

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Ткачук Олег Любомирович

УДК 616.36-008.5-089+616.36

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

14.01.03 – хірургія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Науковий консультант:

М.Г.Шевчук,

Заслужений діяч науки і техніки України,

доктор медичних наук, професор

Івано-Франківськ - 2006

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП .....	7
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМИ ОПТИМІЗАЦІЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	18
1.1 Напрямки удосконалення хірургічної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю калькульозного походження .....	18
1.2 Вибір хірургічної тактики у хворих на обтураційні жовтяниці пухлинного генезу.....	26
1.3 Морфо-функціональні зміни гепатобіліарної системи при обтураційних жовтяницях та після біліарної декомпресії.....	37
1.5 Прогнозування наслідків хірургічного лікування хворих на обтураційні жовтяниці .....	60
РОЗДІЛ 2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ .....	65
2.1 Методика ретроспективного етапу дослідження.....	65
2.2 Діагностика функціонального стану печінки .....	67
2.2.1 Визначення білкового спектру сироватки крові.....	67
2.2.2 Визначення протромбінової активності .....	68
2.2.3. Дослідження концентрації азотистих речовин, пігментів та ферментів сироватки крові .....	70
2.2.4 Оцінка детоксикаційної функції печінки .....	72
2.3 Біліарна манометрія.....	74
2.4 Визначення показників системної запальної відповіді.....	78
2.5 Доплерометрія печінкового кровотоку.....	79
2.6 Морфологічні дослідження біоптатів печінки.....	82
2.7 Оцінка якості життя у післяопераційному періоді.....	83
2.8 Методи статистичного аналізу результатів дослідження .....	85

2.9 Загальна клінічна характеристика хворих.....	87
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧНИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ.....	95
3.1 Ретроспективний аналіз характеру хірургічних втручань та причин післяопераційних ускладнень у хворих на обтураційні жовтяниці.....	95
3.2 Характеристика біліарного тиску при обтураційній жовтяниці та після хірургічної декомпресії .....	111
3.2.1 Зміни манометричних показників при жовтяницях різної тривалості та після хірургічної декомпресії .....	111
3.2.2 Дозована біліарна декомпресія.....	116
3.2.3 Розробка методу та клінічне застосування динамічної біліарної манометрії .....	120
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ХІРУРГІЧНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ОБТУРАЦІЙНИХ ЖОВТЯНИЦЯХ НА СИСТЕМНІ ТА ПЕЧІНКОВІ ДИСФУНКЦІЇ .....	133
4.1 Синдром системної запальної відповіді при обтураційних жовтяницях .....	133
4.2 Дисфункції печінки під впливом відкритих дренажних хірургічних втручань на жовчних протоках.....	140
4.3 Функціональна оцінка печінкового кровотоку при обтураційній жовтяниці та біліарній декомпресії.....	154
4.4 Патогістологічні та ультраструктурні зміни печінки після хірургічної біліарної декомпресії .....	160
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТДЕКОМПРЕСІЙНИХ ДИСФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ.....	173
5.1 Прогнозування наслідків хірургічного лікування хворих на обтураційні жовтяниці .....	173
5.2 Малоінвазійні технології біліарної декомпресії у хворих на холедохолітіаз.....	185

5.3 Малоінвазивна біліарна декомпресія у хворих на обтураційні жовтяниці пухлинного генезу.....	201
5.4 Клінічна ефективність артеріалізації портального кровотоку у хворих на критичні обтураційні жовтяниці .....	220
5.5 Гепатопротекторна терапія у хворих на обтураційні жовтяниці у післяопераційному періоді.....	224
РОЗДІЛ 6. ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВІДКРИТИХ ТА МАЛОІНВАЗІЙНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ ...	232
6.1 Вплив хірургічної тактики на якість життя хворих з обтураційними жовтяницями калькульозного генезу.....	232
6.2 Порівняння якості життя хворих на пухлинні обтураційні жовтяниці після різних методів паліативної декомпресії жовчних проток .....	237
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	243
ВИСНОВКИ .....	257
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ .....	261
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	264

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

IL	- інтерлейкін
TNF-1 $\alpha$	- туморнекротичний фактор-1 $\alpha$
АлАТ	- аланінамінотрансфераза
АР	- аргінін
АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
БМ	- біліарна манометрія
БС	- біліарне стентування
ВВ	- ворітна вена
ВДС	- великий дуоденальний сосочок
ГП	- гострий панкреатит
ДБМ	- динамічна біліарна манометрія
ДК	- дієнові кон'югати
ЕРБС	- ендоскопічне ретроградне біліарне стентування
ЕРПТ	- ендоскопічна ретроградна папілотомія
ЕРПХГ	- ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія
ЖКХ	- жовчнокам'яна хвороба
ЗДХ	- зовнішнє дренивання холедоха
ЗПА	- загальна печінкова артерія
ІОХ	- інтраопераційна холангіографія
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛЕ	- літоекстракція
ЛСБС	- лапароскопічне біліарне стентування
ЛТ	- лапаротомія
ЛТБС	- лапаротомне біліарне стентування
ЛФ	- лужна фосфатаза
ЛХЕ	- лапароскопічна холецистектомія
МД	- малоновий диальдегід

