

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

**СМАЧИЛО Іван Ігорович**

УДК: 616.36-008.811.4-089.168.1-06:616.36-001-085

**КОРЕКЦІЯ ШЕМІЧНО-РЕПЕРФУЗІЙНОГО ПОШКОДЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ  
ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ**

14.01.03 – хірургія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Тернопіль

2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Тернопільському державному медичному університеті  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор **ДЗЮБАНОВСЬКИЙ Ігор Якович**,  
Тернопільський державний медичний університет імені  
І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та  
малоінвазивних ендоскопічних технологій факультету післядипломної  
освіти

**Офіційні опоненти:**

- заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **ШЕВЧУК Михайло Григорович**, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри госпітальної хірургії,
- Лауреат Державної премії України, доктор медичних наук, професор **НИЧИТАЙЛО Михайло Юхимович**, Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова АМН України, завідувач відділу лапароскопічної хірургії та холелітіазу.

Захист відбудеться 17 січня 2008 року о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради  
Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського  
МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

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

Автореферат розісланий 14 грудня 2007 року.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради  
доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність.** Рівень післяопераційної летальності у хворих на обтураційну жовтяницю добрякісного генезу залишається високою і складає 7-42 % (Захараш М.П. 2006; Ничитайло М.Е. и соавт., 2006; Шевчук М.Г. і співавт., 2006; Русин В.І. і співавт., 2005).

Основними причинами незадовільних наслідків лікування є саме оперативне втручання та тяжкість доопераційного стану хвого, включаючи характер основного захворювання, тривалість та інтенсивність жовтяниці, яка приводить до виникнення у більшості хворих печінково-ниркової недостатності (Ковальчук Л.Я. і співавт., 2000; Кондратенко П.Г., 2007).

На думку багатьох авторів, реперфузія паренхіми печінки, обумовлена декомпресією жовчних проток, є причиною морфологічних і функціональних зрушень в печінці. Саме цьому процесу відводиться провідна роль в розвитку печінкової недостатності після відновлення прохідності жовчних проток. Проте в літературі немає чіткої відповіді на питання стосовно ролі ішемічно-реперфузійного синдрому після операцій з приводу обтураційної жовтяниці, його тривалості та адекватних методів профілактики і корекції (Павловський М.П. і співавт., 2005).

Тому оцінка доопераційного стану хвого та глибини деструктивних змін в печінці після ліквідації холестазу, пошук методів профілактики ішемічно-реперфузійного синдрому, розробка нових способів його корекції, підвищення безпеки хірургічного втручання є надзвичайно актуальними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри хірургії та малоінвазивних ендоскопічних технологій факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського “Розробка методів підвищення безпеки та ефективності оперативного лікування основних хірургічних захворювань у віковому аспекті та під дією малих доз радіації”, № держреєстрації 0104U004517. Здобувач є співвиконавцем даної науково-дослідної роботи. Тема дисертаційної роботи затверджена Проблемною комісією „Хіургія” (протокол № 7 від 15.05.2007).

**Мета дослідження.** Покращити результати хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю добрякісного генезу шляхом удосконалення лікувальної тактики і розробки патогенетично обґрунтованого способу корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки.

### **Завдання дослідження:**

1. Визначити основні патогенетичні фактори у розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому при обтураційній жовтяниці до та після її ліквідації.
2. Дослідити взаємозв'язок між ступенем тяжкості печінкової недостатності та ступенем цитолізу гепатоцитів на основі маркера їх пошкодження у хворих на обтураційну жовтяницю.

3. Вивчити морфологічні зміни печінки в умовах експериментально змодельованої обтураційної жовтяниці до і після її ліквідації, дослідити вплив окремих лікарських середників на перебіг реперфузійного пошкодження печінки в експерименті та в клініці.
4. Розробити алгоритм вибору об'єму оперативного втручання у хворих на обтураційну жовтяницю залежно від ступеня пошкодження гепатоцитів, ефективності перед- та післяопераційної корекції реперфузійного синдрому.

*Об'єкт дослідження:* ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки.

*Предмет дослідження:* клініко-експериментальне обґрунтування впливу ішемічно-реперфузійного синдрому на печінку у пацієнтів з обтураційною жовтяницею, медикаментозна корекція, вибір способу декомпресії жовчних проток.

*Методи дослідження:* загальноклінічні – для оцінки перебігу печінкової недостатності у хворих на обтураційну жовтяницю, хемілюмінесцентний – для визначення окислювальних процесів, морфологічний – для вивчення структури тканини печінки, біохімічні – для визначення рівня білірубінemії (за методом Ендрашика), аланінаміотрансферази, аспартатамінотрансферази (за методом Райтмана-Френкеля), лужної фосфатази (набір стандартних реактивів кат. №HP004.01), імунологічний – для визначення маркера пошкодження печінки L-FABP за допомогою набору реактивів Human L-FABP ELISA test kit (Голландія), статистичні – для оцінки отриманих даних.

**Наукова новизна одержаних результатів дослідження.** Встановлено основні чинники розвитку та етапність проявів ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки після декомпресії жовчних проток у хворих на обтураційну жовтяницю. За допомогою маркера пошкодження печінки L-FABP визначено цитолітичну активність гепатоцитів у хворих на обтураційну жовтяницю до і після оперативного втручання. Визначено залежність між вираженістю реперфузійного пошкодження у хворих із різним рівнем білірубінemії та тривалістю обтураційної жовтяници. Вперше обґрунтовано доцільність застосування на етапах хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю корвітину для медикаментозної корекції реперфузійного синдрому і як його наслідку – печінкової недостатності.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено і впроваджено в клініку спосіб медикаментозної корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки шляхом внутрішньовенного введення корвітину в до- та післяопераційному періодах при операційному лікуванні хворих на обтураційну жовтяницю.

Розроблено критерії прогнозування ризику розвитку печінкової недостатності в післяопераційному періоді у хворих на обтураційну жовтяницю на основі об'єктивної оцінки вираженості цитолітичної активності гепатоцитів за маркером ушкодження L-FABP.

