворих на ОЖ калькульозної та пухлинної етіології. Вивчали суб'єктивну самооцінку показників якості життя шляхом опитування хворих у терміни 3 місяці та 1 рік після проведення відкритих хірургічних операцій та малоінвазійних декомпресійних втручань. Порівняльний аналіз якості життя за шкалою SF-36 показав порівняно вищі показники фізичної, психічної та соціальної самооцінки у осіб, які перенесли малоінвазійні хірургічні втручання, як при калькульозних, так і при пухлинних обтураційних жовтяницях.

ВИСНОВКИ

Дисертація представляє теоретичне узагальнення, клінічне обґрунтування та нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної хірургії, стосовно покращання результатів лікування хворих на обтураційні жовтяниці доброякісного та пухлинного генезу, зниження частоти ускладнень та летальності, покращання якості життя хворих на підставі встановлення патогенетичних особливостей виникнення та перебігу синдрому біліарної декомпресії у хворих

на обтураційні жовтяниці, які перенесли хірургічні втручання, дослідження його впливу на функціональний стан печінки у взаємозв'язку з системною запальною відповіддю та поліорганною недостатністю, а також показниками метаболічного гомеостазу, шляхом удосконалення діагностики, застосування динамічної біліарної манометрії, доплерографічного дослідження параметрів печінкового кровоплину, пріоритетного використання малоінвазійних хірургічних декомпресійних біліарних втручань, дозованого дренивання жовчних шляхів та корекції перфузії печінки, а також гепатопротекторного медикаментного лікування у післяопераційному періоді.

1. Проведений ретроспективний аналіз показав, що після застосування у хворих на обтураційну жовтяницю калькульозного генезу традиційної хірургічної тактики з виконанням холедохотомії у поєднанні із недозованою зовнішньою біліарною декомпресією, і у хворих на обтураційну жовтяницю пухлинного генезу після виконання лапаротомних втручань з накладанням білідигестивних анастомозів у 40 та 65 % відповідно, у післяопераційному періоді розвивається різного ступеня печінкова недостатність, обумовлена виникненням синдрому біліарної декомпресії.

2. Ускладнений перебіг післяопераційного періоду у хворих на обтураційну жовтяницю виявляє чіткий кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості та тривалістю жовтяничного періоду. Жовтяницю, яка триває понад два тижні та супроводжується білірубінемією понад 300 мкмоль/л слід вважати критичною. Виконання у цих хворих хірургічної біліарної декомпресії методами, які супроводжуються величиною градієнта гідростатичного тиску понад 2 кПа спричинює виражену дисфункцію печінки, обумовлену синдромом біліарної декомпресії. Високоспецифічними тестами для його діагностики слід вважати зростання у післяопераційному періоді сироваткової концентрації лужної фосфатази, зниження концентрації аргінази і холінестерази та погіршення показників дихального ^{13}C -метацетинового тесту. Опрацьований метод динамічної біліарної манометрії, на основі аналізу пружно-еластичних властивостей та моторної активності біліарної системи, дозволяє доповнити діагностичну програму при обтураційній жовтяниці додатковою інформацією про функціональний стан жовчовивідних шляхів.

3. У хворих з критичним холестазом настає зниження рівня печінкової перфузії на 45-60 %, яке після недозованої біліарної декомпресії змінюється вираженим дисбалансом артеріально-портального співвідношення. Частка артеріальної крові у загальній печінковій перфузії зростає до 70 %. Синдром біліарної декомпресії супроводжується переходом від недостатнього артеріального кровопостачання печінки до неефективної гіперперфузії внаслідок артеріовенозного шунтування. Методи малоінвазійного низькоградієнтного дренивання жовчних шляхів супроводжуються значно меншими дисциркуляційними розладами. Вже

протягом 3-5 днів відновлюється нормальне співвідношення артеріального та портального кровопостачання печінки, становлячи відповідно 40 % до 60%. Водночас нормалізується загальна печінкова перфузія без ознак реперфузійного шоку.