ОЖ	- обтураційна жовтяниця
ОКЛ	- обласна клінічна лікарня
ПДР	- панкреатодуоденальна резекція
ПЗ	- підшлункова залоза
ПН	- печінкова недостатність
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
ППХС	- передопераційна пункційна холангіостомія
РГПЗ	- рак головки підшлункової залози
РПЖП	- рак позапечінкових жовчних проток
СБД	- синдром біліарної декомпресії
СЗВ	- системна запальна відповідь
СМП	- середньомолекулярні пептиди
СО	- сфінктер Одді
ТОЖ	- тривалі обтураційні жовтяниці
ТР	- трансферин
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФГДС	- фіброгастродуоденоскопія
ХДА	- холедоходуоденоанастомоз
ХЕ	- холінестераза
ХЕС	-холецистоентеростомія
ХЄА	- холецистосюноанастомоз
ЦП	- церулоплазмін
ЧС	- черевний стовбур
ЧЧМХС	- черезшкірна черезпечінкова мікрохолецистостомія
ЧЧПБС	- черезшкірне черезпечінкове біліарне стентування
ЧЧХС	- черезшкірна черезпечінкова холангіостомія

## ВСТУП

**Актуальність проблеми.** Сучасний етап розвитку хірургії жовчних проток характеризується значним прогресом технологічного рівня операційних втручань і становленням оптимальних стандартизованих алгоритмів хірургічної тактики. Розвиток малоінвазивних хірургічних технологій суттєво вплинув на хірургічну стратегію при патології жовчних проток [1,2]. Однак прогрес біліарної хірургії ще не привів до повного розуміння патогенезу розладів та патологічних станів в організмі, пов'язаних з порушенням відтоку жовчі. Залишається проблематичним вибір діагностичної та хірургічної тактики у хворих на довготривалі та ускладнені форми обтураційної жовтяниці, які супроводжуються високими показниками ускладнень та летальності [3]. Контраверсійними є підходи до лікування гнійно-септичних ускладнень жовчнокам'яної хвороби [4]. Актуальним залишається завдання відновлення функціонального стану печінки після тривалого блоку відтоку жовчі [5]. Недостатньо розроблені питання прогнозування наслідків лікування хворих на обтураційну жовтяницю [6, 7].

У більшості випадків обтураційна жовтяниця виникає внаслідок холедохолітіазу та пухлин біліарно-панкреатичної зони. До 25 % хворих на холедохолітіаз та більше половини хворих із пухлинами жовчних проток і підшлункової залози, отримують хірургічну допомогу у терміни понад два тижні від початку появи жовтяниці [8]. Це пов'язано як із пізнім звертанням хворих за медичною допомогою, так і зі складністю діагностики та передопераційної підготовки. Часто у хворих, стан яких до операції був відносно компенсованим, після операції виявляються клінічні ознаки наростаючої печінкової недостатності [9, 10, 11, 12]. Причиною цього є не лише фактор операційної травми, але, головним чином, морфологічні та функціональні зміни, які виникають у печінці внаслідок біліарної

декомпресії. Синдром біліарної декомпресії, або так званий „синдром швидкого скидання” до цього часу недостатньо вивчений. Клінічні спостереження та експериментальні дослідження не дають однозначного пояснення, що лежить у природі даного клінічного явища [13, 14].

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

- теорія гідравлічного ушкодження паренхіми печінки при різкій зміні рівня тиску жовчі, яка спричиняє механічну деструкцію структури печінкових балок і некроз частини гепатоцитів [14];

- теорія “злипання” дрібних жовчних проток внаслідок декомпресії, що призводить до утворення недренованих залишкових порожнин, які підтримують холангіт у післяопераційному періоді [15];

- теорія ендогенної інтоксикації пояснює погіршення стану хворих викидом токсичних продуктів у кров внаслідок посилення мікроциркуляції у печінці, всмоктуванням токсичної жовчі у кишечнику та активацією системної запальної відповіді [16];

- теорія перевантаження печінки внаслідок кишково-печінкової рециркуляції токсичного пулу жовчних кислот, який складає більшу частину застійної жовчі при obturacійній жовтяниці [17].

Ряд досліджень розглядають ішемію печінкової паренхіми, як фактор патогенезу obturacійної жовтяниці [18 - 22] . Проте, лише окремі дослідники розкривають патогенетичний зв'язок біліарної декомпресії, розладів печінкової гемодинаміки та виникнення печінкових дисфункцій у ранньому післяопераційному періоді [23, 24].

Було б природнім пов'язати клінічні явища постдекомпресійної гепатодепресії та гемодинамічні розлади і розглядати холестази і наступну декомпресію жовчних проток, як ішемічно-реперфузійний синдром з пошкодженням печінки внаслідок оксидативного стресу, активації перекисного окислення ліпідів з наступним розвитком гепатоцелюлярної недостатності. Такий патогенетичний підхід дає змогу розробити відповідні



засоби профілактики синдрому біліарної декомпресії і удосконалити хірургічну тактику при обтураційній жовтяниці, особливо у хворих з тривалим підпечінковим холестаазом.

