МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДВНЗ "ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО" МОЗ УКРАЇНИ

ШАБАТ ГАЛИНА ІВАНІВНА

УДК: 547.93+616.36-008.5+616-089+616.361

ДИНАМІКА ТОКСИЧНОСТІ ЖОВЧІ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ І ВИБІР ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ

14.01.03 – хірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2013

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Ткачук Олег Любомирович,

ДВНЗ "Івано- Франківський національний медичний університет" МОЗ України, завідувач кафедри хірургії факультету післядипломної освіти.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, заслужений лікар України **Хомяк Ігор Васильович**, Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, головний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток;

доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України **Іфтодій Андріан Георгійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та урології, проректор з лікувальної роботи.

Захист дисертації відбудеться 26 вересня 2013 року о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" МОЗ України за адресою: майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" МОЗ України за адресою: вул. Січових Стрільців, 8, м. Тернопіль, 46001.

Автореферат розісланий 23 серпня 2013 року.

Вчений секретар І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблеми діагностики та лікування синдрому обтураційної жовтяниці нині залишаються важливим завданням клінічної хірургії (Ю.М. Захараш, 2008; Л.Я. Ковальчук, 2010).

Захворювання гепатобіліарної системи становлять майже 40 % хвороб органів травлення. Багато сучасних дослідників відзначають зростання кількості ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби, зокрема непрохідності загальної жовчної протоки, викликаної холедохолітіазом (С.Ф. Багненко, 2007; В.М. Копчак, 2004; Л.Я.Ковальчук, 2010; І.Я. Дзюбановський, 2010; С.М. Елисеев, 2010). Щороку зростає кількість випадків обтураційної жовтяниці злоякісного генезу (T.H. Baron, 2010). У хворих із тривалим холестазом відзначають високу післяопераційну летальність, яка, за даними різних авторів, досягає 21,1-32,3 % (П.Г. Кондратенко, 2002). Часто у хворих, стан яких до операції був відносно компенсованим, після операції виявляють клінічні ознаки наростаючої печінкової недостатності (М.Г. Шевчук, 2006; С.М. Елисеев, 2010). Розвиток малоінвазивних хірургічних технологій суттєво вплинув на хірургічну стратегію при патології жовчних шляхів (І.В.Хомяк, 2005; М.Ю. Нечитайло і співавт., 2006, Ю.С. Семенюк, 2010).Однак прогрес біліарної хірургії ще не привів до повного розуміння патогенезу розладів та патологічних станів, пов'язаних з порушенням відтоку жовчі. Залишається проблематичним вибір діагностичної та хірургічної тактики у веденні хворих із довготривалою та ускладненою обтураційною жовтяницею, що супроводжується високими показниками ускладнень та летальності (О.М. Болдіжар, 2003; І.М. Шевчук, 2004; А.Г. Іфтодій, 2007). Дотепер ще немає єдиного алгоритму діагностичної, лікувальної та хірургічної тактики у веденні хворих на обтураційну жовтяницю, ускладнену печінковою недостатністю. Зокрема, є контраверсійним питання оптимального способу жовчовідведення при доброякісних та злоякісних обтураційних жовтяницях з урахуванням тривалості доопераційної жовтяниці. Зрозумілим є прагнення хірурга відновити біліарний пасаж жовчі і уникнути розвитку синдрому втрати жовчі (О.Л. Ткачук, 2006). Однак чи є безпечною ентерогепатична рециркуляція застійно-токсичної жовчі після розблокування жовчних проток? Чи не викликає токсична жовч післяопераційні ускладнення, зокрема, поглиблення печінкової недостатності, і, відповідно, на чому повинен ґрунтуватися вибір хірургічної тактики у даного контингенту хворих? Ці питання не мають однозначного трактування в науковій літературі і потребують поглибленого вивчення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургії факультету післядипломної освіти та кафедри хірургії № 2 Державного вищого навчального закладу "Івано-Франківський національний медичний університет" на тему: "Корекція ендогенної інтоксикації та дисметаболічних розладів при гострих хірургічних захворюваннях черевної порожнини та

позаочеревинного простору" (№ держреєстрації 0109U003184). Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ і НАМН України "Хірургія" (протокол № 7 від 22 червня 2010 року).

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на обтураційну жовтяницю доброякісного і злоякісного генезу шляхом удосконалення хірургічної тактики на основі вивчення динаміки токсичності жовчі після різних типів біліарної декомпресії і розробки методів попередження ранньої ентерогепатичної рециркуляції її токсичних фракцій.

Завдання дослідження:

1. Вивчити частоту та структуру ускладнень і летальності у хворих на обтураційні жовтяниці пухлинного та доброякісного ґенезу на підставі ретроспективного аналізу матеріалів клініки.
2. Дослідити спектр жовчних кислот сироватки крові у хворих на обтураційні жовтяниці різної етіології та тривалості холестазу.
3. З'ясувати вплив різних варіантів ендоскопічного жовчовідведення на динаміку токсичних фракцій жовчних кислот сироватки крові в ранньому післяопераційному періоді.
4. Оцінити вплив ендобіліарного та назобіліарного дренування холедоха після холедохолітоекстракції на післяопераційну динаміку токсичних фракцій жовчних кислот сироватки крові та її роль у розвитку і попередженні ранньої ентерогепатичної рециркуляції.
5. Порівняти динаміку нормалізації токсичних фракцій жовчних кислот сироватки крові після різних варіантів паліативних операцій при обтураційних жовтяницях пухлинного генезу.
6. Запропонувати патогенетично обґрунтований алгоритм вибору діагностично-лікувальної тактики при тривалих і критичних обтураційних жовтяницях.

Об'єкт дослідження: доброякісні та злоякісні хірургічні захворювання гепато-панкреато-біліарної ділянки, ускладнені обтураційною жовтяницею.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні дані, результати лабораторних та інструментальних досліджень пов'язані з токсичним впливом ранньої ентерогепатичної рециркуляції токсичних фракцій жовчі.

Методи дослідження: клінічні (скарги, анамнез, об'єктивні дані); лабораторні (для визначення кількості еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, ШОЕ, амілази сечі); біохімічні (для визначення вмісту цукру крові, загального білка, білірубіну і його фракцій, ферментів цитолізу (аспартатамінотрансферази та аланінамінотрасферази, амілази крові, активованого часткового тромбінового часу, фібриногену, протромбінового індексу, кон'югованих та некон'югованих жовчних кислот у сироватці крові); інструментально-функціональні (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фібро-езофаго-гастро-дуоденоскопія, екскреторна ретроградна панкреато-холедохографія, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія; соціологічні (анкетування); статистичні (для обробки одержаних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше вивчено спектр жовчних кислот сироватки крові у хворих на обтураційну жовтяницю залежно від тривалості холестазу після різних видів ендобіліарних і лапаротомних втручань.

Досліджено феномен ранньої післяопераційної ентерогепатичної рециркуляції токсичних фракцій жовчі та його вплив на печінкову дисфункцію після різних типів біліарної декомпресії.

Розроблено алгоритм діагностики тяжкості стану хворих на обтураційну жовтяницю залежно від рівня токсичності жовчних кислот і тривалості холестазу.

Удосконалено методи мініінвазивного хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю з урахуванням ризику розвитку ранньої ентерогепатичної рециркуляції токсичних фракцій жовчі та заходи її профілактики.

Практичне значення отриманих результатів. Вперше розроблено та запропоновано обґрунтування хірургічної тактики при тривалих обтураційних жовтяницях залежно від вмісту в сироватці крові обстежуваних хворих токсичних фракцій жовчних кислот. Опрацьовані алгоритми діагностичної та хірургічної тактики для даних груп хворих. Обґрунтована доцільність раннього короткотермінового зовнішнього жовчовідведення при тривалій обтураційній жовтяниці. Запропоновано новий спосіб прогнозування післяопераційних ускладнень, який полягає у застосуванні методу відношення шансів на підставі статистичного аналізу масиву даних клініки щодо впливу концентрації токсичних фракцій жовчних кислот сироватки на наслідки хірургічного втручання, що привело до зменшення ранніх післяопераційних ускладнень з 34,3 до 16,2 %.

За матеріалами дисертації видано інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я № 313-2012 "Алгоритм хірургічної тактики у хворих з обтураційними жовтяницями на основі кількісного визначення токсичних фракцій жовчних кислот" (Київ, 2012).