Розроблено і запроваджено в клініці алгоритм лікування пацієнтів з обтураційною жовтяницею з врахуванням тривалості жовтяничого періоду, прогнозу виникнення печінкової недостатності в до- і післяопераційному періодах і ефективності корекції ішемічно-реперфузійного синдрому, що дозволило знизити рівень післяопераційної летальності з 4,41 до 1,38 %.

**Впровадження результатів дослідження.** Матеріали дисертаційної роботи впроваджені у клінічну практику хірургічних відділень Тернопільської, Рівненської обласних комунальних клінічних лікарень, Тернопільської міської комунальної клінічної лікарні № 2 та Тернопільської міської комунальної клінічної лікарні швидкої допомоги. Основні положення дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах хірургії та малоінвазивних ендоскопічних технологій ФПО, загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією, травматологією та ортопедією, кафедрі хірургії з урологією та анестезіологією Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

**Особистий внесок здобувача.** Внесок автора полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, розробці її програми та підборі методик дослідження. Автором самостійно здійснено патентно-інформаційний пошук, проаналізовано наукову літературу з обраної теми, проведено експериментальні дослідження, клінічні та частково лабораторно-інструментальні обстеження хворих, оцінку та статистичну обробку їх результатів. Особисто автором написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки і запропоновано практичні рекомендації, впроваджено медикаментозну та хірургічну тактику при лікуванні хворих на обтураційну жовтяницю.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на науково-практичній конференції „Сучасні підходи до лікування ургентної хірургічної патології” (Тернопіль, 2004), I Українській науково-практичній конференції „Актуальні питання діагностики та лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини” (Донецьк – Маріуполь, 2005), у міжобласному товаристві хіургів (Кузнєцовськ, 2006), на підсумковій науково-практичній конференції „Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2007), II Українській науково-практичній конференції „Актуальні питання діагностики та лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини” (Донецьк – Маріуполь, 2007), Республіканській науково-практичній конференції „Актуальні проблеми геріатричної хіургії” (Тернопіль, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт: 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 праця – у матеріалах конференції, з них – 1 самостійна робота і 7 – у співавторстві.

**Структура та обсяг дисертації.** Основний зміст дисертації викладено на 150 сторінках друкованого тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів

досліджень, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного застосування здобутих результатів, списку використаних джерел (всього 219 бібліографічних описів) та додатків. Робота ілюстрована 41 таблицею, 5 рисунками. Список використаних джерел та додатки викладені на 26 сторінках.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Робота ґрунтуються на аналізі результатів лікування 140 хворих на обтураційну жовтяницю (ОЖ). Жінок було 86, а чоловіків – 54. Вік обстежуваних хворих коливався від 18 до 87 років. При госпіталізації хворим проводили клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, включаючи ультразвукове дослідження, фіброгастродуоденоскопію, при потребі –рентгенівську комп’ютерну томографію, що дозволило нам з’ясувати діагноз і встановити причину ОЖ. Етіологічними чинниками ОЖ були: постхолецистектомічний синдром, холедохолітіаз – у 12 хворих, ЖКХ, хронічний калькульозний холецистит, холедохолітіаз – у 115 хворих і структура холедоха – у 13 хворих. Усім хворим виконано одно- і двоетапні методи оперативного втручання: у 108 пацієнтів проведено холецистектомію, холедохотомію з наступною літоекстракцією і внутрішнім дренуванням холедоха, у 11 хворих операція закінчувалась зовнішнім дренуванням холедоха, у 12 хворих холедохолітотомія закінчувалась внутрішнім дренуванням холедоха, 6 пацієнтам проводили черезшкірну-черезпечінкову холангіостомію і 3-м – пунктійну холецистостомію. Для діагностики функціонального стану печінки нами вивчено рівень загального білірубіну за допомогою набору реактивів для визначення загального та прямого білірубіну в сироватці крові за методом Ендрашика (Recommendation on a Uniform Bilirubin Standard, 1962). Ферментативний спектр охоплював визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ) за допомогою набору реактивів за методом Райтмана – Френкеля (Reitman S., Frankel S., 1957). Лужну фосфатазу (ЛФ) визначали за допомогою набору реактивів за методом, запропонованим Kind J. (Kind J., 1954). Рівень маркера пошкодження печінки liver fatty acids binding proteins (L-FABP) визначали за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 з використанням набору реактивів фірми Nu Cult biotechnology (Голландія, 2004). Для з’ясування активності ендогенних вільнорадикальних процесів у печінці ми визначали рівень спонтанної (СХЛ) та ініційованої хемілюмінесценції (ІХЛ) плазми крові хворих на ОЖ за Капелько В.И.

Хворі були рандомізовано розподілені за тривалістю ОЖ на 3 групи: гостра – до 10 діб (57 хворих); тривала – 11-30 діб (56 хворих); хронічна – понад 30 діб (27 хворих) (Аріпов У.А., 1971) та за рівнем білірубінemii: на I групу – білірубін до 100 мкмоль/л, II групу – білірубін 101-200 мкмоль/л, III групу – білірубін 201-300 мкмоль/л і IV групу – білірубін >300 мкмоль/л (Зіневич

В.П., 1986). Клінічно тяжкість печінкової недостатності (ПН) оцінювали за класифікацією Шевченко С.І. (1998), згідно якої виділяють стадії компенсації, субкомпенсації та декомпенсації.

Для визначення ефективності лікувальної тактики хворі були поділені на 2 групи. В першу групу (контрольну) увійшли 68 пацієнтів з ОЖ, яким проводили традиційне, загальноприйняте лікування. Другу групу (основну) склали 72 хворих, до програми традиційного лікування яких включено корвітин по 0,5 г за 2 години до операції і через 2, 12, 22 години після декомпресії жовчних проток (ЖП), в тому числі із застосуванням двохетапного хірургічного методу лікування.

Експериментальні дослідження виконані на 54 білих щурах лінії Вістар. Усіх тварин поділено на 3 групи: I група – тварини з експериментально змодельованою ОЖ, тривалість холестазу 7 діб; II група – тварини з ОЖ тривалістю 7 діб, після ліквідації холестазу через 3, 24 і 48 годин; III група – тварини з ОЖ тривалістю 7 діб, після ліквідації холестазу і з корекцією корвітином через 3, 24 і 48 годин. Оцінювали морфологічний стан паренхіми печінки на основі гістологічного дослідження препаратів, пофарбованих гематоксилін-еозином.