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

- втручання двома етапами, яке полягає у попередній пункційній декомпресії жовчних проток з наступною реконструктивною чи дренуючою операцією [25, 26];

- малоінвазійні ендоскопічні втручання: папілотомію, супрапапілярну холедоходуоденостомію, біліарне стентування [27];

- лапароскопічна експлорація біліарного дерева, екстракція конкрементів та стентування жовчних проток як альтернатива традиційній відкритій ревізії та санації жовчних проток [28] ;

- застосування дозованого біліарного дренивання у післяопераційному періоді [29];

- корекція печінкового кровотоку у напрямку часткового обмеження припливу портальної крові на певній стадії декомпресійного періоду [23, 30];

- медикаментозна гепатопротекторна терапія у перед- та післяопераційному періоді [5, 31].

Проведений аналіз різних аспектів патогенезу обтураційної жовтяниці та її ускладнень вказує на необхідність створення нової тактичної схеми з мінімальною хірургічною інтервенцією і раціональними гепатопротекторними заходами зі створенням методу прогнозування перебігу захворювання з визначенням схеми доопераційної підготовки і методів хірургічної корекції біліарної патології, внутрішньопортальною

інфузією гепатопротекторів, корекцією кровопостачання печінки та засобами адекватного післяопераційного медикаментозного лікування.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

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

**Мета дослідження.** Покращити результати лікування хворих на obturaційні жовтяниці доброякісного та пухлинного генезу, шляхом вибору оптимальних тактичних, хірургічних та медикаментозних заходів попередження розвитку постдекомпресійних печінкових дисфункцій.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчити структуру та причини післяопераційних ускладнень, варіанти лікувальної тактики і наслідки лікування хворих з критичними ОЖ шляхом ретроспективного аналізу карт тематичних хворих хірургічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні за період від 1993 до 2002 року.
2. Визначити провідні фактори у патогенезі декомпресійного синдрому на основі співставлення результатів біліарної манометрії з інтенсивністю системної запальної відповіді та функціональним станом печінки у хворих на критичну obturaційну жовтяницю до та після біліарної декомпресії.
3. Визначити закономірності доплерометричних параметрів печінкового кровотоку при обструктивних захворюваннях жовчних проток та після хірургічної декомпресії біліарного тракту.
4. Вивчити залежність печінкових дисфункцій та структурно-морфологічних змін паренхіми печінки від способу та швидкості біліарної декомпресії.

5. Скласти шкалу та опрацювати методика прогнозування наслідків лікування хворих на критичну обтураційну жовтяницю шляхом багатофакторного логістико-статистичного дослідження ретроспективного масиву даних.
6. Розробити спосіб тимчасової артеріалізації портального кровотоку, покази до його застосування, та вивчити результати його практичного використання.
7. Вивчити вплив малоінвазійних хірургічних втручань на динаміку біліарної декомпресії та показники якості життя хворих на обтураційну жовтяницю.
8. Скласти патогенетично обґрунтований алгоритм комплексного лікування хворих на критичну обтураційну жовтяницю.

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

**Предмет дослідження:** діагностична та хірургічна тактика при обтураційній жовтяниці.

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

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

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

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

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

Вперше доведена доцільність застосування динамічної біліарної манометрії, як методу, який дозволяє діагностувати еластично-пружні властивості біліарного дерева та оцінити функціональний стан

сфінктерного апарату жовчних проток (Позитивне рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель).

Вперше запропоновано комплекс заходів профілактики постдекомпресійних ускладнень у хворих на обтураційну жовтяницю з тривалим та ускладненим перебігом. Розроблено покази та технологію дозованого дренивання позапечінкових жовчних проток (Патент України №36393 А від 16.04.01). Обґрунтовано заходи для обмеження швидкої та високоградієнтної декомпресії у процесі виконання хірургічних жовчовідвідних операцій. Вперше встановлено, що призначення хворим у післяопераційному періоді препарату берлітрон суттєво знижує прояви реперфузійно-оксидативного стресу та покращує динаміку нормалізації функціональних показників печінки.

Вперше в клінічних умовах застосовано метод артеріалізації портального кровопостачання печінки шляхом накладання тимчасового надчеревно-пупочного шунта, що дозволяє уникнути гіпоксичного ураження печінки у хворих на синдром біліарної декомпресії ішемічного типу (Патент України № 36394 А від 16.04.01).

Вперше опрацьовано метод прогнозування наслідків операційного лікування довготривалих обтураційних жовтяниць на підставі мультифакторного логістичного аналізу клініко-лабораторних показників ретроспективного дослідження.

Вперше досліджено вплив малоінвазійних способів відновлення відтоку жовчі на функціональний стан жовчних проток, судинного русла та паренхіми печінки. Встановлено, що на відміну від недозованої декомпресії жовчних проток при накладанні білідигестивних анастомозів, ендоскопічне біліарне стентування при обтураційній жовтяниці пухлинного походження викликає значно менші прояви постдекомпресійних печінкових дисфункцій у ранньому післяопераційному періоді.

Малоінвазійні паліативні втручання при обтураційній жовтяниці пухлинного генезу у порівнянні з операціями формування білідигестивних

анастомозів супроводжуються близькими показниками тривалості виживання хворих, однак мають істотно кращі параметри якості життя.