Результати дослідження впроваджені в роботу хірургічного та гастроентерологічного відділень Івано-Франківської обласної клінічної лікарні, центральної міської клінічної лікарні, першої міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, використовуються у навчальному процесі на кафедрах хірургії № 1, хірургії № 2 та кардіохірургії, хірургії факультету післядипломної освіти ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет".

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено огляд сучасної вітчизняної та іноземної літератури щодо досліджуваної теми, підбір тематичних хворих, поставлена мета і завдання дослідження, обрані методи обстеження. Здобувачем особисто проведене клінічне обстеження хворих та опрацювання первинної медичної документації хворих на обтураційну жовтяницю в Івано-Франківській обласній клінічній лікарні; передопераційну підготовку, забір матеріалу для дослідження, оперативні втручання (переважно в якості асистента хірурга). Низка лабораторних досліджень проведена в лабораторії обласної клінічної лікарні, визначення спектра кон’югованих та некон’югованих жовчних кислот у плазмі крові проведена за допомогою газово-

рідинного хроматографа та мас-спектрометра лабораторії "Заводу ТОС "Барва". Участь автора полягає у заборі матеріалу для досліджень, його первинній обробці та інтерпретації отриманих результатів. Здобувачем проведено статистичну обробку, аналіз та узагальнення одержаних результатів дослідження, написано усі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих зі співавторами, використані фактичні матеріали, отримані здобувачем у результаті виконаної роботи. Обґрунтування висновків та практичних рекомендацій проведено здобувачем разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на: 5 EDS Postgraduate Course Advances in Gastro-intestinal Surgery (Люблін, Польща, 2011), засіданні Івано-Франківського обласного осередку асоціації хірургів України (Івано-Франківськ, 2012рік), 81 науково-практичній конференції студентів і молодих учених з міжнародною участю "Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених" (Івано-Франківськ, 2012), 10 World Congress of the International Hepato-Pancrearo-Biliary Association (Париж, Франція, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з яких 7 статей у фахових виданнях, 1 – у матеріалах конференцій.

Структура і об'єм дисертації. Матеріали дисертаційного дослідження викладені на 168 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту становить 141 сторінку). Дисертація складається зі вступу, шести розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 19 рисунками і 22 таблицями. Список використаних джерел включає 251 бібліографічний опис.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю проведено на підставі даних карт стаціонарного хворого відділення загальної та малоінвазивної хірургії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні (ОКЛ). На ретроспективному етапі дослідження проведено аналіз 157 карт стаціонарних хворих протягом 7 років (2001-2008 рр.). Використовувалася база даних інформаційно-аналітичного центру Івано-Франківської ОКЛ.

Проспективно обстежено 295 пацієнтів, які госпіталізовані з приводу обтураційної жовтяниці (ОЖ) у відділення загальної та/або малоінвазивної хірургії Івано-Франківської ОКЛ. Чоловіків було 114 (38,6 %), жінок – 181 (61,4 %). Вік хворих коливався від 18 до 85 років (М – 65,3±5,8 року). Тривалість жовтяниці відзначали від кількох годин (у 28 (9,5 %) хворих) до кількох місяців (у 14 (4,75 %) хворих) і в середньому становила 12,8±5,44 діб. Проаналізувавши дані клінічного та лабораторно-інструментального обстеження при поступленні в стаціонар, були виключені із дослідження 147 хворих, тому що проведення подальших досліджень на даному

контингенті хворих не відповідало темі та поставленій меті дисертаційної роботи.

Для подальших досліджень відібрано 148 хворих на обтураційну жовтяницю різної етіології, яким проведені різні види оперативних втручань (із зовнішньо-внутрішнім та лише внутрішнім дренуванням) (табл. 1), 20 практично здорових осіб-добровольців із відсутністю патології гепато-панкреато-біліарної системи.

Комісією з біоетики ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет" порушень морально-етичних норм не виявлено (протокол № 65/12 від 09.10.2012 р.).

Хворі, залежно від ґенезу жовтяниці та видів операції, були розподілені на 2 групи та 4 підгрупи.

Таблиця 1

Методи хірургічного відновлення жовчовідтоку при обтураційній жовтяниці

Способи корекції жовчевідтоку	ОЖ непухлинного ґенезу		ОЖ пухлинного ґенезу	
	Абс.	%	Абс.	%
Без зовнішнього жовчовідведення:	**78**	**76,4**	**24**	**52,2**
Лапароскопічна літоекстракція	4	3,9	-	-
Ендоскопічна літоекстракція	60	58,8	-	-
Ендоскопічна літоекстракція+біліарне стентування	9	8,8	-	-
Ендоскопічна папілотомія (ізольована)	5	4,9	1	2,2
Ендоскопічне біліарне стентування	-	-	22	47,8
Холецистоентеростомія	-	-	8	17,4
Холедохоентеростомія	-	-	16	34,8
Гепатикоентеростомія	-	-	1	2,2
Із зовнішнім жовчовідведенням:	**24**	**23,6**	**22**	**47,8**
Ендоскопічна літоекстракція + назобіліарне стентування	22	91,7	-	-
Ендоскопічне назобіліарне стентування	-	-	12	54,6
Гепатикоентеростомія з транспечінковим дренажем жовчних проток	-	-	1	4,5
Гепатикоентеростомія з транскишечним дренажем жовчних проток	-	-	1	4,5
Відкрите біліарне стентування за Кером	2	8,3	7	31,9
Черезпечінкова холангіостомія	-	-	1	4,5

Першу групу становили 102 хворих із обтураційною жовтяницею доброякісного ґенезу – жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), ускладнена холедохолітіазом (ХЛ): підгрупа 1А – 78 хворих на

обтураційну жовтяницю, яким оперативне втручання – холецистектомію з відкритою чи ендоскопічною літоекстракцією завершено відновленням жовчовідтоку у кишечник; підгрупа 1Б – 24 хворих на обтураційну жовтяницю, яким хірургічна чи ендоскопічна літоекстракція завершена одним з варіантів зовнішнього дренування жовчних проток (назобіліарним дренуванням після ендоскопічної літоекстракції або зовнішнім дренуванням холедоха після відкритої холедохотомії).

У другу групу увійшли 46 хворих на обтураційну жовтяницю пухлинного генезу: підгрупа 2А – 24 хворих на обтураційну жовтяницю, яким проводено операції внутрішнього дренування жовчних проток (паліативне ендобіліарне стентування або один з варіантів паліативного біліодигестивного анастомозу); підгрупа 2Б – 22 хворих на обтураційну жовтяницю пухлинного походження, яким проведені дренуючі оперативні втручання із зовнішнім жовчовідведенням. Застосовували такі методи зовнішнього дренування біліарної системи: зовнішнє дренування холедоха (за Вишневським, за Піковським, за Кером); ендоскопічне назобіліарне дренування; черезпечінкову холангіостомію; гепатикоєюностомію на зовнішньому черезкишковому дренажі.

Щоб довести, що в основі печінкової дисфункції у хворих на тривалу обтураційну жовтяницю (ТОЖ) лежить ентерогепатична рециркуляція токсичних фракцій жовчних кислот, ми проводили кількісне визначення сироваткової концентрації токсичних фракцій жовчних кислот при холестазі та після біліарної декомпресії. За результатами дослідження визначали ступінь печінкової дисфункції. При високому вмісті найбільш токсичних літохолевої (ЛХК), дезоксихолевої (ДХК) та хенодезоксихолевої (ХДХК) кислот обирали методи хірургічного лікування, які передбачають зовнішнє дренування жовчних шляхів, що тривало до нормалізації вищенаведених показників.