4. Режим біліарної декомпресії впливає на вираженість структурно-морфологічних та функціональних розладів паренхіми печінки. При недозованій швидкій декомпресії жовчних шляхів у хворих з критичною обтураційною жовтяницею виникають глибокі дистрофічні та некробіотичні розлади структурних елементів гепатоцитів та холангіоцитів, які відповідають за різні види метаболізму. Одночасно виникає негативна динаміка цитолітичного, мезенхімно-запального синдромів, білково-синтетичної, сечовиноутворювальної та детоксикаційної функцій печінки. Режим дозованої та малоінвазійної біліарної декомпресії жовчних проток супроводжується меншим ступенем структурних розладів на субклітинному рівні та, відповідно, нижчою інтенсивністю функціональних розладів печінки.

5. Регресійний та логістико-статистичний аналіз результатів лікування дослідженого масиву хворих дозволив опрацювати спосіб прогнозування імовірності летального наслідку шляхом сумування десяти тестових параметрів, кожний з яких представляє добуток відхилення цього показника від норми та обчисленого коефіцієнта, який відображає силу його впливу на результат лікування. Предикторами наслідку хірургічного лікування є вік хворого, тривалість жовтяничного періоду, концентрація сироваткового білірубіну, аланінамінотрансферази, альбуміну, креатиніну, та середньомолекулярних пептидів сироватки крові, зниження протромбінової активності, а також наявність ахолічної жовчі у жовчних протоках і клінічних симптомів гнійного холангіту.

6. У хворих на обтураційну жовтяницю з критичним рівнем холестазу, у яких доплерографічне дослідження загальної печінкової артерії виявляє зниження перфузії печінки більше ніж на 30 %, додатково до хірургічного біліарно-декомпресійного втручання показане застосування методу артеріалізації портального кровоплину шляхом накладання тимчасового артеріовенозного шунта між нижньою надчеревною артерією та реканалізованою пупковою веною. Це дозволяє знизити патогенетично несприятливий перерозподіл крові у ранньому постдекомпресійному періоді і забезпечити зниження виявів синдрому біліарної декомпресії.

7. Методи малоінвазійного лікування холедохолітіазу, як і методи паліативного ендобіліарного стентування при пухлинній обтурації жовчних проток, створюючи низькоградієнтний режим жовчовиведення, переважно не викликають клінічних та лабораторних виявів синдрому біліарної декомпресії, водночас, забезпечують більш високі показники якості життя у віддаленому післяопераційному періоді, що дозволяє рекомендувати їх як методи пріоритетного вибору при критичній обтураційній жовтяниці.

8. Опрацьований тактичний алгоритм лікування хворих на ОЖ, який передбачає диференціацію лікувальних заходів у залежності від критичного або некритичного рівня жовтяниці, пріоритетний вибір малоінвазійних та дозованих методів хірургічної декомпресії жовчних проток, а також оптимізацію післяопераційного медикаментного лікування шляхом внутрішньопортальної інфузії гепатопротекторних середників – берлітіону та глутаргіну, дозволив досягнути зниження післяопераційної летальності втричі, а при критичній жовтяниці від 12 до 8 % при калькульозній етіології захворювання та від 21 до 12 % при жовтяницях пухлинного генезу. Кількість післяопераційних ускладнень знизилася на 6%. Тривалість стаціонарного лікування хворих скоротилася на 2,3 ліжкодня.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Обтураційні жовтяниці, які тривають понад 2 тижні та супроводжуються білірубінемією понад 300 мкмоль/л, слід вважати критичними, оскільки проведення у таких хворих жовчевідвідних операцій з високим градієнтом гідростатичного тиску закономірно призводить до виникнення синдрому біліарної декомпресії. Діагностична програма для таких хворих повинна бути розширена за рахунок включення до неї наступних обстежень:

- визначення сироваткової концентрації лужної фосфатази, аргінази, холінестерази;
- спектральної доплерографії черевного стовбура, загальної печінкової артерії та ворітної вени з визначенням печінкової перфузії, артеріально-портального співвідношення та індексу периферичного опору;
- ^{13}C -метацетинового дихального тесту з визначенням частки функціонуючих гепатоцитів.