Вперше доведено, що у хворих на обтураційні жовтяниці непухлинного генезу, які перенесли малоінвазійні способи жовчовідведення, рідше виникають явища синдрому біліарної декомпресії у порівнянні з традиційними відкритими методами хірургічних втручань.

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

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

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

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

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

Впровадження діагностичної та лікувальної тактики, методів профілактики та лікування ускладнень у хворих на обтураційну жовтяницю дозволило загалом знизити післяопераційну летальність майже вдвічі, зокрема при критичних обтураційних жовтяницях з 12 до 8 %, та при жовтяницях пухлинного генезу – від 20 до 12 %. Частота післяопераційних ускладнень знизилася на 6 %, тривалість лікування хворих у стаціонарі скоротилася на 2,3 дня. Досягнуто покращення показників якості життя у віддаленому періоді.

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

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

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно визначив напрям, мету і завдання роботи. Самостійно обрані методи дослідження, вивчено й теоретично узагальнено результати проведених досліджень, обґрунтовано висновки і практичні рекомендації. Автор особисто здійснив аналіз літератури, провів глибокий інформаційний пошук. Аналіз і систематизацію результатів ультразвукового, ендоскопічного та рентгенологічного, клінічних та біохімічних досліджень проведено особисто здобувачем. Дисертантом особисто чи за його участю

прооперовано 318 хворих на обтураційну жовтяницю, залучених до дослідження.

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

Віддалені результати лікування хворих автор вивчив самостійно.

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

Ряд лабораторних досліджень проведено на кафедрах факультетської терапії та медичної хімії Івано-Франківського державного медичного університету, у лабораторії імуно-ферментного аналізу Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Морфологічні дослідження проведені у лабораторії електронної мікроскопії Національного медичного університету імені О.О.Богомольця. Участь автора полягала у зборі проб для досліджень, їх первинній обробці та інтерпретації отриманих результатів. Автор висловлює вдячність керівникам та співробітникам вказаних закладів за допомогу та сприяння у проведенні досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Дисертаційна робота оприлюднена на засіданні хірургічних кафедр Івано-Франківського державного медичного університету 20 січня 2006 року. Основні матеріали та положення дисертації оприлюднені на: II конгресі хірургів України



(Донецьк, 1998); Науковій конференції „Актуальні проблеми панкреатогепатобіліарної та судинної хірургії (Київ, 1998); VII конгресі СФУЛТ (Ужгород, 1998); всеукраїнській науковій конференції хірургів „Проблеми імунології в хірургії” (Івано-Франківськ, 1999); VIII конгресі СФУЛТ (Львів-Трускавець, 2000); II Українському конгресі по мінімальній інвазивній та ендоскопічній хірургії (Київ, 2001); II конгресі гепатологів України (Київ, 2000); Всеукраїнській конференції „Актуальні проблеми відновлювальної хірургії (Запоріжжя, 2001); XX з’їзді хірургів України (Тернопіль, 2002); науково-практичній конференції „Невирішені та спірні питання хірургії гепатопанкреатодуоденобіліарної зони” (Одеса, 2003); міжнародній конференції хірургів „Окремі питання ургентної хірургії” (Ужгород, 2003); першій всеукраїнській науковій конференції „Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії” (Львів, 2004); XXI з’їзді хірургів України (Запоріжжя, 2005); науково-практичній конференції „Актуальні питання клінічної хірургії” (Львів-Трускавець, 2005); засіданнях Івано-Франківського осередку Асоціації хірургів України (2002, 2004, 2005, 2006).

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

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

## РОЗДІЛ 1

### ПРОБЛЕМИ ОПТИМІЗАЦІЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ (огляд літератури)

#### 1.1 Напрямки удосконалення хірургічної тактики у хворих на обтураційну жовтяницю калькульозного походження

Захворювання гепатобіліарної системи складають біля 40 % хвороб органів травлення [32]. Багато сучасних дослідників відзначають наростання кількості ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), зокрема непрохідності загальної жовчної протоки [7, 33, 34, 35, 36]. Часткова, чи повна непрохідність жовчних проток доброякісного генезу може бути викликана кількома причинами. Найчастіше – у 30-85 % хворих вона зумовлена холедохолітазом [10, 37, 38], стенозом великого дуоденального сосочка – у 6,2-25 % хворих [39, 40], поєднанням холедохолітазу та стенозу великого дуоденального сосочка (ВДС) – у 20,2-23,6 % хворих [41, 42]. Конкременти жовчних проток зустрічаються у 20-30% хворих на жовчнокам'яну хворобу і викликають такі ускладнення, як холангіт, ОЖ, рубцеві звуження проток та великого дуоденального сосочка [33-36]. Особливе місце займає проблема резидуального холедохолітазу, який зустрічається до 25 % від кількості хворих, прооперованих з приводу жовчнокам'яної хвороби [43].

Летальність після операцій на висоті обтураційної жовтяниці (ОЖ) залишається невиправдано високою, складаючи за даними різних авторів від 9,2 до 25 % [32, 44, 45]. Основною причиною смерті хворих на ОЖ є печінкова недостатність, розвиток якої пов'язаний з несвоєчасним операційним втручанням та токсичними і аутоімунними ураженнями паренхіми печінки [46, 47]. Пошук оптимальної лікувальної тактики при

ОЖ, ускладненій печінковою недостатністю і холангітом, спрямований на вдосконалення передопераційної підготовки, вибору методу хірургічного втручання з мінімальним ушкодженням печінки та післяопераційного ведення хворих з цілеспрямованою корекцією відповідних патологічних порушень [8, 37, 48].