Комісія з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 13 від 18.04.2007р.) порушень морально-етичних норм при виконанні досліджень не виявила.

Для оцінки достовірності отриманих результатів дослідження нами застосувався варіаційно-статистичний метод аналізу, який проведено за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Pentium III 600 MHz та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft® Excel 2000 в середовищі Windows 98 Second Edition (США, 1998). Достовірність одержаних результатів визначали, використовуючи критерій Стьюдента. Зміни вважали статистично достовірними при  $P < 0,05$ .

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Відомо, що основним пошкоджувальним фактором при ішемічно-реперфузійному синдромі є вільні радикали кисню, утворення яких різко зростає в умовах після ліквідації холестазу. Основним генератором вільнорадикальних окисних сполук в умовах ішемії і реперфузії є нейтрофільні гранулоцити (Inaven W., 1990). Результатом взаємодії вільних радикалів кисню між собою та біологічними мембраними є вільнорадикальне перекисне окислення. Методом хемілюмінесценції з'ясували активність окислювальних процесів у сироватці крові хворих на ОЖ.

Динаміка окислювальних процесів у пацієнтів на гостру ОЖ вказує на раннє їх зростання на 3-тю і 24 години післяопераційного періоду у хворих з білірубінемією понад 200 мкмоль/л. Це дозволяє нам ствердити, що при гострій ОЖ відразу після ліквідації холестазу в печінці активуються процеси реперфузійного ушкодження, пік активності яких відмічено на 24 годину післяопераційного періоду. У пацієнтів із білірубінемією до 200 мкмоль/л рівень деструктивних процесів був менш виражений. У пацієнтів із тривалою ОЖ з рівнем білірубінії до 100 мкмоль/л

динаміка активності процесів окислення характеризувалась достовірним зростанням показників на 3-тю постдекомпресійну годину порівняно з доопераційним рівнем ( $P<0,05$ ). Разом з тим, пікової величини показники хемілюмінесценції досягли на 24 годину післяопераційного періоду, достовірно переважаючи перед- та післяопераційний (на 3-тю годину) рівні ( $P<0,05$ ). В подальші дні показники вільнорадикального окислення поступово знижувались. Таку ж тенденцію відмічено і в решти хворих із тривалою ОЖ. Характеризуючи динаміку окислювальних процесів у пацієнтів із хронічною ОЖ, нами відмічено зростання реперфузійного пошкодження до 24 години постдекомпресійного періоду, з подальшим поступовим зниженням показників його активності. Причому величина активності окислювальних процесів залежала від рівня білірубінemii, а час відновлення деструктивних процесів – від тривалості жовтяниці, оскільки відновні процеси в післяопераційному періоді у хворих на гостру, тривалу ОЖ відбувались швидше порівняно з хронічною ОЖ. Цей процес можна пояснити активацією запальної відповіді при хронічній ОЖ в післяопераційний період. Динаміка дослідження окислювальних процесів дає нам можливість стверджувати, що ішемічно-реперфузійний синдром має місце при лікуванні хворих на ОЖ. Ці процеси активуються після декомпресії ЖП і нарощують до 24 години післяопераційного періоду.

Для оцінки деструктивно-запальних процесів у печінці ми провели експеримент на щурах. На першу добу постдекомпресійного періоду відмічено прогресування деструктивних процесів як в центральних ділянках часточок, так і в порталних трактах. По периферії некротизованих гепатоцитів наявні скupчення макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів, що вказує на реактивну запальну відповідь організму. Портальні поля розширені, набряклі, інфільтровані здебільшого нейтрофільними гранулоцитами. Okрім цього, в клітинному інфільтраті зустрічаються макрофаги, лімфоцити, еозинофільні лейкоцити та поодинокі лізовані еритроцити.

Для визначення ступеня гепатоцитолізу, виявлення прихованого, або латентного перебігу ПН (при нормальніх або близьких до них біохімічних показниках) ми проводили визначення рівня L-FABP в сироватці крові пацієнтів. L-FABP (liver fatty acids binding proteins) – це внутрішньоклітинні протеїни з молекулярною масою близько 15000, зв'язані жирними кислотами, яким властивий високий ступінь тканинної специфічності з винятковою локалізацією в гепатоцитах людини, і є їх маркером пошкодження.

На жаль, сучасні методи дослідження, що використовують зазвичай в клінічній практиці, не завжди достовірно відображають тяжкість структурних порушень у печінці, а також її функціональні резерви. Виходячи з цього, нами проведено визначення загальноприйнятих біохімічних показників: рівня загального білірубіну та ферментів у сироватці крові (АлАТ, АсАТ, ЛФ). Встановлено, що в ранній післяопераційний період немає достовірного зростання активності гепатоцитолізу і холестазу (рис. 1).