У сироватці крові хворих на ОЖ проводили кількісне визначення рівня кон’югованих та некон’югованих жовчних кислот за Tagliacozzi D. з використанням рідинного хроматографа та спектрометра. В якості матеріалу для дослідження проводили забір 10 мл венозної крові з ліктьової вени за допомогою стерильного одноразового шприца між 8-10 год ранку натще. Кров отримували шляхом пункції ліктьової вени із додаванням стандартного розчину а також 40 мл метанолу та 8 мл ацетонітрілу, перемішували, центрифугували при 13000 обертів/хв протягом 15 хв, після чого збирали супернатнтну рідину для проведення досліджень. Супернатант з вмістом жовчних кислот аналізували методом рідинної хроматографії та спектрометрії за розширеним і вдосконаленим протоколом, описаним D. Taglicozzi et al. (2003). Використовували хроматограф "NeoChrom class B" (Україна) та масс-спектрометр "SHIMADZU UV-VIS" (Японія). Для визначення кон’югованих жовчних кислот використовували набори реактивів фірми QMX Laboratories, Thaxted, (Великобританія), для некон’югованих жовчних кислот – фірми Sigma-Aldrich (Німеччина). Використовували шість різних дейтерій мічених внутрішніх стандартів (D_5-ХК, D_4-УДХК, D_4-ЛХК, D_4- ГХК, D_4-ГУДХК, D_4-ГЛДХК) та немічені некон’юговані жовчні

кислоти (6-етил-ХДХК, ЛХК, ДХК, ХДХК, ГДХК, ізоУДХК, УДХК, ХК, ГХК, аМХК, bМКХ), гліцин- і таурин-кон'юговані жовчні кислоти (Г-6-етил-ХДХК, ГЛХК, ГДХК, ГХДХК, ГХК, ГУДХК, Т-6-етил-ХДХК, ТЛХК, ТДХК, ТХДХК, ТХК, ТУДХК) і також аллопрегнанолон-3-сульфат та епіаллопрегнанолон-3-сульфат. Проводили калібрування та визначення кількості всіх цих сумішей. Визначення рівня жовчних кислот у сироватці крові проводили в день операції, на 1-у, 3-ю і 5-у доби після операції. Для контролю використовували показники рівня жовчних кислот плазми крові у 20 практично здорових осіб-добровольців з відсутністю патології гепато-біліарної системи.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати аналізу структури ускладнень серед хворих ОЖ як доброякісного, так і пухлинного ґенезу, проведеного ретроспективно шляхом опрацювання масивів 157 карт стаціонарного хворого ОКЛ, виявили деяку спільну закономірність. Післяопераційні ускладнення спостерігали у 157 (25 %) хворих, оперованих з приводу ОЖ. Найважчі ускладнення – це печінкова недостатність, що виникала у 47 % хворих, синдром системної запальної відповіді, сепсис, гнійний холангіт, а також поліорганна дисфункція. ОЖ була несприятливим фоном для проведення хірургічного втручання. Лише у 25 % хворих у післяопераційному періоді відзначена певну позитивну динаміку загального стану хворих та клініко-лабораторних показників. Середній показник летальності серед досліджуваного контингенту хворих на ОЖ різного ґенезу становив 6,4 %, причому при ОЖ непухлинного ґенезу летальність становила 3,4 %, а при ОЖ пухлинного ґенезу – 8,5 %. Ранні післяопераційні ускладнення спостерігали у 136 хворих (34,3 %). Повторно прооперовано 18 хворих (4,5 %) у зв'язку з внутрішньочеревними ускладненнями: розлитий перитоніт (8), кровотеча (4), абсцес черевної порожнини (3), кишкова непрохідність (3).

Серед хворих з пухлинними ОЖ померло у стаціонарі 20 хворих (9,1 %). Виписані у тяжкому стані і померли протягом двох тижнів ще 24 особи (11,1 %). Післяопераційна летальність, до якої включені всі онкологічні хворі, що померли протягом одного місяця після операції, становить 20,2 % (44 хворих).

Післяопераційна летальність у групі тривалих (понад 2 тижні) жовтяниць усіх етіологічних груп становить 12 %, а серед хворих на злоякісні ОЖ – 21 %. Основною причиною післяопераційної летальності при пухлинних жовтяницях була печінкова недостатність (понад 70 %).

Результати, отримані при ретроспективному дослідженні, дозволили узагальнити досвід традиційної тактики при ОЖ, визначити провідні особливості клінічних проявів захворювання, середні показники захворюваності, структури ускладнень та ефективності лікування при традиційній хірургічній тактиці. Дослідження дозволило підтвердити актуальність проблеми профілактики постдекомпресійних дисфункцій печінки на практиці роботи хірургічного

стаціонару та визначити напрямки і методологічні підходи до продовження досліджень на проспективному етапі.

Аналіз ускладнень серед хворих проспективного етапу дослідження, проведений з метою оцінки діагностичної цінності токсичних жовчних кислот (ТЖК) крові та вибору оптимальних варіантів хірургічної тактики, показав, що серед обстежених 148 хворих ранні післяопераційні ускладнення виявлені у 24 хворих (16,2 %). Найпоширенішим ускладненням, як і у ретроспективній групі, виявилася печінкова недостатність різного ступеня тяжкості – у 20 хворих (13,5 %), гнійний холангіт – у 8 хворих (5,4 %). Гострий панкреатит виник у 12 хворих (8,1 %). Гнійно-запальні ускладнення черевної порожнини виникли у 4 (2,7 %) хворих. Летальних наслідків серед обстежених хворих не було.

Нами запропоновано застосування визначення концентрації ТЖК у крові для діагностики ступеня печінкової дисфункції при ОЖ. З метою оцінки впливу підвищеної токсичності жовчних кислот сироватки крові на частоту ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, серед обстежених хворих на ОЖ непухлинного ґенезу виділили 2 групи. До першої групи увійшли 32 хворих, у яких рівень хоча б однієї з токсичних жовчних кислот (літохолевої (≥0,022 Ммоль/л), дезоксихолевої (≥0,142 Ммоль/л) та хенодезоксихолевої (≥0,788Ммоль/л)) перевищував референтні концентрації. До другої групи увійшли 70 хворих з нормальною концентрацією токсичних жовчних кислот. Проведено порівняння шансів одужання без ускладнень в обох групах хворих. Відношення шансів OR, тобто збільшення ризику післяопераційних ускладнень внаслідок підвищеного рівня ТЖК, становить – 10,13. Отже, високий рівень ТЖК сироватки є вагомим предиктором післяопераційних ускладнень при ОЖ непухлинного походження.

Для визначення факторів ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на ОЖ пухлинного ґенезу та оцінки методів жовчовідведення, з точки зору імовірності виникнення даних ускладнень, провели аналіз методом відношення шансів. Зокрема, порівняли шанси виникнення ускладнень у хворих, які перенесли ендобіліарне стентування та відкриті лапаротомні жовчовідвідні втручання. Ендоскопічна паліативна хірургічна тактика зменшує імовірність ранніх післяопераційних ускладнень у 2,5 раза. Дана закономірність була очікуваною, оскільки відомий малотравматичний характер операції ендобіліарного стентування. Однак з точки зору оцінки віддалених наслідків, ендобіліарне стентування викликає необхідність періодичної заміни стента, а також у 10-12 % випадків стає причиною гострого холециститу та холангіту. З іншого боку, у частині випадків ендобіліарне стентування супроводжується технічними труднощами, які змушують обрати відкриту хірургічну тактику.

На нашу думку, при виборі хірургічної тактики при тривалій ОЖ слід враховувати рівень концентрації ТЖК. У хворих з підвищеною концентрацією ТЖК індивідуалізований вибір хірургічної тактики полягає у застосуванні варіантів хірургічного жовчовідвідного втручання із

зовнішнім жовчовідведенням.

Для оцінки ефективності запропонованого індивідуалізованого вибору хірургічної тактики провели порівняння шансів одужання без ускладнень у хворих з підвищеним рівнем ТЖК. Серед обстежених хворих з різною етіологією жовтяниці підвищений рівень хоча б однієї фракції ТЖК виявлений у 97 хворих. Застосовані два варіанти хірургічної тактики. Відношення шансів OR, тобто зменшення ризику післяопераційних ускладнень при правильному виборі хірургічної тактики у хворих на ОЖ з високим рівнем ТЖК, становить – 3,14. Таким чином, підтверджується доцільність індивідуалізованого вибору хірургічної тактики при ОЖ на підставі визначення рівня сироваткової концентрації ТЖК.

Для вивчення спектру жовчних кислот у хворих на різні етіологічні форми обтураційної жовтяниці серед обстежених 148 хворих виділені дві етіологічні групи ОЖ. У 102 хворих (68,9 %) жовтяниця мала калькульозний генез, у 46 хворих (31,1 %) діагностована обтураційна жовтяниця пухлинного ґенезу: у 28 хворих (60,8 %) причиною жовтяниці виявився пухлинний процес голівки підшлункової залози, позапечінкових жовчних проток – у 8 хворих (17,3 %) та великого дуоденального сосочка – у 10 хворих (21,7 %). За тривалістю жовтяниці усі хворі, незалежно від етіології, були розподілені на 3 групи: I – з тривалістю холестазу 1-3 доби; II – 4-21 доби та III – >21 діб. З метою рандомізації хворих за тривалістю жовтяниці вплив етіологічного фактора на спектр жовчних кислот вивчали лише у групі II (75 хворих). З метою рандомізації за рівнем білірубінемії до наступного аналізу взято лише групу хворих з білірубіном від 100 до 300 мкмоль/л. Визначені середні величини концентрації жовчних кислот достовірно відрізняються від контрольної групи, однак не мають істотних відмінностей між етіологічними групами.