Невирішеність проблеми лікування хворих із ОЖ зумовлює необхідність пошуку нових та вдосконалення існуючих методів. Основним методом ліквідації непрохідності позапечінкових жовчних проток залишається хірургічний. У більшості випадків це технічно складні операції. Рівень ускладнень та летальності після них, з огляду на тяжкий контингент хворих, утримується високим, сягаючи 15-60 % [11, 49-53]. Це в значній мірі пояснюється невідповідністю між тяжкістю операційного втручання і компенсаторними можливостями печінки [54, 55]. Наркоз, хірургічна травма, післяопераційна швидка декомпресія жовчних проток значно поглиблюють тяжкість стану хворих, що у 20-90 % прооперованих призводить до переходу субклінічної печінкової недостатності у клінічно виражену, яка є основною причиною високого показника післяопераційних ускладнень (52-70 %) та летальності (5,4-10 %) [56-61].

Біля 62,5-68 % хворих на ОЖ до шпиталізації у хірургічний стаціонар протягом 2-4 тижнів, переважно знаходяться на лікуванні у терапевтичному чи інфекційному відділеннях [62, 63]. Частота післяопераційної летальності при тривалості обтураційної жовтяниці до 10 днів складає 13,3 %, тоді, як при тривалості жовтяниці понад два тижні сягає 21,1-32,3 % [37, 64, 65]. При тривалості обтураційної жовтяниці більше двох тижнів навіть мінімальна операційна травма викликає розвиток численних ускладнень: печінкову недостатність, холангіт, кровотечу [66, 67]. У зв'язку з цим, висока частота післяопераційних ускладнень і летальності при значній тривалості обтураційної жовтяниці обмежує можливості виконання екстрених хірургічних втручань, оскільки глибокі метаболічні розлади вимагають проведення певної медикаментозної

передопераційної підготовки. Виникає дилема хірургічної тактики при тривалій обтураційній жовтяниці: з одного боку клінічна ситуація вимагає певної передопераційної підготовки, з іншого боку кожна доба відтермінування хірургічної декомпресії жовчних проток значно погіршує прогноз захворювання [67 - 69].

Традиційним способом хірургічного лікування ОЖ викликаного холедохолітіазом вважається холедохотомія з зовнішнім дренажуванням (ЗД) загальної жовчної протоки [59]. Доцільність проведення ЗД більшість авторів обґрунтовують тим, що після нього створюються умови для нормального жовчовідведення, що веде до швидкого стихання запального процесу і ліквідації холангіту. Додатковими показами до ЗД загальної жовчної протоки вважають гнійний холангіт, жовтяницю з утворенням у протоках згустків жовчі, жовчний перитоніт [25]. На думку більшості авторів, покази до глухого зашивання холедоха після його ревізії та санації повинні бути обмежені [59]. Однак, з появою малоінвазійних методів дренажування жовчних проток виникає ряд питань, достатньо не відображених у спеціальній літературі. Зокрема, чи слід проводити ЗД гепатикохоледоха у хворих, яким проводилася ендоскопічна папілотомія, чи доцільно замість ЗД провести тимчасове ендоскопічне біліарне стентування, або назобіліарне дренажування холедоха. Поєднання лапаротомних методів лікування холедохолітіазу з ендоскопічним дренажуванням гепатикохоледоха могло б суттєво покращити ефективність лікування хворих та якість життя у післяопераційному періоді.

У випадках сумнівного відновлення прохідності термінального відділу загальної жовчної протоки при жовтяницях доброякісного генезу найбільш поширеним методом відновлення пасажу жовчі у кишечник є холедоходуоденостомія, якою завершують операцію у 10-51,7 % [37, 41, 70]. Великі коливання частоти застосування супрадуоденальної холедоходуоденостомії вказують на недостатню чіткість формування показів до цієї операції.

Розвиток хірургічних технологій сприяє розробці нових методів лікування хворих на ОЖ. Основна тенденція, яка спостерігається протягом останнього десятиліття, полягає у впровадженні малоінвазійних хірургічних втручань, що характеризуються зниженням травматичності хірургічного доступу та виборі етапної хірургічної тактики з використанням передопераційної пункційної холангіостомії (ППХС). Зауважимо, що триває пошук оптимальної комбінації малоінвазійних трансдуоденальних, черезшкірних та лапароскопічних втручань, які б знизили сукупний ризик ускладнень і забезпечили ефективну санацію виявленої патології [2, 26, 27]. Впровадження у клінічну практику лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ), сучасних ендоскопічних трансдуоденальних втручань в останні роки суттєво змінило хірургічну тактику у біліарній хірургії. Перевага цих методів перед традиційними лапаротомними зумовлена меншою травматичністю, що забезпечує легший перебіг післяопераційного періоду і швидше відновлення працездатності. Обережний підхід до лапароскопічної холецистектомії в період її освоєння зараз змінився прагненням виконати її кожному хворому калькульозним холециститом, якщо до неї немає прямих протипоказань. Тому лише у країнах Східної Європи частота ЛХЕ серед загальної кількості операцій з приводу ЖКХ зростає за останні десять років з 24 – до 94 % [2, 60]. Виросло ціле покоління молодих хірургів, які жодного разу не бачили холецистектомії, виконаної через лапаротомний розріз [71]. Разом з тим малоінвазійні втручання досить складні за технологією і вимагають досконалої техніки виконання, при недотриманні якої можуть виникнути серйозні ускладнення.