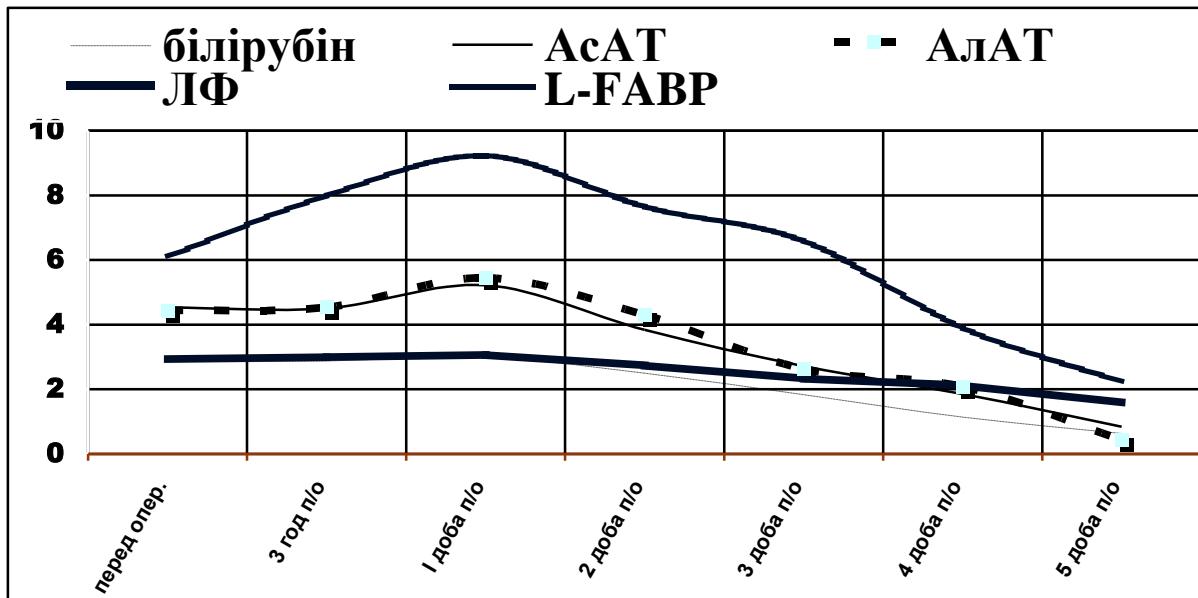


Рис. 1. Динаміка біохімічних показників і маркера пошкодження печінки.

За даними рівня маркера пошкодження тканини печінки, у хворих на гостру ОЖ встановлено зростання цитолітичної активності протягом 1-ї постдекомпресійної доби в усіх пацієнтів порівняно з доопераційними величинами ( $P<0,05$ ). Причому значення цього показника були тим більші, чим більший доопераційний рівень білірубінемії. Динаміка зростання рівня L-FABP була достовірною, на відміну від показників активності амінотрансфераз. Необхідно відзначити, що у пацієнтів із рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л до операції, процеси цитолізу гепатоцитів не були вираженими. В післяопераційному періоді, починаючи з другої доби, відзначено зменшення досліджуваного показника. Достовірно нижчим він був порівняно з доопераційним рівнем в I групі пацієнтів з 2-ї післяопераційної доби, в II і III групах хворих – з 3-ї післяопераційної доби, а в 4-й групі – з 4-ї доби відповідно ( $P<0,05$ ). Моніторинг показника L-FABP у пацієнтів із тривалою ОЖ свідчить про достовірне зростання цитолітичної активності на 3 годину післяопераційного періоду порівняно з доопераційними його величинами в усіх чотирьох групах хворих ( $P<0,05$ ). На 24 годину постдекомпресійного періоду відмічено достовірне зростання показника L-FABP до пікової величини, яка істотно перевищувала доопераційні і попередні післяопераційні його рівні ( $P<0,05$ ). Це вказує на суттєву активацію синдрому цитолізу відразу ж після операції та зростання цієї активності протягом 1-ї післяопераційної доби ( $P<0,05$ ). З 2-ї післяопераційної доби нами відзначено зниження показника гепатоцитолізу порівняно з доопераційними величинами. Так, в I-II групах пацієнтів цю різницю зафіксовано з 3-ї післяопераційної доби, а в III-IV групах – з 4-ї доби ( $P<0,05$ ). Все це вказує на більш виражені деструктивні процеси в тканині печінки у хворих на тривалу ОЖ порівняно з гострою. При хронічній ОЖ відзначено також збільшення рівня ферментативної активності печінки до та після операції. Проте рівень цитолітичної активності за даними АлАТ, АсАТ був менш вираженим, ніж

показники, котрі характеризують холестатичний синдром. Найбільш інформативним показником гепатоцитолізу залишається маркер пошкодження печінки. Рівень його активності в передопераційний період зростав із збільшенням тривалості жовтяниці та рівня білірубіну в сироватці крові хворих. Після відновлення відтоку жовчі у хворих на хронічну ОЖ відмічено істотне зростання рівня маркера L-FABP на 3-тю та 24 годину порівняно з доопераційними величинами ( $P<0,05$ ). Нами встановлено пряму залежність наростання рівня показника L-FABP від рівня білірубінемії в передопераційному періоді і тривалості жовтяниці. З 2-ї доби післяопераційного періоду відзначено зниження маркера гепатоцитолізу. Достовірно нижчі показники, порівняно з передопераційними рівнями, зафіковано в I групі хворих на 4-ту ( $P<0,05$ ), а в II-IV групах – на 5-ту добу ( $P<0,05$ ). Такі високі показники гепатоцитолізу та тривалий термін їх зниження після операції вказують на наявні глибокі ураження печінки у хворих на хронічну ОЖ.

Виходячи з результатів отриманих нами досліджень і з урахуванням теоретичних уявлень про патогенез реперфузійного пошкодження тканини печінки, потенційно корисним є застосування скавенджерів (пасток) для вільних радикалів – антиоксидантів, засобів, що знижують активність нейтрофільних гранулоцитів. До таких препаратів належить блокатор 5-ліпоксигенази кверцетин (ін’єкційна форма – корвітин).

Позитивну динаміку корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки корвітином підтверджено морфологічно в експерименті та біохімічно в практичному застосуванні. Морфологічно в печінці тварин, які отримали корегувальну терапію, відмічено менш виражений цитоліз гепатоцитів та інфільтрацію перипортальних ділянок макрофагами і нейтрофільними гранулоцитами, зменшення деструктивних процесів у порталних трактах. При визначенні рівня гепатоцитолізу за даними показника маркера пошкодження печінки відмічено істотне зниження рівня його у хворих на гостру ОЖ, комплексна терапія яких включала застосування корвітину. Це дозволило нам компенсувати прояви ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки, що вказує на доцільність включення корвітину в комплексну терапію. Проведені дослідження вказують на обов’язковість використання корвітину в комплексному лікуванні хворих на тривалу жовтяницю з рівнем білірубіну сироватки крові до 300 мкмоль/л. При рівнях білірубінемії понад 300 мкмоль/л ефект запропонованого лікування незначний. При хронічній ОЖ з рівнем білірубіну сироватки крові до 200 мкмоль/л запропонована терапія достатньо компенсувала прояви цитолізу в постдекомпресійний період, а при вищому доопераційному рівні білірубіну різниця між показниками в основній і контрольних групах була незначною. Причому зростаюча тривалість ОЖ виражено знижувала позитивну дію медикаментозної корекції. Наростання проявів ПН після декомпресії ЖП, що привело до летальних наслідків у хворих контрольної групи, відмічалося при зростанні рівня маркера пошкодження печінки в доопераційний період в 10 і більше разів порівняно з нормою, а істотне прогресування ПН – при перевазі в 4 рази. У хворих, у яких