2. Згідно розробленого алгоритму (рис.1.) застосування засобів профілактики та лікування постдекомпресійних печінкових дисфункцій (пункти 3-6) показане, якщо за результатами обстеження наявні один, або більше з наступних критеріїв:

- перед, чи після операції нижча від норми сироваткова концентрація аргінази та холінестерази;
- зросла після операції сироваткова концентрація лужної фосфатази;
- печінкова перфузія за результатами спектральної доплерографії складає менше 600 мл/хв;
- індекс периферичного опору у басейні загальної печінкової артерії більший 0,8;
- частка функціонуючих гепатоцитів за результатом ^{13}C -метацетинового тесту менша 60 %;

3. Гепатопротекторна лікувальна тактика при обтураційних жовтяницях калькульозного походження передбачає пріоритетне застосування ендоскопічної ретроградної літоекстракції, а при її неможливості, застосування передопераційного назовбіліарного дренивання, а після покращення стану хворого, проведення лапаротомної літоекстракції з зовнішнім дозованим

дренуванням холедоха. Зовнішнє дрєнування холедоха повинно проводитися з підтриманням позитивного тиску у жовчних шляхах на рівні 1,0-1,5 кПа.

4. При обтураційних жовтяницях, викликаних неоперабельними пухлинними процесами пріоритетним паліативним втручанням є ендоскопічне біліарне стентування, як таке, що сприяє повільній низькоградієнтній декомпресії жовчних шляхів і забезпечує оптимальні показники ефективності лікування та якості життя.

5. При критичних обтураційних жовтяницях, які супроводжуються зниженням печінкової перфузії нижче 600 мл/хв, додатково до декомпресійного втручання показане застосування тимчасової артеріалізації портального кровотоку печінки шляхом накладання артеріально-венозного шунта між нижньою надчеревною артерією та катетеризованою пупковою веною.

6. У хворих з критичними обтураційними жовтяницями показане призначення гепатопротекторних середників. Рекоменується призначення внутрішньопортальної інфузії берлітіону у дозі 300 МО двічі на добу та глутаргіну у дозі до 4 г на добу у вигляді 40 % розчину розведеного у 200мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Рекомендована тривалість інтрапортальних інфузій 4-5 днів з наступним переходом на пероральні форми.





Рис.1. Алгоритм діагностики та лікування хворих на обтураційну жовтяницю

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. *Шевчук М.Г., Остапенко Є.А., Кахно С.А., Боднарук І.І., Ткачук О.Л., Попович О.Б., Меланюк Ю.М.* Інтраопераційні та післяопераційні ускладнення лапароскопічної холецистектомії // Шпитальна хірургія.- 1998. - №3. - С.89-90. (Здобувачеві належить ідея, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).
2. *Ткачук О.Л.* Прогнозування наслідку оперативного лікування тривалих обтураційних жовтяниць //Вісник морської медицини. - 1999. - №2(6). - С.123-124.
3. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Кахно С.А.* Лапароскопічна холецистектомія, як метод вибору у лікуванні хворих з супутньою патологією серцево-судинної системи // Галицький лікарський вісник. – 1999. – Т.6, №3. - С.80-81. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).
4. *Ткачук О.Л.* Профілактика синдрому біліарної декомпресії як компонент хірургічного лікування механічної жовтяниці // Збірник наук.пр. співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - Київ, 2000. - Вип.9. - Кн.4. - С.415-418.
5. *Ткачук О.Л.* До тактики хірургічного лікування непрохідності позапечінкових жовчних шляхів пухлинного генезу // Галицький лікарський вісник. - 2001. - Т.8. - №1. - С.124-126.
6. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Кахно С.А.* Шестирічний досвід малоінвазивних хірургічних втручань при жовчекам'яній хворобі в Івано-Франківській області // Шпитальна хірургія. – 2001. - №2. – С. 140-142. (Здобувачеві належить ідея, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).
7. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г.* Автономність біліарної системи, як умова оптимальної хірургічної корекції непрохідності жовчних шляхів // Буковинський медичний вісник. - 2001. – Т.5, №3. - С.89-91. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).
8. *Ткачук О.Л.* Особливості хірургічної тактики при калькульозному холециститі ускладненому необструктивним холедохолітазом //Хірургія України. - 2002. - №2. - С.50-51.
9. *Ткачук О.Л.* Проблеми тактики хірургічного лікування обтураційної жовтяниці // Галицький лікарський вісник. - 2002. – Т.9,№1. - С.92-95.
10. *Ткачук О.Л.* Прогнозування наслідків хірургічних втручань у хворих з тривалими механічними жовтяницями та вибір оптимальної тактики лікування //Галицький лікарський вісник. - 2002. – Т.9,№2. - С.86-89.