Таким чином, етіологічний фактор суттєво не впливає на спектральний склад жовчних кислот при однаковій тривалості жовтяниці та однаковому рівні білірубінемії.

Враховуючи припущення про наростаючий характер змін гомеостазу печінки при холестазі, обстежуваних 148 хворих, залежно від тривалості холестазу, умовно було поділено на три групи: I – з тривалістю холестазу від 1 до 3 діб, II – 4-21 доба та III – з тривалістю холестазу понад 21 добу (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих за тривалістю холестазу до поступлення в стаціонар

ОЖ доброякісного ґенезу			ОЖ пухлинного ґенезу		
102 (68,9 %)			46 (31,1%)		
I (1-3 д)	II (4-21д)	III (>21д)	I (1-3 д)	II (4-21д)	III (>21д)
35 (34,3 %)	43 (42,2 %)	24 (23,5 %)	4 (8,7 %)	24 (52,2 %)	18 (39,1 %)

Серед обстежених 102 хворих із обтураційними жовтяницями непухлинного ґенезу першу групу становили 45 хворих (44 %), другу – 42 хворих (41 %) та третю – 15 хворих (15 %).

Дослідження показало, що при жовчнокам'яній хворобі з хронічним калькульозним холециститом та холедохолітіазом, ускладненими обтураційною жовтяницею, збільшується кількісний рівень жовчних кислот сироватки крові, переважно за рахунок кон'югованих. Привертає увагу те, що в загальному пулі жовчних кислот збільшується кількість токсичних фракцій, зокрема якщо порівнювати хворих з тривалістю холестазу понад 21 добу з групою контролю, то вдвічі збільшується ЛХК, ХДХК збільшується майже в 4 рази, ГДХК – в 23 рази, ГЛХК – в 27 разів, ГХДХК – в 27 разів, ТХК – в 68 разів, та ГХВ – аж майже в 138 разів. Водночас сироваткова концентрація гідрофільних фракцій ЖК, які характеризуються у літературі, як менш токсичні і навіть такі, що мають гепатопротекторні властивості, з триваючою обтурацією жовчних проток, зростає меншою мірою.

Серед обстежених 46 хворих із обтураційною жовтяницею пухлинного ґенезу в першу групу не ввійшло жодного хворого, другу групу становили 34 хворих (74 %) та третю – 12 хворих (26 %). Результати біохімічних аналізів жовчних кислот були схожими. Таким чином, відзначена пряма залежність між тривалістю жовтяниці та рівнем концентрації токсичних фракцій жовчних кислот у сироватці крові. Дана закономірність була раніше досліджена лише для білірубіну сироватки. Однак, саме токсичні жовчні кислоти зумовлюють більшість клінічних проявів ОЖ, у тому числі печінкову та поліорганну недостатність. Для доведення даної закономірності важливо виявити взаємозв'язок між концентрацією ТЖК та показниками функціональної недостатності печінки.

З метою вивчення можливості діагностичного використання тесту визначення сироваткової концентрації ТЖК у діагностиці та моніторингу дисфункції печінки при ОЖ нами проведено дослідження концентрації маркерів цитолізу АлАТ та АсАТ у післяопераційному періоді. Дослідження показало, що проведення внутрішнього дренування жовчних проток призводить до деякого зростання цитолізу у перші три доби післяопераційного періоду, в той час як при зовнішньому жовчовідведенні цитолітичний синдром не зростає.

Паралельне визначення концентрації АлАТ та однієї з найбільш токсичних фракцій жовчних кислот – ЛХК у післяопераційному періоді у хворих з внутрішнім дренуванням жовчних шляхів (група 1А) дозволяє виявити їх кореляційний взаємозв'язок. Аналіз підтверджує, що між сироватковими концентраціями ЛХК та АлАТ існує прямолінійний, прямий (позитивний) зв'язок. Динаміка параметрів є однонаправленою – із збільшенням/зменшенням величини ЛХК збільшується/зменшується рівень величини АлАТ. Зв'язок до лікування, на третю і восьму післяопераційні доби сильний, вірогідний, характеризується коефіцієнтом кореляції (r) в межах 0,71-0,72 при вірогідності похибки $p<0,001$. У першу добу сила зв'язку середня, позитивна, вірогідна при $r=0,52$ ($p<0,01$). Це можна пояснити індивідуальною реакцією організму на оперативне втручання, а також впливом інших чинників, що не вивчалися в межах нашого

дослідження.

Проведено аналогічний аналіз паралельної динаміки показників ЛХК та АлАТ у хворих групи ІІА. При порівнянні результатів досліджень рівня ЛХК та АлАТ встановили, що обидва параметри мають тенденцію до зростання у ранньому післяопераційному періоді. Починаючи з третьої післяопераційної доби рівень знижувався, а на восьму післяопераційну добу наближався до норми.

Визначили кореляційну залежність даних величин. Форма зв'язку між ними прямолінійна, оскільки зміна величини концентрації ЛХК відповідала зміні вмісту АлАТ при незначних коливаннях. Зв'язок прямий (із збільшенням одного параметру, збільшувався інший), а сила зв'язку в різні періоди лікування була різною: перша і восьма післяопераційна доби – середній, вірогідний ($r=0,49$ та $r=0,60$ при $p<0,01$, 0,001) на третю післяопераційну добу зв'язок сильний, що характеризується коефіцієнтом кореляції (r) 0,73 при вірогідності похибки $p<0,001$.

Таким чином, як у хворих на калькульозну обтураційну жовтяницю, так і при пухлинній обструкції жовчних проток, виникнення післядекомпресійної дисфункції печінки та погіршання стану хворих у післяопераційному періоді вірогідно пов`язане із зростанням сироваткових концентрацій ТЖК внаслідок ентерогепатичної рециркуляції токсичних компонентів застійної жовчі, зокрема ЛХК. Якщо зростання концентрації цитолітичних ферментів відображає відомий клінічний феномен цитолізу під впливом гепатотоксичних антибіотиків та препаратів для наркозу, то зростання концентрації ТЖК очевидно є недостатньо вивченим, однак можна припустити, що ці явища пов`язані, тому оцінка концентрації ТЖК може бути цінною як для діагностики та моніторингу, так і для вибору патогенетично обгрунтованої хірургічної тактики.

Для порівняння ефективності різних способів жовчовідведення нами проаналізовано динаміку показників токсичності жовчі та функціонального стану печінки у хворих на обтураційну жовтяницю пухлинного генезу після ендоскопічних втручань з внутрішнім та зовнішнім жовчовідведенням, динаміку післяопераційного відновлення після ендоскопічної холедохолітоекстракції з внутрішнім та зовнішнім жовчовідведенням та динаміку післяопераційного відновлення при біліодигестивних анастомозах з та без зовнішнього жовчовідведення.

Усім хворим, крім загально-клінічних, лабораторних та інструментальних (ультрасонографія, ЕРПХГ) методів обстеження, проводили забір крові для визначення спектру кон'югованих та некон'югованих жовчних кислот у сироватці крові в день операції, на 1-у, 3-ю та 8-у доби після операції.

Нами обстежено 46 хворих на довготривалу ОЖ, спричинену пухлинами позапечінкових жовчних шляхів, а також голівки підшлункової залози, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні малоінвазивної хірургії Івано-Франківської ОКЛ та Івано-Франківської центральної

міської клінічної лікарні впродовж 2009-2012 років, серед них було 32 (69,6 %) чоловіків, 14 (30,4 %) жінок. Середній вік хворих становив 74±1,2 роки. Всім хворим було виконано ЕРПХГ із папілосфінктеротомією. Залежно від способу дренування жовчних шляхів хворих було розподілено на дві групи. У І групу ввійшли 34 хворих, яким проводили ЕРПХГ із папілосфінктеротомією та ендобіліарним стентуванням, з них у 30 (65,2 %) хворих проведено ендобіліарне стентування поліпропіленовими стентами, у 4 (8,7%) хворих – металевими гнучкими стентами. У ІІ – 12 пацієнтів (26,1 %), в яких після ЕРПХГ із папілосфінктеротомією проводили назо-біліарне дренування (НД).