активність гепатоцитолізу в доопераційний період була в 4-9 разіввищою від норми, прояви ПН компенсувались медикаментозно на фоні одномоментної декомпресії ЖП. При тривалій ОЖ з білірубінемією понад 300 мкмоль/л в доопераційний період та при хронічній ОЖ з білірубінемією понад 200 мкмоль/л, коли ПН перебігала вкрай тяжко, виконували двохетапне оперативне втручання. При цьому у хворих основної групи для корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження на першому етапі лікування додатково застосовано корвітин. Надалі ми порівняли цитолітичну активність за рівнем L-FABP у хворих на тривалу ОЖ з білірубінемією більше 300 мкмоль/л та хронічну ОЖ з білірубінемією більше 200 мкмоль/л в доопераційний період, яким було виконане одномоментне оперативне втручання в контрольній групі, двохетапне втручання у хворих в контрольній групі і двохетапне втручання у хворих основної групи з застосуванням корвітину. У контрольній групі хворих (рис. 2), яким проводили одноетапне оперативне втручання, показник активності гепатоцитолізу на 3-тю годину зріс на 32,46 % порівняно з доопераційною величиною. На піку активності різниця склала 52,61 %, а абсолютна величина достовірно відрізнялась від доопераційної ( $P<0,05$ ). На 2-гу післяопераційну добу рівень L-FABP достовірно перевищував доопераційний показник на 30,29 % ( $P<0,05$ ). На 3-тю добу активність маркера пошкодження печінки була вищою на 8,29 % порівняно з доопераційною величиною, а на наступні дві доби ці показники зменшились і були нижчими від аналогічного доопераційного рівня на 4,19 і 15,17 % відповідно. У хворих із контрольної групи, яким проводили двохетапне оперативне втручання, відсоток зростання активності гепатоцитолізу на 3-тю годину становив 28,34 %. На 1-шу добу постдекомпресійного періоду рівень маркера пошкодження печінки був істотно вищим порівняно з доопераційним показником ( $P<0,05$ ) і на 44,37 % переважав його. На 2-гу добу різниця гепатоцитолізу з доопераційним станом становила 25,02 %, а на 3-тю – 3,90 %. На наступні дві доби рівень L-FABP був нижчим за доопераційний показник на 9,50 % і 34,39 %, причому в останню досліджувану добу ця різниця була достовірною ( $P<0,05$ ). В основній групі хворих, яким, окрім запропонованої корекції, проводили малоінвазивну декомпресію ЖП, рівень гепатоцитолізу на 3-тю годину зріс на 26,05 %, що було на 6,41 % нижче порівняно з контрольною групою хворих, яким виконували одноетапне оперативне втручання. На 1-шу післяопераційну добу досліджуваний показник активності продовжував зростати і був на 41,74 % вищим від доопераційної величини та відрізнявся від показника в контрольній групі, де виконували одномоментну декомпресію на 10,87 %. Причому їх абсолютна величина була достовірно вищою за доопераційний рівень ( $P<0,05$ ). На наступну добу рівень маркера пошкодження печінки був вищим за доопераційний стан на 22,01 %. На 3-тю добу ця різниця склала лише 2,34 %, а на наступні доби показники післяопераційної активності стали нижчими за доопераційний рівень на 11,01 і 42,84 % відповідно. Причому на 5-ту добу ця різниця була

істотною ( $P<0,05$ ). Отже, відмічено істотне зниження активності гепатоцитолізу у групі хворих, яким проводили малоінвазивне втручання з медикаментозною корекцією корвітином.

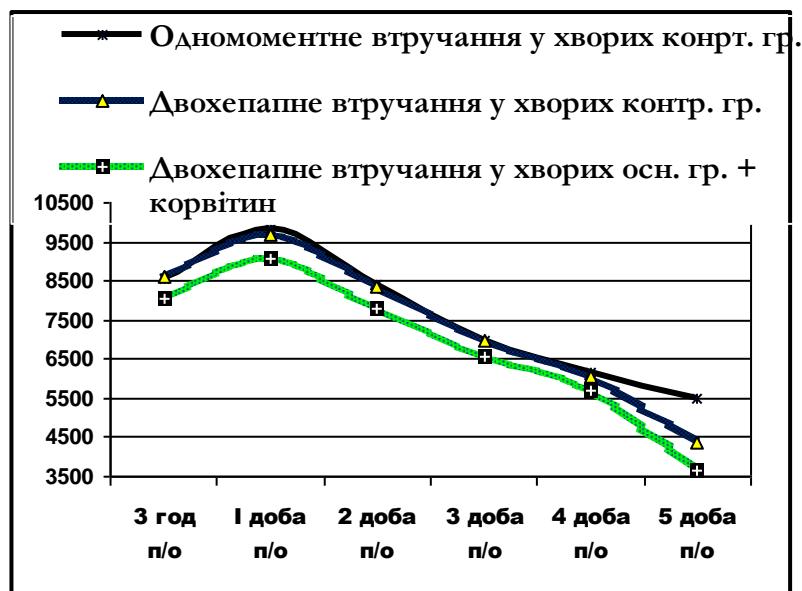


Рис. 2. Динаміка L-FABP при різних типах оперативного втручання.

На основі отриманих результатів нами проведено визначення клініко-лабораторних критеріїв ПН в доопераційний період та встановлено ризик прогресування її в постдекомпресійний період. Враховуючи те, що за нашими даними, найточнішим показником гепатоцитолізу був рівень маркера пошкодження печінки L-FABP, ми порівняли його з критеріями ПН у хворих на ОЖ в до- і післяопераційний період і встановили ризик виникнення гепатаргії в постдекомпресійний період.