11. *Ткачук О.Л.* Патогенез і профілактика синдрому біліарної декомпресії при хірургічному лікуванні механічних жовтяниць // Галицький лікарський вісник. - 2002. – Т.9, №3. - С. 259-261.

12. *Ткачук О.Л., Шевчук І.М.* Динамічна біліарна манометрія: стендове моделювання та графічна інтерпретація // Клінічна хірургія.- 2003.- №10. – С.36-40. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

13. *Ткачук О.Л.* Клінічне застосування динамічної біліарної манометрії // Вісник морської медицини. - 2003. - №2(21). - С.310-313.

14. *Ткачук О.Л. Дзвонковський Т.М., Дебенко В.М.* Досвід застосування малоінвазивної хірургічної тактики при холедохолітазі // Шпитальна хірургія. - 2003. - №2. - С.129-132. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

15. *Ткачук О.Л.* Синдром системної запальної відповіді при обтураційній жовтяниці та його динаміка під впливом декомпресійних хірургічних втручань // Шпитальна хірургія. - 2003. - №3. - С.42-45.

16. *Ткачук О.Л.* Діагностично-лікувальні алгоритми при ургентних ситуаціях у хворих з синдромом жовтяниці // Науковий вісник ужгородського університету. Серія „Медицина”. - 2003. - Вип.20. - С.35-37.

17. *Ткачук О.Л.* Порівняння якості життя пацієнтів, які перенесли відкриті та малоінвазивні операції з причини жовчно-кам'яної хвороби ускладненої холедохолітазом // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Том 11, №2. - С.90-92.

18. *Ткачук О.Л.* Вибір оптимального методу декомпресії жовчних шляхів при хірургічному лікуванні обтураційної жовтяниці пухлинного походження // Шпитальна хірургія. - 2004. - №2. - С.98-101.

19. *Ткачук О.Л.* Порівняння якості життя у пацієнтів, які перенесли відкриті та малоінвазивні паліативні операції з приводу обтураційних жовтяниць пухлинного генезу // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - Київ, 2004. - С.34-40.

20. *Ткачук О.Л., Шевчук І.М., Месоєдова В.А.* Печінкові дисфункції після хірургічної декомпресії у хворих на обтураційні жовтяниці // Харківська хірургічна школа. – 2005. - №2.1(17). – С.107-109. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів).

21. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.* Застосування малоінвазивних паліативних жовчевідвідних втручань у лікуванні хворих на обтураційні жовтяниці пухлинного генезу //

Хірургія України. - 2005. - №2(14). - С. 124-125. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів).

22. Шевчук М.Г., Шевчук І.М., Герич Р.П., Ткачук О.Л., Дроняк М.М., Протас В.В. Системна запальна реакція і сепсис у хворих на гострий біліарний некротичний панкреатит, ускладнений синдромом жовтяниці // Шпитальна хірургія. – 2005. - №4. – С. 32-35. (Здобувачеві належить ідея, частина матеріалу дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів).

23. Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Кахно С.А. Симультантні лапароскопічні втручання у хворих з жовчекам'яною хворобою // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – 2000. - вип 9. – кн.4. –С. 748-750. (Здобувачеві належить ідея, частина матеріалу дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

24. Деклараційний патент 36393А Україна, МКИ А61В17/00, А61М27/00. Спосіб зовнішнього дренажу жовчних шляхів / В.М.Копчак, О.Л.Ткачук, І.М.Шевчук (Україна). - №99126808; Заявл. 14.12.1999; Опубл. 16.04.2001, Бюл.№3. (Здобувачеві належить ідея, матеріали впровадження, підготовка до патентування).

25. Деклараційний патент 36394А Україна, МКИ А61В17/00. Спосіб лікування обтураційної жовтяниці / В.М.Копчак, О.Л.Ткачук, І.М.Шевчук (Україна). - №99126809; Заявл. 14.12.1999; Опубл. 30.03.93, Бюл.№3. (Здобувачеві належить ідея, матеріали впровадження, підготовка до патентування).

26. Рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель. МПК 7А6В8/12. Спосіб діагностики холангіту / Шевчук І.М., Ткачук О.Л., Кринець С.А. - № u200510179; Заявл.28.10.2005. (Здобувачеві належить ідея, матеріали впровадження, підготовка до патентування).