Природнім є прагнення хірургів розширити діапазон малоінвазійних операцій і для лікування ускладнених форм калькульозного холециститу. Поєднання ЛХЕ з трансдуоденальними ендоскопічними втручаннями суттєво змінило хірургічну тактику при калькульозному холециститі, ускладненому холедохолітіазом. Якщо раніше при конкрементах загальної

жовчної протоки застосовувалась одномоментна корекція усієї виявленої патології жовчних проток з лапаротомного доступу, то тепер у 69 % хворих виконують малоінвазійні хірургічні втручання у два етапи [72, 73]. Сучасна хірургічна тактика при калькульозному холециститі, ускладненому обтураційною жовтяницею, ґрунтується на дозованості хірургічної травми, виконанні кожного наступного етапу у тяжких хворих на тлі покращення їх стану. Такий підхід дозволив знизити кількість післяопераційних ускладнень у 1,5 раза, а летальність зменшити з 3,8 до 1,5 % [74, 75]. Двохетапне операційне лікування хворих калькульозним холециститом, ускладненим обтураційною жовтяницею, здійснюють при відсутності виражених явищ печінково-ниркової недостатності. Спочатку проводиться ендоскопічна корекція патології гепатикохоледоха – ендоскопічна ретроградна холангіографія з ЕРПТ і екстракцією конкрементів, а через 3-5 днів - ЛХЕ (sequential treatment) [76]. При невдалій спробі ендоскопічного видалення конкрементів застосовують медикаментозне вигнання конкрементів [77], різні способи холедохолітоекстракції під час ЛХЕ – літоекстракторами типу Дорміа, Фогарті, з використанням холедохоскопа та субопераційної холангіографії. Застосовують доступи як через ділятовану міхурову протоку, так і через холедохотомію. Завершують операцію глухим швом холедоха, або зовнішнім дрениванням за Кером, чи Холстедом [78, 79]. У 3-5 % хворих застосовується зворотня послідовність операцій (reversed sequential treatment) – якщо холедохолітіаз діагностовано після ЛХЕ [80].

При тривалій жовтяниці та явищах печінково-ниркової недостатності чи гострого гнійного холангіту застосовують трьохетапну хірургічну тактику, яка полягає у виконанні передопераційної декомпресії жовчних проток, ендоскопічної ретроградної холедохолітоекстракції та лапароскопічної холецистектомії [81, 82].

I етап – передопераційна біліарна декомпресія може бути проведена різними методами. Застосовують черезпапілярний доступ в біліарний тракт

– ендоскопічне стентування, чи назобілярне дренивання гепатикохоледоха; черезпечінковий доступ – черезшкірну черезпечінкову холангіостомію (ЧЧХС), або черезшкірну черезпечінкову мікрохолецистостомію; черезміхуровий доступ – лапароскопічну холецистостомію (ЛХС) [83].

II етап – після ліквідації явищ холангіту, жовтяниці та печінкової недостатності проводять ЕРПСТ з екстракцією конкрементів.

III етап – ЛХЕ, або у випадку безуспішності попередніх етапів – лапаротомія з остаточною корекцією жовчовідтоку [84].

З метою профілактики післяопераційних ускладнень у хворих з високим рівнем білірубунемії запропоновано у передопераційному періоді проведення пункційної декомпресії жовчних проток шляхом ЧЧХС [49, 85]. Метою передопераційного біліарного дренивання є нормалізація тиску в жовчних протоках, зниження токсичної дії білірубину [86]. Під час наступної операції це забезпечує краще функціонування печінки, нирок [87 - 90], зменшення крововтрати, кількості післяопераційних ускладнень та смертності [58]. Водночас, на думку цілої низки дослідників [91 - 95], широке застосування передопераційного пункційного біліарного дренивання супроводжується зростанням кількості ускладнень, пов'язаних з самою ЧЧХС, зростає тривалість і вартість лікування хворого. Внаслідок цього існує необхідність уточнити покази до передопераційної біліарної декомпресії [97]. Порівняно з традиційною одноетапною лапаротомічною методикою холедохолітоекстракції, малоінвазійна багатоетапна тактика має ряд незаперечних переваг, зокрема малотравматичність доступів, висока якість візуалізації жовчних проток. Однак, кожен з етапів втручання має свої технологічні та клініко-анатомічні обмеження і фактори ризику. Багатоетапне втручання веде до продовження тривалості лікування [94].