На час госпіталізації, за даними ультрасонографії, ширина загальної жовчної протоки становила в середньому 18±4,0 мм. При динамічному спостереженні діаметр загальної жовчної протоки на третю добу становив у обох групах хворих в середньому 12±2,2 мм, на восьму добу – 8±0,8 мм. Наявність гострого гнійного холангіту констатували у 18 (52,9 %) хворих І групи та у 5 (41,7 %) хворих ІІ групи. Дослідження показали, що у хворих, яким проведено ЕПСТ і НД жовчних шляхів, швидше та ефективніше відбувалася нормалізація основних біохімічних показників характерних для ОЖ.

Проведене дослідження показало, що у хворих із ОЖ, спричиненою пухлинами позапечінкових жовчних шляхів та голівки підшлункової залози, зростав кількісний рівень жовчних кислот у сироватці крові, переважно за рахунок кон’югованих. У загальному пулі жовчних кислот хворих із пухлинними ОЖ збільшувалася кількість токсичних фракцій, порівняно з контрольною групою. Водночас, сироваткова концентрація гідрофільних фракцій жовчних кислот у хворих із ОЖ, які менш токсичні і мають гепатопротекторні властивості, зростала у меншій мірі.

У ІІ групі хворих, яким проведено ЕПСТ+НД, кількісна нормалізація основних показників жовчних кислот відбувалася швидше. Так, у хворих І групи після ЕПСТ рівень найбільш токсичної літохолевої кислоти в сироватці крові на першу добу практично не змінився (з 0,025±0,06 до 0,024±0,06 Ммоль/л), на 3-тю добу – в 1,3 раза (до 0,019±0,03 Ммоль/л) та на 8-у добу – у 1,6 раза (до 0,015±0,03 Ммоль/л) і не досягав нормальних величин. У хворих ІІ групи після ЕПСТ+НД рівень літохолевої кислоти в сироватці крові на першу добу знижувався в 1,4 раза (з 0,025±0,06 до 0,017±0,03 Ммоль/л), на 3-тю – в 1,6 раза (до 0,015±0,03Ммоль/л) та на 8-у – у 2,1 раза (до 0,012±0,03 Ммоль/л) і майже відповідав показникам норми. Таким чином, у хворих на тривалі ОЖ при застосуванні ЕПСТ+ЕБС і ЕПСТ+НД зміна концентрації жовчних кислот у сироватці крові є різною. У хворих з ЕПСТ+НД нормалізація токсичних фракцій жовчних кислот відбувалася швидше.

Нами обстежено 59 хворих на довготривалу (понад 2 тижні) ОЖ, спричинену резидуальним холедохолітіазом, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні малоінвазивної хірургії

Івано-Франківської ОКЛ та відділенні інвазивних методів дослідження Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні впродовж 2009-2012 років. Серед них жінок було 43 (73,5 %), чоловіків – 16 (26,5 %). Середній вік хворих становив 72±1,2 роки. У І групу включено 37 хворих, яким проводили тільки ендоскопічну папілосфінктеротомію (ЕПСТ), у ІІ – 22 пацієнтів, в яких після ЕПСТ і літоекстракції проводили назобіліарне дренування (НД).

На час госпіталізації, за даними ультрасонографії, ширина загальної жовчної протоки становила в середньому 18±4,0 мм. При динамічному спостереженні діаметр загальної жовчної протоки на 3-тю добу становив у обох групах хворих в середньому 8±2,2 мм, на 8-у добу – 6±0,8 мм. Наявність гострого гнійного холангіту констатували у 8 (40,0 %) хворих І групи та у 10 (71,4 %) хворих ІІ групи.

Дослідження показали, що у хворих, яким проведено ЕПСТ і НД жовчних шляхів, швидше та ефективніше відбувалася нормалізація основних біохімічних показників, характерних для ОЖ.

Проведене дослідження показало, що у хворих із ОЖ, спричиненою резидуальним холедохолітіазом, зростав кількісний рівень жовчних кислот у сироватці крові, переважно за рахунок кон’югованих. У загальному пулі жовчних кислот хворих із ОЖ на ґрунті резидуального холедохолітіазу збільшувалася кількість токсичних фракцій, порівняно з контрольною групою. Сироваткова концентрація гідрофільних фракцій жовчних кислот у хворих із ОЖ, які менш токсичні і мають гепатопротекторні властивості, зростала меншою мірою.

У ІІ групі хворих, яким проведено ЕПСТ+НД, кількісна нормалізація основних показників жовчних кислот відбувалася швидше. Так, у хворих І групи після ЕПСТ рівень найбільш токсичної літохолевої кислоти в сироватці крові на першу добу знижувався тільки в 0,88 раза (з 0,022±0,06 до 0,025±0,06 Ммоль/л), на 3-тю добу – в 1,2 раза (до 0,018±0,03 Ммоль/л) та на 8-у добу – у 1,6 раза (до 0,014±0,03 Ммоль/л) і не досягав нормальної величини. У хворих ІІ групи після ЕПСТ+НД рівень літохолевої кислоти в сироватці крові на першу добу знижувався в 1,3 раза (з 0,022±0,06 до 0,017±0,03 Ммоль/л), на 3-тю – в 1,4 раза (до 0,016±0,03Ммоль/л), на 8-у – у 1,8 раза (до 0,012±0,03 Ммоль/л) і майже відповідав показникам норми. Таким чином, у хворих на тривалі ОЖ на ґрунті резидуального холедохолітіазу при застосуванні ЕПСТ і ЕПСТ+НД зміна концентрації жовчних кислот у сироватці крові є різною. У хворих з ЕПСТ+НД нормалізація токсичних фракцій жовчних кислот відбувалася більш швидко.

Хірургічна корекція тривалої обтураційної жовтяниці, спричиненої резидуальним холедохолітіазом, може бути здійснена ендоскопічною папілосфінктеротомією з літоекстракцією і відновленням гепатоентерального пасажу жовчі. Більш перспективним для ліквідації жовтяниці і профілактики постдекомпресійної ентерогепатичної циркуляції токсичних фракцій жовчних кислот є додаткова постановка назобіліарного дренажа.

Нами обстежено 35 хворих на довготривалу ОЖ, спричинену пухлинами позапечінкових

жовчних шляхів, а також голівки підшлункової залози, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні малоінвазивної хірургії Івано-Франківської ОКЛ та Івано-Франківської центральної міської клінічної лікарні впродовж 2009-2011 років. Серед них – 20 (57,1 %) чоловіків, 15 (42,9 %) жінок. Середній вік хворих становив 74,0±1,5 роки. Залежно від способу дренування жовчних шляхів хворих було розподілено на дві групи. У І групу включено 25 хворих (71,4 %), яким накладали біліодігестивні анастомози без зовнішнього жовчовідведення, серед них у 8 хворих (32 %) проведена холецистоентеростомія, у 16 хворих (64 %) – холедохоентеростомія, у 1 хворого (4 %) – гепатикоентеростомія. У ІІ групу включено 10 пацієнтів (28,6 %), у яких проведені операції із зовнішнім жовчовідведенням: відкрите ендобіліарне стентування за Кером проведено у 7 хворих (70 %), гепатикоентеростомію з транспечінковим дренажем жовчних шляхів – в 1 хворого (10 %), гепатикоентеростомію з транспечінковим дренажем жовчних проток – в 1 хворого (10 %) та черезпечінкову холангіостомію – в 1 пацієнта (10 %).

На час госпіталізації, за даними ультрасонографії, ширина загальної жовчної протоки становила в середньому 23,0±1,4 мм. При динамічному спостереженні діаметр загальної жовчної протоки на 3-тю добу становив у обох групах хворих в середньому 14,0±2,1 мм, на 8-у добу – 8,0±0,8 мм. Дослідження показали, що у хворих, яким накладено біліодігестивні анастомози із зовнішнім жовчовідведенням, швидше та ефективніше відбувалася нормалізація основних біохімічних показників характерних для ОЖ.

Проведене дослідження показало, що у хворих із ОЖ, спричиненою пухлинами позапечінкових жовчних шляхів та голівки підшлункової залози, зростав кількісний рівень жовчних кислот у сироватці крові, переважно за рахунок кон’югованих. У загальному пулі жовчних кислот хворих із пухлинними ОЖ збільшувалася кількість токсичних фракцій, порівняно з контрольною групою. Водночас, сироваткова концентрація гідрофільних фракцій жовчних кислот у хворих із ОЖ, які менш токсичні і мають гепатопротекторні властивості, зростала у меншій мірі.