27. Шевчук М.Г., Остапенко Є.А., Кахно С.А., Ткачук О.Л., Шевчук І.М., Меланюк Ю.М. Лапароскопічні втручання при невідкладній патології біліарно-панкреатичної зони // Збірник наукових робіт II конгресу хірургів України.- Київ-Донецьк: „Клінічна хірургія”, 1998. – С.305-306. (Здобувачеві належить частина матеріалу дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

28. Шевчук М.Г., Остапенко Є.А., Кахно С.А., Ткачук О.Л., Шевчук І.М., Меланюк Ю.М. Лапароскопічні операції при ускладненій жовчекам'яній хворобі та гострому панкреатиті // Збірник робіт наукової конференції, присвяченої 80-річчю академіка О.О.Шалімова „Актуальні проблеми панкреатогепатобіліарної хірургії”. – К.: „Клінічна хірургія”, 1998. – С. 162-164. (Здобувачеві належить ідея, частина матеріалу дослідження, підготовка до друку).

29. Ткачук О.Л. Диференційоване лікування біліарної обструкції при гострому панкреатиті // Матеріали VII конгресу СФУЛТ. - Ужгород, 1998. - т.1. - С.102-103.

30. *Ткачук О.Л.* Тенденції хірургічної тактики при калькульозному холециститі, ускладненому холедохолітіазом // Галицький лікарський вісник. / Матеріали Всеукраїнської наукової конференції хірургів. - 1999. - Т.6, №3. - С.114-115.

31. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Кахно С.А.* Лапароскопічна холецистектомія, як „золотий стандарт” лікування хворих на жовчекам'яну хворобу // Вісник морської медицини. – 1999. – №2(6). – С. 123-124. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

32. *Ткачук О.Л. Шевчук М.Г., Олексин В.І.* Сфінктерозберігаючі операції, як метод вибору при холедохолітіазі // Тези доповідей VIII конгресу СФУЛГ. - Львів, Трускавець, 2000. - С.413. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

33. *Ткачук О.Л.* Досвід малоінвазивних хірургічних втручань при жовчнокам'яній хворобі //Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії / Матеріали II Українського конгреса по мінімальній інвазивній и ендоскопической хирургии. – Київ, 2001.- Т.5, №3 . - С.23-24.

34. *Ткачук О.Л. Шевчук М.Г.* Варіанти сучасної хірургічної тактики при холедохолітіазі // Тези всеукраїнської конференції з міжнародною участю „Актуальні проблеми відновлювальної хірургії”. - Запоріжжя, 2001. - С.131-132. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

35. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г., С.А.Кахно, О.О.Побуцький* Досвід і перспективи розвитку лапароскопічних втручань при жовчнокам'яній хворобі // Матеріали XX з'їзду хірургів України.- Тернопіль: „Укрмедкнига”, 2002. – Т.2. - С. 34-35. (Здобувачеві належить ідея, частина матеріалу дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

36. *Ткачук О.Л.* Профілактика печінкової недостатності при хірургічному лікуванні тривалих механічних жовтяниць // Матеріали XX з'їзду хірургів України.- Тернопіль: „Укрмедкнига”, 2002. - Т.1. – С.524-525.

37. *Дзвонковський Т.М., Шевчук М.Г., Кахно С.А., Семенів І.П., Ткачук О.Л., Боднарчук І.І., Ціхонь О.В., Дзвонковська Т.Т.* Можливості ендоскопічних методів лікування при механічній жовтяниці різного походження //Вісник морської медицини / Матеріали наук.-практ. конференції „Невирішені та спірні питання хірургії гепатопанкреато-дуоденобіліарної зони”. – Одеса, 2003. - №2(21). – С.142-144. (Здобувачеві належить частина матеріалу дослідження, наукова редакція, підготовка до друку).

38. *Шевчук І.М., Ткачук О.Л., Копчак О.М., Дзвонковський Т.М., Дроняк М.М.* Діагностика та хірургічна тактика у лікуванні хворих на гострий панкреатит, ускладнений жовтяницею //

Науковий вісник ужгородського університету. Серія „Медицина”. - / Матеріали міжнародної конф. хірургів „Окремі питання ургентної хірургії”. – Ужгород, 2003. - Вип.20. - С.165-167. (Здобувачеві належить ідея, частина матеріалу дослідження, наукова редакція).