За нашими даними, ПН у хворих на гостру ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем більше ніж в 2,2 раза відповідає стадії компенсації. Ризик виникнення гепатаргії у них мінімальний. Ім показано виконання одномоментного оперативного втручання з проведенням загальноприйнятої консервативної терапії. ПН у пацієнтів із рівнем білірубіну в сироватці крові 201-300 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 4,1 разів також відповідає стадії компенсації з мінімальним ризиком істотного її прогресування. Таким хворим також показані виконання одномоментного оперативного втручання та корекція реперфузійного ушкодження корвітином. ПН у хворих із рівнем білірубінemії понад 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,4 раза розглядали як стадію субкомпенсації. Ризик прогресування ПН в постдекомпресійний період у них був високий, тому в цієї категорії пацієнтів, поряд з одномоментним оперативним втручанням, необхідно

обов'язково проводити корекцію ішемічно-реперфузійного пошкодження корвітином.

ПН у пацієнтів із тривалою ОЖ з рівнем білірубінemії до 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 7,2 раза відповідала субкомпенсованій стадії. Ризик прогресивного наростання ПН в постдекомпресійний період був високий. Виконання одномоментного оперативного втручання у них потребує обов'язкової корекції реперфузійного пошкодження печінки. Хворих із рівнем білірубіну в сироватці крові понад 300 мкмоль/л і різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 10 разів розглядали в доопераційний період як пацієнтів із субкомпенсовою стадією ПН. Ризик виникнення гепатаргії у них в післяопераційний період був високим. Вони підлягають проведенню одномоментних оперативних втручань, спрямованих на відновлення пасажу жовчі із застосуванням запропонованої нами терапії. У пацієнтів із таким самим рівнем білірубінemії, у яких рівень L-FABP печінки в доопераційний період був більшим у 10 разів від показника норми, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик її прогресування після декомпресії ЖП був дуже високий. Тому таким хворим, окрім медикаментозної корекції реперфузійного пошкодження, проводили двохетапний метод хірургічного втручання, де першим етапом була малоінвазивна декомпресія ЖП (черезшкірна, черезпечінкова холангіостомія під контролем сонографії).

У хворих на хронічну ОЖ з рівнем білірубінemії до 200 мкмоль/л та різницею маркера пошкодження печінки порівняно з показником норми до 5,9 раза, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик прогресування деструктивних процесів у печінці в них був високий, що обумовлювало обов'язкову корекцію ішемічно-реперфузійного синдрому при виконанні одномоментних оперативних втручань. У хворих з показником білірубіну в сироватці крові 201-300 мкмоль/л та різницею L-FABP печінки перед операцією в 9,7 раза, ПН вважали також субкомпенсованою, а ризик прогресування її в постдекомпресійний період – високим. Пацієнтам цієї групи проводили корекцію реперфузійних зрушень в печінці корвітином і одномоментні оперативні втручання. У хворих із таким же рівнем білірубінemії і вищим, при перевищенні нормального рівня показника L-FABP в доопераційний період у 10 і більше разів, ризик наростання гепатаргії був дуже високий. Це вимагало, окрім медикаментозної корекції з корвітином, виконання двохетапного оперативного втручання.

Запропонований диференційований підхід до вибору методу оперативного втручання у хворих на обтураційну жовтяницю з урахуванням рівня цитолізу за показниками маркера пошкодження печінки (L-FABP) та корекцією ішемічно-реперфузійного синдрому корвітином дозволив зменшити післяопераційну летальність з 4,41 до 1,38 %.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення наукового завдання лікування хворих на обтураційну жовтяницю шляхом вивчення основних факторів ішемічно-реперфузійного синдрому після ліквідації холестазу і розробки методу медикаментозної корекції даного синдрому, спрямованих на поліпшення післяопераційних результатів лікування.

1. Провідну роль у пошкодженні тканини печінки у хворих на обтураційну жовтяницю непухлинного генезу після декомпресії жовчних проток відіграє ішемічно-реперфузійний синдром. Прояви його нарстають протягом першої доби післяопераційного періоду.

2. Основним пошкоджувальним фактором при ішемічно-реперфузійному синдромі є вільнорадикальні сполуки кисню, рівень яких нарстає до кінця першої доби післяопераційного періоду. Водночас морфологічно відмічається активація і міграція нейтрофільних гранулоцитів, які є джерелом цих сполук.

3. Глибина ураження печінки та утримання високого рівня деструкції її тканини після першої доби з моменту відновлення пасажу жовчі залежать від тривалості жовтяничного періоду та рівня білірубінемії.

4. Маркер пошкодження печінки L-FABP є високоспецифічним та високочутливим маркером пошкодження гепатоцитів і об'єктивно відображає ступінь тяжкості гепатоцитолізу та є прогностичним критерієм печінкової недостатності. При зростанні рівня маркера пошкодження печінки в доопераційному періоді не більше ніж в 3 рази від норми (647 нг/л) ризик печінкової недостатності після операції мінімальний, в 3-10 разів – ризик виникнення гепатаргії високий, при показниках, вищих ніж у 10 разів за норму ризик дуже високий.

5. Для корекції ішемічно-реперфузійного синдрому усім пацієнтам з обтураційною жовтяницею (окрім гострої з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л) в доопераційному і ранньому післяопераційному періоді рекомендовано застосовувати внутрішньовенно інгібітор оксидних радикалів – корвітин в дозі 0,5 г за 2 години до ліквідації холестазу та через 2, 12 і 22 години після операції. Ефективність комплексної терапії з включенням корвітину залежить від тривалості жовтяниці. Чим менша тривалість жовтяниці, тим вища ефективність запропонованого лікування.

6. Алгоритм вибору лікувальної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю повинен базуватись залежно від тривалості жовтяничного періоду, прогнозу ризику гострої печінкової недостатності за показником L-FABP та ефективності медикаментозної корекції реперфузійного пошкодження печінки.

7. Запропонований диференційований підхід до вибору методу оперативного втручання у хворих на обтураційну жовтяницю з урахуванням рівня цитолізу за показниками маркера пошкодження печінки (L-FABP) та оцінки ефективності корекції ішемічно-реперфузійного синдрому дозволив зменшити післяопераційну летальність з 4,41 до 1,38 %.