У ІІ групі хворих, яким проведено накладання біліодігестивних анастомозів із проведенням зовнішнього жовчовідведення, кількісна нормалізація основних показників жовчних кислот відбувалася швидше. Так, у хворих І групи при відсутності зовнішнього дренування рівень найбільш токсичної літохолевої кислоти в сироватці крові на першу добу не знижувався (залишався на рівні 0,025±0,06 Ммоль/л), на 3-тю добу знижувався в 1,3 раза (до 0,019±0,03 Ммоль/л) та на 8-у добу – у 1,6 раза (до 0,016±0,03 Ммоль/л) і не досягав нормальної величини. У хворих ІІ групи після накладення біліодігестивних анастомозів із зовнішнім жовчовідведенням рівень літохолевої кислоти в сироватці крові на першу добу знижувався в 1,4 раза (з 0,025±0,06 до 0,018±0,03 Ммоль/л), на 3-тю – в 1,8 раза (до 0,014±0,03Ммоль/л) та на 8-у – у 2,1 раза (до 0,012±0,03 Ммоль/л) і майже відповідав показникам норми. Таким чином, у хворих на тривалі ОЖ

при застосуванні біліодігестивних анастомозів із відновленням ентерального пасажу жовчі та при накладенні біліодігестивних анастомозів із зовнішнім жовчовідведенням зміна концентрації жовчних кислот у сироватці крові є різною. У хворих з накладанням біліодігестивних анастомозів із зовнішнім жовчовідведенням нормалізація токсичних фракцій жовчних кислот відбувалася швидше.

Як підсумок наших досліджень, нами розроблено алгоритм хірургічної тактики на основі кількісних показників токсичних фракцій жовчних кислот.

Відомі способи лікування обтураційних жовтяниць передбачають відновлення відтоку жовчі у кишечник. Однак відомо, що жовч, депонована у жовчних протоках, при тривалих обтураційних жовтяницях має токсичні властивості.

Тривалий час в патогенезі ОЖ ключове значення надавали підвищенню рівня білірубіну і його токсичним ефектам. Однак, будучи акцептором активних форм кисню, він виявляє гепатопротекторну дію, а цитотоксичний вплив здійснюють жовчні кислоти (ЖК). Гідрофобні ЖК є гепато-токсичними (літохолева (ЛХК) > дезоксихолева (ДХК) > хенодезоксихолева (ХДХК). Залежно від концентрації вони викликають холестаз (ЛХК > ДХК), некроз (ЛХК > ДХК) або апоптоз гепатоцитів (ЛХК > ДХК > ХДХК). ДХК крім того володіє канцерогенними властивостями. Гідрофільні ЖК попереджують розвиток холестазу або некрозу/апоптозу гепатоцитів (УДХК, МХК).

Основна увага в діагностиці та виборі хірургічної тактики при тривалих обтураційних жовтяницях присвячується дослідженню функції печінки та ступеня дилятованості жовчних шляхів за допомогою ультразвукових, рентгенологічних та лабораторних методів, але кількісне дослідження жовчних кислот, і, зокрема, їхніх токсичних фракцій, не має рутинного застосування. Хоча за даними літератури, саме гідрофобні жовчні кислоти, які накопичуються під час холестазу, чинять найбільш ушкоджуючий вплив на печінку та інші внутрішні органи, тому актуальним є вивчення динаміки концентрації токсичних фракцій жовчі при холестазі та після біліарної декомпресії.

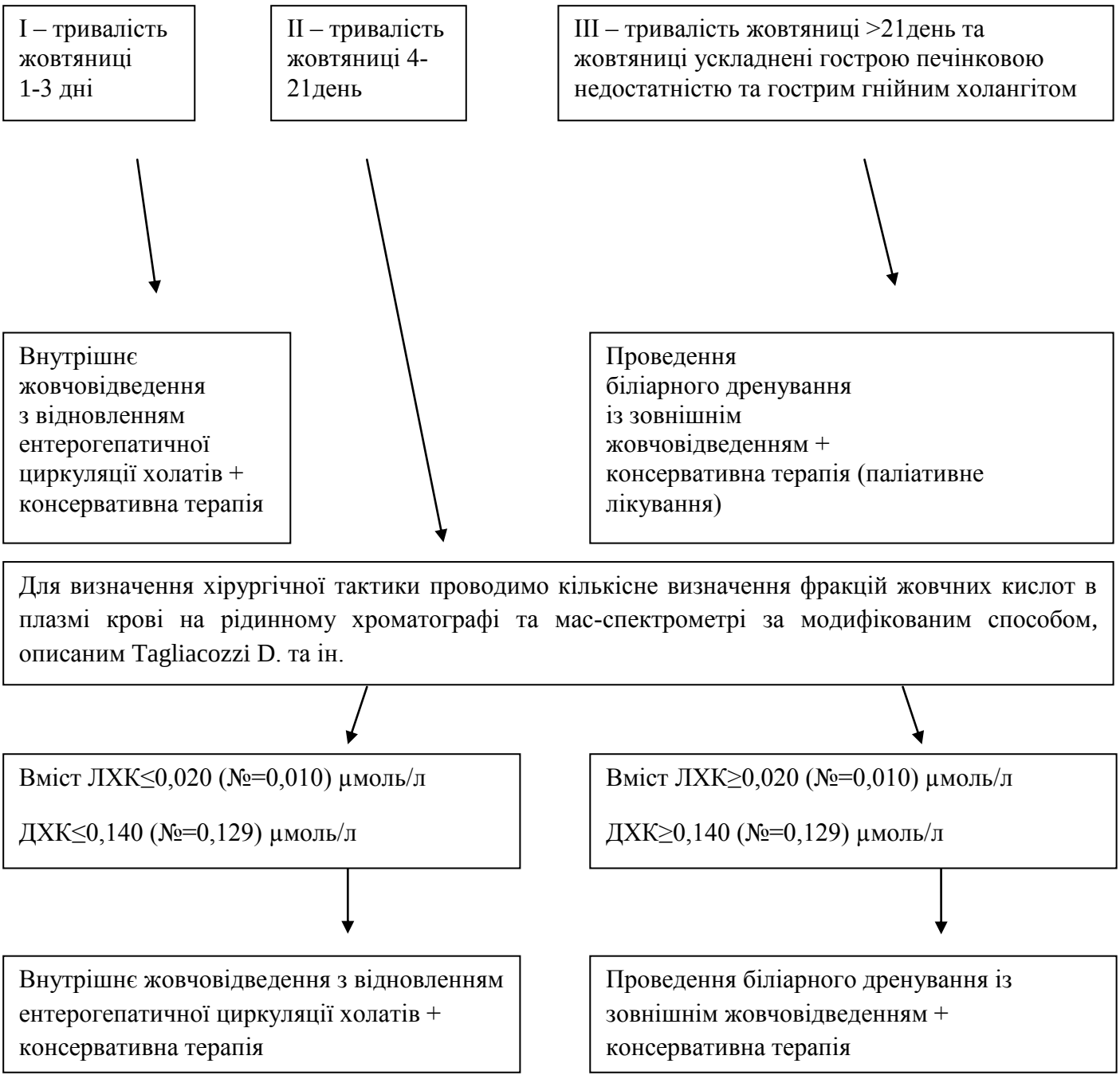
На нашу думку, етіологія синдрому біліарної декомпресії, значною мірою пов’язана із постдекомпресійною ентерогепатичною рециркуляцією токсичних фракцій жовчних кислот. У зв’язку з чим обґрунтоване кількісне виявлення токсичних фракцій жовчних кислот при холестазі та після біліарної декомпресії. При високому вмісті найбільш токсичних літохолевої, дезоксихолевої та хенодезоксихолевої кислот рекомендовано проводити зовнішнє дренування жовчних шляхів, яке триватиме до нормалізації вищеперерахованих показників.

Поставлене завдання досягається тим, що хворим з ОЖ проводиться кількісне визначення рівнів кон’югованих та некон’югованих ЖК за модифікованим способом описаним Tagliacozzi D. та ін. і, відповідно до отриманих показників, при холестазі проводиться вибір методу

жовчовідведення, а термін зовнішнього дренування жовчних шляхів визначається за нормалізацією токсичних фракцій ЖК.

Виявлено високу прогностичну і діагностичну спроможність методу кількісного визначення ЖК за допомогою рідинного хроматографа та мас-спектрометра, який дозволяє з високою достовірністю оцінити ризик виникнення ускладнень і тяжкість стану хворого з тривалою ОЖ, володіє високою чутливістю і специфічністю, щодо прогнозу госпітальної летальності у хворих, добре корелює з об'єктивними системами оцінки тяжкості хворого.