39. *Шевчук І.М., Ткачук О.Л., Дроняк М.М.* Лікування біліарного панкреатиту з синдромом жовтяниці // Клінічна хірургія. – 2003. - №1. –С.36-37. (Здобувачеві належить частина матеріалу дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

40. *Ткачук О.Л. Шевчук М.Г., Герич Р.П., Дроняк М.М.* Стандартизація хірургічної тактики при обтураційній жовтяниці //Матеріали I Всеукраїнської наук.-практ. конф. „Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії”. – Львів, 2004. – С.160-161. (Здобувачеві належить частина матеріалу дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів).

41. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.* Порівняльна оцінка паліативних жовчевідвідних втручань у хворих на механічні жовтяниці пухлинного генезу // Матеріали ХХІ з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – С. 299-301. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів).

42. *Шевчук І.М., Ткачук О.Л., Кривець С.А.* Шляхи профілактики ранових ускладнень після лапароскопічної холецистектомії // Клінічна хірургія. – 2005. - №11-12. – С.103. (Здобувачеві належить ідея, матеріал дослідження, статистичне обчислення отриманих результатів, підготовка до друку).

АНОТАЦІЯ

Ткачук О.Л. Профілактика та корекція постдекомпресійних дисфункцій печінки у комплексному хірургічному лікуванні хворих на обтураційні жовтяниці. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2006.

Дисертація присвячена поліпшенню безпосередніх та віддалених результатів хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю калькульозного та пухлинного генезу з застосуванням мініінвазивних технологій.

На основі аналізу результатів клінічного та лабораторного моніторингу хворих сформульована теорія патогенезу синдрому біліарної декомпресії та опрацьовано діагностично-лікувальний алгоритм, який визначає обсяг перед- та інтраопераційного обстеження, вибір оптимальної хірургічної тактики, адекватного операційного втручання та медикаментних

середників для профілактики та лікування постдекомпресійних дисфункцій печінки у хворих на обтураційні жовтяниці.

Досліджено вплив малоінвазивних способів жовчовиведення на функціональний стан жовчних шляхів, судинного русла та тканини печінки. Встановлено, що на відміну від відкритих декомпресійних операцій, ендоскопічне стентування жовчних проток при обтураційних жовтяницях пухлинного генезу викликає значно менші прояви дисфункцій печінки у післяопераційному періоді.

Дозоване дренивання жовчних шляхів, тимчасова артеріалізація портального кровопостачання, застосування берлітіону зменшує прояви постдекомпресійної дисфункції печінки.

Реалізація розробленої комплексної хірургічної тактики дозволила знизити частоту ускладнень - на 6% і післяопераційну летальність з 21% до 12%.

Ключові слова: обтураційна жовтяниця, хірургічне лікування, мініінвазивні технології, ускладнення.

АННОТАЦІЯ

Ткачук О. Л. Профилактика и коррекция постдекомпрессионных дисфункций печени в комплексном хирургическом лечении больных обтурационными желтухами. - Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 - хирургия. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2006.

Диссертация посвящена решению одной из актуальных проблем лечения больных с обтурационной желтухой калькулезного и опухолевого генеза - улучшению непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения с применением миниинвазивных технологий.

На основании анализа результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования предложена теория патогенеза синдрома билиарной декомпрессии и разработан лечебно-диагностический алгоритм, который определяет объем до- и интраоперационного обследования больных, выбор оптимальной хирургической тактики, адекватного оперативного вмешательства и медикаментозных средств для профилактики и лечения постдекомпрессионных дисфункций печени у больных с обтурационными желтухами.

По результатам спектральной доплерографии сосудов печени перед и после билиарной декомпрессии с параллельным исследованием функциональных печеночных тестов доказано, что в условиях продолжительного холестаза замедляется своевременная адаптация сосудистого русла печени к быстрой декомпрессии, что вызывает переход ишемии печеночной ткани в

реперфузионное состояние с последующим возникновением постдекомпрессионных печеночных дисфункций.

Обоснована целесообразность применения динамической билиарной манометрии, как метода, позволяющего диагностировать эластично-упругие свойства желчных путей и оценить функциональное состояние их сфинктерного аппарата.