За час, що минув після запровадження ендоскопічних трансдуоденальних методів літоекстракції накопичений великий досвід її проведення, освоєно багато технічних прийомів та допоміжного обладнання. Ефективність ендоскопічної папілосфінктеротомії з позиції

усунення холедохолітіазу чи стенозу ВДС складає 80 - 94,5 % [26, 41, 43]. Застосування ендоскопічної папілосфінктеротомії у хворих з обтураційною жовтяницею дозволяє знизити післяопераційну летальність до 0,9-1,1 % [26]. Однак, незважаючи на ефективність ендоскопічних операцій, до цього часу остаточно не визначене їх місце у комплексному лікуванні хворих з холестазом калькульозного генезу. У деяких дослідників є принципові зауваження щодо функціональної реабілітації пацієнтів, які пов'язані з порушенням функції великого дуоденального соска після проведеної папілотомії [98]. Окремі автори застерігають про труднощі передбачення віддалених результатів внаслідок порушення автономності біліарної системи [99]. Доведено, що у двох третин хворих у віддалені строки після ендоскопічної папілосфінктеротомії спостерігають аеробілію та закидання вмісту дванадцятипалої кишки у жовчні шляхи [100]. Вважають, що руйнування сфінктерного апарату великого дуоденального соска оправдане лише при високому ступені ризику, а також у пацієнтів, що перенесли холецистектомію [101]. Водночас, існує думка, що ендоскопічну папілосфінктеротомію слід застосовувати як метод вибору при холедохолітіазі незалежно від віку і наявності супутніх захворювань у якості основного методу лікування, а також, як перший етап операції для ліквідації холестазу та холангіту з метою проведення у подальшому хірургічного втручання, спрямованого на усунення причин холестазу [102, 103].

Традиційна хірургічна тактика, що полягає у проведенні лапаротомного втручання, як єдиного кінцевого етапу хірургічного лікування, залишається актуальною, оскільки часто супроводжується нижчими економічними затратами, вимагає менше спеціального обладнання і може бути проведена у неспеціалізованих хірургічних відділеннях. Екстракція конкрементів з позапечінкових жовчних проток шляхом лапаротомії є більш травматичною за хірургічним доступом, але як



правило залишає інтактним сфінктерний апарат ВДС, тому її “інвазивність” з цієї точки зору є відносною [104]

Як альтернативний до ЕРПСТ з літоекстракцією застосовують метод лапароскопічної експлорації холедоха. Покази до цього втручання визначають по-різному, зокрема Н.А.Майстренко и соавт. (2000) застосовує даний метод у хворих з конкрементами діаметром понад 10 мм, а також при невдалій спробі ендоскопічної літекстракції[105]. Ряд авторів вважають, що з подальшим освоєнням даної технології покази до лапароскопічної експлорації холедоха будуть розширені, оскільки одноетапність втручання є безперечною перевагою [71, 74, 75, 81, 84, 106-109]. Завершення холедохолітотомії можливе дренажуванням жовчних проток Т-подібним дренажем, трубчастим дренажем через куксу міхурової протоки, а іноді - глухим швом холедоха [84, 106, 107]. Розроблена також методика лапароскопічної холедоходуоденостомії [110], яка, однак, ще не набула значного поширення.

Перспективним напрямком розвитку хірургічної технології лікування холедохолітіазу є розвиток холедохоскопії. Технологічний прогрес у галузі волоконно-оптичних приладів, розробка нових моделей холедохоскопів дає можливість значно покращити візуалізацію біліарної патології, що має, як діагностичне, так і лікувальне значення. Холедохоскоп можна ввести в жовчні протоки під час лапаротомних операцій, через лапароскопічний троакар, а також черезшкірним [111, 112], чи транспапільярним [113] доступом. Лапароскопічно-холедохоскопічна експлорація холедоха та холедохолітоекстракція дозволяє провести одноетапне мініінвазивне втручання при калькульозному холециститі, ускладненому холедохолітіазом [114]. Під час проведення лапароскопічної холедохоскопії холедохоскоп може бути введений у загальну жовчну протоку через міхурову протоку після її дилатації, або шляхом холедохотомії. Екстракція конкрементів проводиться літоекстрактором Dormia, зондом Fogarti, або шляхом їх вимивання струменем ізотонічного

розчину хлориду натрію після медикаментозної релаксації папілярного сфінктера (глюкагон, нітрогліцерин) [115, 116]. Метод дозволяє провести повноцінну ревізію та санацію холедоха у 65-80 % хворих на холедохолітіаз [117]. Поширення цієї технології обмежується лише вартістю і технічними можливостями обладнання.

Широкий діапазон методів хірургічного та малоінвазійного лікування холедохолітіазу зумовлює складність індивідуального вибору хірургічної тактики і розробки стандартизованих алгоритмів хірургічного лікування.

## **1.2 Вибір хірургічної тактики у хворих на obturaційні жовтяниці пухлинного генезу**

Дискусії з приводу ролі радикальних хірургічних втручань при раку головки підшлункової залози (РГПЗ) та раку позапечінкових жовчних проток (РПЖП) продовжуються тривалий час. Існують полярні точки зору – від повної відмови від радикальних операцій [118], до вимоги значно розширити об'єм та покази до радикального хірургічного лікування [119].

Панкреатодуоденальна резекція (ПДР) - основний метод радикальної операції при РГПЗ, не виконується при інвазії пухлиною нижньої порожнистої вени, аорти, верхньої брижової артерії, верхньої брижової вени, ворітної вени. Результати стандартної ПДР у багатьох клініках незадовільні. В 1987 році Gudjonsson узагальнив світові дані. Виявилось, що з 4100 пацієнтів, яким була проведена ПДР, лише 144 хворих (3,5 %) вижили 5 років [120].