Запропонований алгоритм лікувальної і хірургічної тактики у хворих з ОЖ, залежно від кількісних показників токсичних фракцій ЖК рідинним хроматографом та мас-спектрометром, дозволяє в найкоротший термін визначити найоптимальніший спосіб жовчовідведення та провести корекцію печінкової недостатності, що призводить до покращення ефективності лікування хворих, статистично достовірно знижує летальність ($p \leq 0,05$), прискорює одужання (рис. 1).



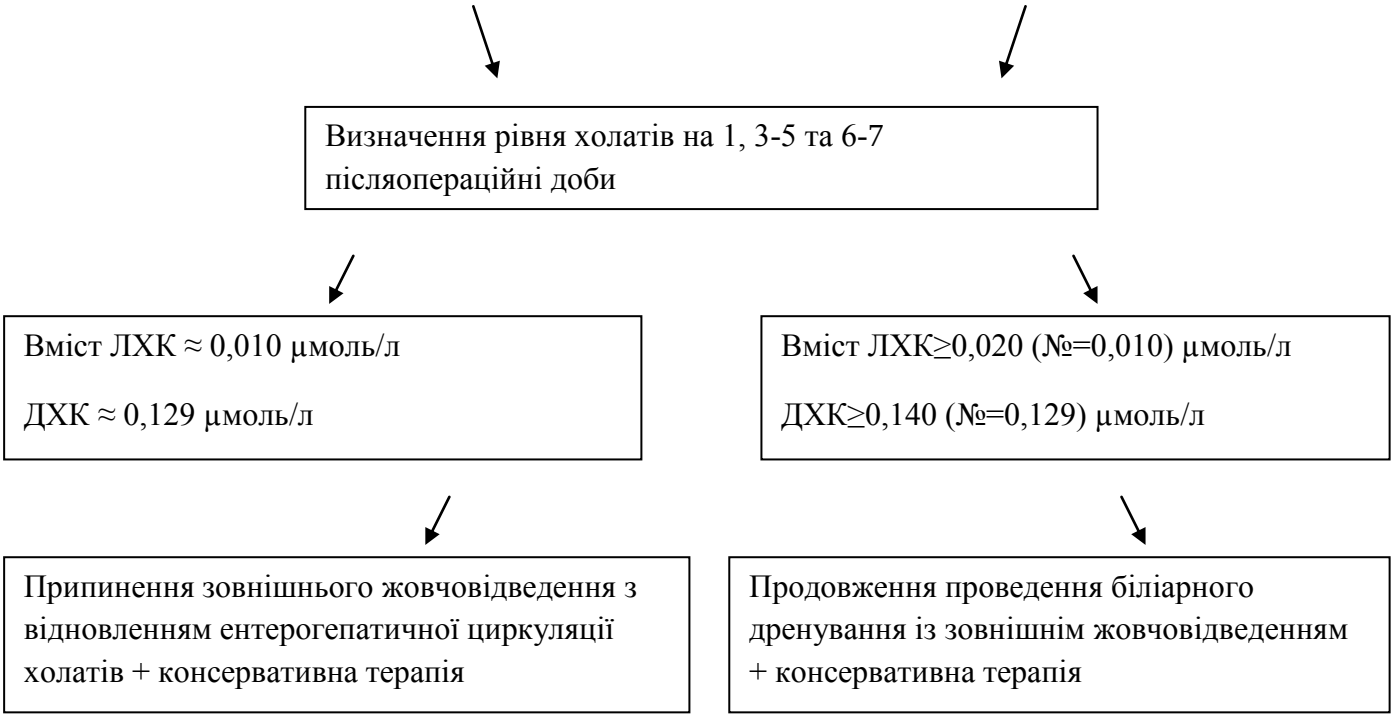


Рис. 1. Алгоритм хірургічної тактики у хворих з обтураційною жовтяницею.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені теоретичні узагальнення і нове вирішення наукового завдання оптимальної діагностики і лікування хворих на обтураційну жовтяницю, яке включає визначення концентрації токсичних жовчних кислот сироватки крові, і на цій підставі визначення ступеня ризику ускладнень та патогенетичний вибір хірургічної тактики.

1. Найбільш поширеним ускладненням після ендоскопічного та хірургічного жовчовідведення при обтураційних жовтяницях є печінкова недостатність, яка складає 47 %. Післяопераційна летальність складає 8,5 % при пухлинних жовтяницях і 3,4 % при жовтяницях доброякісного ґенезу.

2. При тривалих обтураційних жовтяницях незалежно від етіології зростає кількість токсичних фракцій жовчних кислот у сироватці крові. Зокрема, концентрація літохолевої кислоти максимально в середньому зростає до 0,022±0,06 (контрольна група – 0,011±0,05) μмоль/л, хенодезоксихолевої кислоти – до 0,792±0,13 (контрольна група – 0,129) μмоль/л та гліколітохолевої кислоти до 0,195±0,14 (контрольна група – 0,007±0,03) μмоль/л. Гідрофільні фракції жовчних кислот збільшуються у сироватці крові помірно. Зокрема концентрація урсодезоксихолевої кислоти максимально в середньому зростає до 0,344±0,07 (контрольна група – 0,119±0,05) μмоль/л та холевої кислоти – до 1,281±0,14 (контрольна група – 0,112±0,03) μмоль/л.

3. При ендоскопічному жовчовідведенні у хворих із обтураційними жовтяницями як пухлинного, так і калькульозного ґенезу зниження кількості токсичних фракцій жовчних кислот

швидше та ефективніше відбувається при постановці назобіліарного дренажа. Назобіліарне дренування дозволяє у хворих проводити дозовану біліарну декомпресію жовчних шляхів та запобігає постдекомпресійній ентерогепатичній циркуляції токсичних фракцій жовчних кислот.

4. При застосуванні зовнішнього дренування холедоха після літоекстракції у хворих з тривалою обтураційною жовтяницею спостерігається швидше зниження сироваткової концентрації токсичних жовчних кислот порівняно з групою хворих, де застосовували глухий шов холедоха і виключно внутрішнє дренування холедоха шляхом передопераційної папілотомії.

5. У хворих на тривалі обтураційні жовтяниці при застосуванні біліодигестивних анастомозів із відновленням ентерального пасажу жовчі нормалізація токсичних фракцій жовчних кислот відбувається повільніше, ніж при накладанні біліодигестивних анастомозів із зовнішнім жовчовідведенням.

6. При тривалих обтураційних жовтяницях незалежно від етіології слід обирати ті варіанти ендоскопічного чи хірургічного жовчовідведення, які забезпечують зовнішній дренаж жовчі протягом перших діб після операції, оскільки зовнішнє жовчовідведення запобігає ранній ентерогепатичній рециркуляції токсичних жовчних кислот та сприяє зменшенню виникнення печінкової недостатності в ранньому післяопераційному періоді з 47 до 13,5 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на тривалу обтураційну жовтяницю, незалежно від її етіології, доцільно проводити діагностику печінкової дисфункції за концентрацією токсичних фракцій жовчних кислот методом хроматографії та спектрометрії за D. Taglicozzi у модифікації Hanns-Ulrich Marschall, при цьому підвищена концентрація хоча б одної фракції (літохолевої (≥0,022 Ммоль/л), дезоксихолевої (≥0,142 Ммоль/л) та хенодезоксихолевої (≥0,788Ммоль/л) свідчить про виражену печінкову дисфункцію.

2. При перевищенні концентрації хоча б однієї з токсичних фракцій жовчних кислот сироватки крові (літохолевої (≥0,022 Ммоль/л), дезоксихолевої (≥0,142 Ммоль/л) та хенодезоксихолевої (≥0,788Ммоль/л)) слід застосовувати такі варіанти хірургічного лікування, що запобігають ранній ентерогепатичній рециркуляції жовчних кислот, тобто у випадках ендоскопічної літоекстракції завершити операцію ендоскопічної літоекстракції назобіліарним дренуванням, а у випадках накладання біліодигестивних анастомозів формувати анастомози на зовнішньому транскишечному чи трансгепатичному дренажі.

3. Тривалість застосовування назобіліарного дренування чи зовнішнього дренування при відкритих операціях визначається нормалізацією сироваткової концентрації всіх трьох жовчних кислот, а саме літохолевої – до 011±0,005 Ммоль/л, дезоксихолевої – до 0,128±0,005 Ммоль/л та хенодезоксихолевої – до 0,200±0,001 Ммоль/л).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шабат Г. І. Методи корекції пасажу жовчі при обтураційній жовтяниці / Г. І. Шабат // Галицький лікарський вісник. – 2011. – Т. 18, № 4. – С. 121–125.