Разработаны показания и технология дозированного дренирования внепеченочных желчных путей, рекомендации по предотвращению быстрой и высокоградиентной декомпрессии в процессе выполнения хирургических желчеотводящих операций.

Установлено, что назначение больным в послеоперационном периоде препарата берлитион существенно снижает проявления реперфузионно-оксидативного стресса и улучшает динамику нормализации функциональных показателей печени.

Применен в клинике метод артериализации портального кровоснабжения печени путем наложения временного надчревно-пупочного шунта, который позволяет избежать гипоксического поражения печени у больных синдром билиарной декомпрессии ишемического типа.

Разработан метод прогнозирования исхода оперативного лечения длительных обтурационных желтух на основании мультифакторного логистического анализа клинико-лабораторных показателей.

Исследовано влияние миниинвазивных способов желчеотведения на функциональное состояние желчных путей, сосудистого русла и паренхимы печени. Установлено, что в отличие от недозированной декомпрессии желчных путей, при наложении билиодигестивных анастомозов, эндоскопическое стентирование желчных путей при обтурационных желтухах опухолевого генеза вызывает значительно меньшие проявления постдекомпрессионных печеночных дисфункций в раннем послеоперационном периоде.

Миниинвазивные вмешательства при обтурационных желтухах существенно улучшают показатели качества жизни.

Реализация разработанной комплексной хирургической тактики рационального выполнения желчеотводящих операций с применением миниинвазивных технологий позволила снизить послеоперационную летальность при желтухах опухолевого происхождения с 21% до 12% частоту послеоперационных осложнений - на 6%.

Ключевые слова: обтурационная желтуха, хирургическое лечение, миниинвазивные технологии, осложнения .

SUMMARY

Tkachuk O.L. Preventive maintenance and correction of post-decompression liver dysfunctions in complex surgical treatment at patients with obstructive jaundices. - Manuscript.

The thesis in search for the scientific degree of the Doctor of Medical Sciences by specialty 14.01.03 – Surgery. I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. Ternopil, 2006.

The dissertation is devoted to improve the early and late results of surgical treatment of patients with obstructive jaundices bile stone or malignant etiology with the application of miniinvasive technologies.

The pathogenesis theory of syndrome biliary decompression is formulated on the base of the analyzing results of clinical and laboratory tests. It also includes a choice of the optimal surgical tactics, adequate operative intervention and drugs for preventive maintenance and treatment of post surgery dysfunctions of a liver at patients with obstructive jaundices.

It has been investigated the influence of miniinvasive bile evacuation on functional condition of bilious ways, vascular channel and tissue of liver. It also has been proved that unlike dosed out decompression of bilious ways while imposing bile-digestive bypass, endoscope bile tracts endoprosthesis at malignant obstructive jaundices causes considerably smaller postdecompressiv postoperative hepatic dysfunctions.

Dosed out decompression of bilious ways, short time arterializations of portal blood supply and application of Berlithion cause decrease of symptoms hepatic dysfunction.

The realization of developed surgical tactic of rational and staged bile draining operations with the using of miniinvasive technologies has allowed to decrease the rate of postoperative complications for 6%; and postoperative lethality from 21% to 12%.

Key words: obstructive jaundice, surgical treatment, miniinvasive technology, complications.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БДА – білідигестивні анастомози
ВВ – ворітна вена
ДБМ – динамічна біліарна манометрія
ЕРБС – ендоскопічне ретроградне біліарне стентування
ЕРПСТ – ендоскопічна ретроградна папілосфінктеротомія
ЕРПХГ – ендоскопічна ретроградна пакреатохолангіографія
ЗПА – загальна печінкова артерія
КТ – комп'ютерна томографія
ЛЕ – літоекстракція
ЛС – лапароскопія
ЛСБС – лапароскопічне біліарне стентування
ЛТ – лапаротомія
ЛХЕ – лапароскопічна холецистектомія
ОЖ – обтураційна жовтяниця
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
СБД – синдром біліарної декомпресії
ХЕ – холецистектомія
ХЕС – холецистоентеростомія
ЧС – черевний стовбур
ЧЧПБС – черезшкірно-черезпечінкове біліарне стентування
ЧЧПХС – черезшкірно-черезпечінкова хол ангіостомія
ІЛ-1 – інтерлейкін-1
TNF- α – фактор некрозу пухлин- α