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. В усіх хворих на обтураційну жовтяницю доцільно визначати рівень маркера пошкодження гепатоцитів для вибору об'єму оперативного втручання та контролю ефективності лікування.

2. Для корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки у хворих на обтураційну жовтяницю рекомендовано включити в комплексне лікування корвітин в дозі 0,5 г внутрішньовенно за 2 години до декомпресії жовчних проток і через 2, 12, 22 години після відновлення відтоку жовчі.

3. Для зниження ризику прогресивного наростання печінкової недостатності у хворих на обтураційну жовтяницю в післяопераційному періоді рекомендовано використовувати такий алгоритм дій:

### Алгоритм лікування хворих на обтураційну жовтяницю

#### Гостра обтураційна жовтяниця (до 10 діб)

Групи хворих за рівнем білірубін-емії, мкмоль/л	Різниця між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним рівнем	Печінкова недостатність до декомпресії	Ризик виникнення гострої печінкової недостатності після декомпресії	Медикаментозна корекція реперфузійного пошкодження	Рекомендоване оперативне втручання
I – білірубін до 100	1,9 раза	компенсована	мінімальний	необов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
II – білірубін 101-200	2,2 раза	компенсована	мінімальний	необов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
III – білірубін 201-300	4,08 раза	компенсована	мінімальний	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
IV – білірубін >301	6,4 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання

## Тривала обтураційна жовтяниця (11-30 діб)

Групи хворих за рівнем білірубін-емії, мкмоль/л	Різниця між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним рівнем	Печінкова недостатність до декомпресії	Ризик виникнення гострої печінкової недостатності і після декомпресії	Медикаментозна корекція ре-перфузійного пошкодження	Рекомендоване оперативне втручання
I – білірубін до 100	3,3 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
II – білірубін 101-200	4,9 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
III – білірубін 201-300	7,2 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
IV – білірубін >301	8,1 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
	Більше 10 разів	субкомпенсована	дуже високий	обов'язкова	Двохетапне оперативне втручання

## Хронічна обтураційна жовтяниця (більше 30 діб)

Групи хворих за рівнем білірубін-емії, мкмоль/л	Різниця між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним рівнем	Печінкова недостатність до декомпресії	Ризик виникнення гострої печінкової недостатності і після декомпресії	Медикаментозна корекція ре-перфузійного пошкодження	Рекомендоване оперативне втручання
I – білірубін до 100	4,9 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання

II – білірубін 101-200	5,85 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
III – білірубін 201-300	9,61 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
	Більше 10 разів	субкомпенсована	дуже високий	обов'язкова	Двохетапне оперативне втручання
IV – білірубін >301	13,25 раза	субкомпенсована чи декомпенсована	дуже високий	обов'язкова	Двохетапне оперативне втручання

### **ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І. Клінічна оцінка ролі деяких лабораторних методів в діагностиці обтураційної жовтяниці // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 1. – С. 43-44. (Здобувачем проведено аналіз лабораторних методів дослідження у хворих на обтураційну жовтяницю, зроблено статистичну обробку отриманих результатів).
2. Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І. Лужна фосфатаза у хворих з обтураційною жовтяницею // Медична хімія. – 2000. – Т.2, № 2.– С. 45-46. (Здобувачем зібрано та систематизовано матеріал, проведено аналіз результатів хірургічного лікування, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку до друку).
3. Максимлюк В.І., Смачило І.І., Цвях А.І. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю, спричинену жовчнокам'яною хворобою // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т. 9, № 3.– С. 195-197. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, аналіз результатів хірургічного лікування, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
4. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Синдром реперфузії у хворих на гостру обтураційну жовтяницю // ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA. – 2005. – Т. 11, № 4.– С. 36-39. (Здобувачем зібрано та систематизовано матеріал, проведено аналіз результатів хірургічного лікування, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку до друку).
5. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Цитолітичний синдром при обтураційній жовтяниці // Здобутки клінічної та експериментальної медицини (збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 76-78. (Здобувачем зібрано та

систематизовано матеріал, проведено аналіз результатів хірургічного лікування, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку до друку).

6. Смачило І.І. Процеси окислення при ішемічно-реперфузійному ушкодженні печінки у хворих на обтураційну жовтяницю // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 62-66. (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку і аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки, підготовлено матеріал до друку).

7. Смачило І.І., Дзюбановський О.І. Морфологічні зміни в печінці при змодельованій обтураційній жовтяниці // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 60-62. (Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, статистичну обробку і аналіз отриманих результатів, сформульовано висновки).

8. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Ішемічно-реперфузійний синдром у хворих на обтураційну жовтяницю. Хірургічна тактика та медикаментозна корекція // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 4.– С. 77-81. (Здобувачем зібрано та систематизовано матеріал, проведено аналіз результатів хірургічного лікування, статистичну обробку отриманих результатів, підготовку до друку).

## АНОТАЦІЯ

Смачило І.І. Корекція ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки при хірургічному лікуванні хворих на обтураційну жовтяницю. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03. – хірургія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2007.

Дисертація присвячена дослідженню ролі ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки при хірургічному лікуванні хворих на обтураційну жовтяницю доброкісного генезу. Визначено час настання цього синдрому, пік його дії і тривалість ушкодження при різних доопераційних рівнях білірубіну в сироватці крові та досліджено його залежність від тривалості жовтяничного періоду. З'ясовано основний пошкоджувальний фактор, джерела його надходження та запропоновано патогенетично обґрунтовану медикаментозну корекцію. Встановлено активність гепатоцитолізу при малоінвазивних і лапаротомних оперативних втручаннях, метою яких була декомпресія жовчних проток. Встановлено ризик виникнення гострої печінкової недостатності в постдекомпресійний період у хворих на обтураційну жовтяницю. На основі цього запропоновано алгоритм вибору методу оперативного втручання, спрямованого на запобігання виникненню гепатаргії в ранній післяопераційний період.

**Ключові слова:** обтураційна жовтяниця, ішемічно-реперфузійний синдром, печінкова недостатність, корвітин.

## АННОТАЦИЯ

Смачило И.И. Коррекция ишемически-реперфузионного синдрома при хирургическом лечении больных обтурационной желтухой. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03. – хирургия. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины, Тернополь, 2008.