2. Ткачук О. Л. Вплив тривалості холестазу на спектр жовчних кислот / О. Л. Ткачук, Г. І. Шабат, В. Р. Яновський // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 74–77. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

3. Ткачук О. Л. Доцільність назобіліарного дренування після ендоскопічної літоекстракції при тривалих обтураційних жовтяницях. / О. Л. Ткачук, Г. І. Шабат, А. П. Паливода // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 106–109. *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

4. Ткачук О. Л. Вибір методу передопераційного біліарного дренування у хворих на пухлинну обтураційну жовтяницю / О. Л. Ткачук, Г. І. Шабат // Практична медицина. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 43–50 *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

5. Ткачук О. Л. Вибір методу біліарної декомпресії при механічній жовтяниці пухлинної етіології / О. Л. Ткачук, Г. І. Шабат // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т. 19, № 4. – С. 160–163 *(Здобувач проводила огляд літератури, підготувала статтю до друку).*

6. Шабат Г. І. Спектр жовчних кислот у хворих на різні етіологічні форми обтураційної жовтяниці / Г. І. Шабат // Практична медицина. – 2012. – Т. 18, № 5. – С. 118–121.

7. Шабат Г. І. Вибір методу жовчевідведення за тривалої обтураційної жовтяниці / Г. І. Шабат // Клінічна хірургія. – 2013. – № 1 (839). – С. 9–11.

8. Шабат Г. І. Аналіз ускладнень при тривалих обтураційних жовтяницях / Г. І. Шабат, В. Р. Яновський // Сучасні проблеми медицини і фармації в наукових розробках студентів і молодих вчених : 81-а науково-практична конференція студентів і молодих учених з міжнародною участю, 29–30 березня 2012 р. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2012. – С. 258–259 *(Здобувач проводила клінічні обстеження хворих і проаналізувала отримані результати, підготувала тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Шабат Г.І. Динаміка токсичності жовчі у хворих на обтураційну жовтяницю і вибір хірургічної тактики. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю

14.01.03 – хірургія. – Державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" МОЗ України». Тернопіль, 2013.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню важливого науково-практичного завдання – підвищення ефективність лікування хворих на обтураційну жовтяницю, яке включає визначення концентрації токсичних жовчних кислот сироватки крові, і на цій підставі встановлення ступеня ризику ускладнень та патогенетичний вибір хірургічної тактики.

Доведено високу прогностичну і діагностичну спроможність методу кількісного визначення жовчних кислот за допомогою рідинного хроматографа та мас-спектрометра, який дозволяє з високою достовірністю оцінити ризик виникнення ускладнень і тяжкість стану хворого з тривалою обтураційною жовтяницею, володіє високою чутливістю і специфічністю, щодо прогнозу госпітальної летальності у хворих, добре корелює з об'єктивними системами оцінки тяжкості хворого.

Запропоновано алгоритм лікувальної і хірургічної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю, який дозволяє в найкоротший термін визначити найоптимальніший спосіб жовчовідведення та провести корекцію печінкової недостатності, що сприяє покращенню ефективності лікування хворих, статистично достовірно знижує летальність ($p \leq 0,05$), прискорює одужання.

Ключові слова: обтураційна жовтяниця, жовчні кислоти, хірургічне жовчовідведення

АННОТАЦИЯ

Шабат Г.І. Динамика токсичности желчи у больных обтурационной желтухой и выбор хирургической тактики. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского" МЗ Украины. Тернополь, 2013.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме своевременной диагностики и выбора оптимального хирургического и медикаментозного лечения больных обтурационной желтухой и решению важной научно-практической задачи – повысить эффективность лечения больных обтурационной желтухой, которое включает определение концентрации токсических желчных кислот сыворотки крови, и на этом основании установление степени риска осложнений и патогенетический выбор хирургической тактики.

Популярные способы лечения обтурационной желтухе предусматривают восстановление оттока желчи в кишечник. Однако известно, что желчь, депонированная в желчных путях, при длительной обтурационной желтухе обладает токсичными свойствами. Долгое время в патогенезе

ОЖ ключевое значение придавали повышению уровня билирубина и его токсическим эффектам. Однако, будучи акцептором активных форм кислорода, он оказывает гепатопротекторное действие, а цитотоксический влияние оказывают желчные кислоты (ЖК). Гидрофобные ЖК является гепатотоксичными (литохолева (ЛХК)> дезоксихолевой (ГХК)> хенодезоксихолевая (ХДХК). Гидрофильные ЖК предупреждают развитие холестаза или некроза / апоптоза гепатоцитов (УДХК).

Основное внимание в диагностике и выборе хирургической тактики при длительной обтурационной желтухе посвящается исследованию функции печени и степени дилатации желчных путей с помощью ультразвуковых, рентгенологических и лабораторных методов, но количественное исследование желчных кислот, и, в частности, их токсичных фракций, не имеет рутинного применения. Хотя по данным литературы, именно гидрофобные желчные кислоты, которые накапливаются во время холестаза, оказывают наиболее повреждающее влияние на печень и другие внутренние органы, поэтому актуальным является изучение динамики концентрации токсичных фракций желчи при холестазе и после билиарной декомпрессии.

По нашему мнению, этиология синдрома билиарной декомпрессии, в значительной степени связана с постдекомпрессионной энтеро-печеночной рециркуляцией токсичных фракций желчных кислот. В связи с чем обосновано количественное обнаружения токсичных фракций желчных кислот при холестазе и после билиарной декомпрессии. При высоком содержании наиболее токсичных литохолевой, дезоксихолевой и хенодезоксихолевой кислот рекомендуется проводить наружное дренирование желчных путей, которое желательно применять до нормализации вышеперечисленных показателей. Поставленная задача достигается тем, что больным с ОЖ проводится количественное определение уровней конъюгированных и неконъюгированных ЖК по модифицированной методике описанной Tagliacozzi D. и др. и в соответствии с полученными показателями при холестазе производится выбор метода желчеотвода, а срок наружного дренирования желчных путей определяется нормализацией токсичных фракций ЖК.

Доказано высокую прогностическую и диагностическую способность метода количественного определения желчных кислот с помощью жидкостного хроматографа и масс-спектрометра, который позволяет с высокой достоверностью оценить риск возникновения осложнений и тяжесть состояния больного длительной обтурационной желтухой, обладает высокой чувствительностью и специфичностью по прогнозу госпитальной летальности у больных, хорошо коррелирует с объективными системами оценки тяжести состояния больного.

Предложенный алгоритм лечебной и хирургической тактики у больных обтурационной желтухой, позволяет в кратчайшие строки определить оптимальный способ выведения желчи и провести коррекцию печеночной недостаточности, что приводит к улучшению эффективности лечения больных, статистически достоверно снижает летальность ($p \leq 0,05$), ускоряет

выздоровление.

Ключевые слова: обтурационная желтуха, желчные кислоты, хирургическое желчеотведение

ANNOTATION

ShabatG.I.Dynamics toxicity of bile in patients with obstructive jaundice and choice of surgical tactics. In manuscript.

Dissertation for the degree of candidate of medical sciences (Philosophy Doctor - PhD), specialty14.01.03 – surgery. – State Higher Educational Establishment "I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University MPH of Ukraine", Ternopil, 2013.

The thesis is devoted to solving important scientific and practical problem - improving the effectiveness of treatment in patients with obstructive jaundice, which includes determining the concentration of toxic bile acids in serum, and on this basis to establish the degree of risk of complications and pathogenic choice of surgical treatment.

Proved highly predictive and diagnostic power of the method of quantitative determination of bile acids by liquid chromatograph and mass spectrometer, which allows high reliability to evaluate the risk of complications and the severity of the patient with prolonged obstructive jaundice, has high sensitivity and specificity with respect to prediction of hospital mortality in patients well correlated with objective assessment of the severity of the patient's system.

The algorithm of medical and surgical treatment in patients with obstructive jaundice, which can promptly determine the most optimal way to correct bile drainage and liver failure, which contributes to improving the effectiveness of treatment, statistically significantly reduced mortality ($p \leq 0,05$), accelerates recovery.

Key words: obstructive jaundice, bile acids, surgical bile drainage

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

ГЛХК –гліколітохолева кислота

ЕРБС – ендоскопічне ретроградне біліарне стентування

ЕРПТ – ендоскопічна ретроградна папілотомія

ЖК – жовчні кислоти

ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба

ЛХК – літохолева кислота

ОЖ – обтураційна жовтяниця