Диссертация посвящена исследованию роли ишемически-реперфузионного повреждения печени при хирургическом лечении больных обтурационной желтухой доброкачественного генеза. Приведены результаты обследования 140 больных обтурационной желтухой.

Известно, что основным повреждающим агентом при ишемически-реперфузионном синдроме являются свободные радикалы кислорода, образование которых резко возрастает в условиях после ликвидации холестаза. Основным генератором свободнорадикальных окислительных соединений в условиях ишемии и реперфузии являются нейтрофильные гранулоциты (Inaven W., 1990). Результатом взаимодействия свободных радикалов кислорода между собой и биологическими мембранами является свободнорадикальное окисление. Методом хемиллюминесценции выяснили активность окислительных процессов в сыворотке крови больных обтурационной желтухой. Характеризируя динамику окислительных процессов, нами отмечен рост реперфузионного повреждения до 24 часа постдекомпрессионного периода с последующим постепенным снижением показателей активности. Причем степень активности окислительных процессов зависела от уровня билирубинемии, а время возобновления деструктивных процессов – от длительности желтухи.

Для оценки деструктивно-воспалительных процессов в печени мы провели эксперимент на крысах. Отмечен прогресс деструктивных процессов в первое время постдекомпрессионного периода как в центральных участках долек, так и в портальных трактах. По периферии некротизированных гепатоцитов имеются скопления макрофагов и нейтрофильных гранулоцитов, что указывает на реактивный воспалительный ответ организма. Портальные поля расширены, отечны, инфильтрированы в большей степени нейтрофильными гранулоцитами. Кроме этого, в клеточном инфильтрате встречаются макрофаги, лимфоциты, эозинофильные лейкоциты и единичные лизированные эритроциты.

Для определения степени гепатоцитолиза, выявления скрытого или латентного протекания печеночной недостаточности (при нормальных или близких к ним биохимических показателях) мы проводили определение уровня L-FABP в сыворотке крови пациентов. L-FABP (liver fatty acids binding proteins) – это внутриклеточные протеины с молекулярной массой около 15000, связанные жирными кислотами, которым свойственна высокая степень тканевой специфичности с

исключительной локализацией в гепатоцитах человека, и является их маркером повреждения. По данным уровня маркера повреждения ткани печени установлен рост цитолитической активности в течение первых постдекомпрессионных суток у всех пациентов по сравнению с дооперационными уровнями. Причем, значения этого показателя были тем выше, чем выше дооперационный уровень билирубинемии. Динамика роста уровня L-FABP была достоверной, в отличие от показателей аминотрансфераз. В послеоперационном периоде, начиная со вторых суток, отмечено уменьшение исследуемого показателя.

Для медикаментозной коррекции исследуемого синдрома мы использовали блокатор 5-липооксигеназ. Позитивная динамика коррекции ишемически-реперфузионного повреждения печени корвитином подтверждена морфологически в эксперименте и биохимически в практическом приложении.

На основании полученных результатов нами проведено клинико-лабораторное определение печеночной недостаточности в дооперационный период и установлен риск прогресса ее в постдекомпрессионный период. Учитывая то, что, по нашим данным, самым точным показателем гепатоцитолиза был уровень маркера повреждения печени L-FABP, нами сделано сравнение его уровня с критериями печеночной недостаточности у больных обтурационной желтухой в дооперационный период, а на основании его роста в послеоперационном периоде установлен риск возникновения гепатаргии в постдекомпрессионном периоде. Клинически рост печеночной недостаточности после декомпрессии желчных протоков, что привело к летальным последствиям у больных в контрольной группе, отмечался при росте уровня маркера повреждения печени в дооперационный период в 10 и более раз по сравнению с нормой, а существенная активация печеночной недостаточности – при преимуществе в 4 раза. У больных, у которых активность гепатоцитолиза в дооперационный период была в 4-9 раз выше нормы, проявления печеночной недостаточности компенсировались медикаментозно на фоне одномоментной декомпрессии желчных протоков, и при применении данной тактики нами не зафиксировано летальных случаев. При длительной обтурационной желтухе с билирубинемией выше 300 мкмоль/л в дооперационный период и при хронической обтурационной желтухе с билирубинемией выше 200 мкмоль/л, когда печеночная недостаточность протекает крайне трудно или приводит к негативным последствиям, мы рекомендуем выполнять двухэтапное оперативное вмешательство.

Предложенный дифференцированный подход к выбору метода оперативного вмешательства у больных обтурационной желтухой с учетом уровня цитолиза по показателям маркера повреждения печени (L-FABP) и коррекцией ишемически-реперфузионного синдрома корвитином позволил уменьшить послеоперационную летальность с 4,41 до 1,38 %.

**Ключевые слова:** обтурационная желтуха, ишемически-реперфузионный синдром, печеночная недостаточность, корвитин.

**ANNOTATION**

Smachylo I.I. Correction of ischemic-reperfusiv liver damage at surgical treatment of patients with obstructive jaundice. – Manuscript.

Thesis for seeking of a scientific degree of the Candidate of Medical Sciences on a speciality 14.01.03. – Surgery. – Ternopil I.Ya. Horbachevsky State Medical University, Ministry of Health Protection of Ukraine. – Ternopil, 2008.

Thesis is devoted to research of role of ischemic-reperfusiv liver injury at surgical treatment of patients with obstructive jaundice of benign genesis. The time of beginning of this syndrome, peak of its action and duration of injury at different preoperative levels of bilirubin in blood serum have been determined, and its dependence on duration of jaundice has been investigated. A main damage factor and sources of its appearance have been found out, and the pathogenetic motivated medicamental correction has been offered. It has been established the activity of hepatocytolysis at miniinvasive and laparotomic operations, the purpose of which was decompression of bile ducts. The risk of appearance of acute liver failure in a postdecompressive period in patients with obstructive jaundice has been established. On this basis it has been offered the algorithm of choice of method of operation, directed on prevention of appearance of hepatargia in early postoperative period.

Key words: obstructive jaundice, ischemic-reperfusiv syndrome, liver failure, korvitin.