Жовтяниця належить до пізніх симптомів пухлинного процесу гепатопанкреатобіліарної системи і пов'язана з інвазією пухлини за межі первинної локалізації. Тому вважають, що понад 85 % хворих з ОЖ не підлягають радикальним операційним втручанням [121]. У тих кількох

відсотках пацієнтів з РПЖШ, де може бути проведена радикальна операція, як правило, йдеться про значні за обсягом резекції печінки та розширені ПДР, які супроводжуються високою летальністю [122].

Незадоволеність результатами радикальних операцій при жовтяницях пухлинного походження, високими показниками післяопераційної летальності, високою складністю ПДР та розширених біліарних резекцій стала підставою для концепції відмови від радикальних втручань при пухлинних жовтяницях [69, 123].

Метою хірургічного втручання при ОЖ пухлинного походження є діагностика поширеності та гістологічного типу пухлини, визначення можливості її радикального видалення, відновлення пасажу жовчі у кишечник, а при технічній неможливості останнього – зовнішнє дренування жовчних проток [124]. Актуальною проблемою паліативних втручань при пухлинних жовтяницях є вибір методу жовчовідведення, який забезпечить найбільш тривалий час виживання хворих та задовільні показники якості життя [125].

Існують наступні варіанти паліативної хірургічної тактики при пухлинних жовтяницях:

а) накладання білідигестивного анастомозу відкритим способом[126];

б) відкрита реканалізація пухлини та стентування жовчних проток[127];

в) формування зовнішньої жовчної нориці, як предопераційний дренаж[128, 129], чи, як кінцеве втручання [130, 131].

в) малоінвазійні хірургічні втручання (ендоскопічне, лапароскопічне та черезшкірне біліарне стентування) [132, 133].

При непрохідності жовчних проток пухлинного генезу традиційно застосовують операції формування холецистодигестивних анастомозів [134]. Думка деяких авторів про те, що включення жовчного міхура у систему обхідного відтоку жовчі призводить до висхідного холангіту [25,

34], заперечують В.Ф.Гусарев и соавт.(1992) [135], які стверджують, що причиною виникнення холангіту є стеноз співустя. При холецистодигестивному сполученні на відміну від холангіодигестивного, збережений сфінктер Люткенса міхурової протоки, який відіграє роль замикального механізму, що перешкоджає рефлюксу кишкового вмісту у жовчні протоки. При рубцево звуженій міхуровій протоці накладання холецистодигестивного анастомозу слід, на думку деяких авторів, поєднувати з холецистогепатико- чи з холецистохоледохостомією ручним швом, чи за допомогою зшивальних апаратів [133]. Показами до накладання холангіодигестивного співустя є відсутність жовчного міхура чи виражені в ньому запальні або рубцеві зміни.

До теперішнього часу дискутується питання: з яким відділом травного каналу більш доцільно анастомозувати жовчний міхур. Найбільш простою і найменш травматичною є холецистогастростомія. Однак, на думку деяких авторів, поступлення жовчі у шлунок здійснює пошкоджуючу дію на його слизову оболонку аж до злоякісного переродження [58]. Холедоходуодено- і холедохогастростомію у онкологічних хворих застосовують рідко у зв'язку з великою імовірністю швидкого поширення пухлини на дванадцятипалу кишку і співустя [136]. Найпоширенішим видом білідигестивного співустя є холецистоєюноанастомоз. В.Ф.Гусарев и соавт. (1992) вважають, що холецистоєюнальний анастомоз також не досить фізіологічний, оскільки відведення жовчі значно нижче дванадцятипалої кишки викликає синдром „низького відведення”. Однак відносна простота виконання та мала кількість ускладнень робить даний метод прийнятним для практики [135].

Реканалізація пухлини через простоту виконання і порівняно тривале забезпечення відтоку жовчі має підтримку ряду авторів [58, 135, 137]. Після відновлення прохідності здавленої пухлиною протоки рекомендують провести через розбужований отвір „загублений” дренаж, або застосувати змінний транспечінковий дренаж.

Формування зовнішньої жовчної нориці є вимушеним втручанням. Її накладають при вкрай тяжкому стані хворого, або значних технічних труднощах для виконання інших втручань. Холангіостомія може бути виконана до операції шляхом черезшкірної черезпечінкової пункції як підготовка до основного втручання, або як кінцевий лікувальний засіб [138].

При тривалих обструкціях жовчних проток пухлинної етіології слід було б чекати, що зовнішнє дренування жовчних проток у передопераційному періоді приведе до покращення стану хворого і зниження ризику розвитку печінково-ниркової недостатності після хірургічного втручання. Однак воно часто супроводжується такими ускладненнями, як втрата рідини і електролітів, сепсис і зміщення дренажної трубки [139]. Як показано у низці контрольованих рандомізованих досліджень, зовнішнє дренування жовчних проток перед операцією з приводу пухлинної обструкції жовчних проток не знижує летальності і не покращує перебігу післяопераційного періоду [140, 141].

Під час паліативних операцій з приводу пухлинної жовтяниці іноді проводять канюлювання розбужованої пупкової вени, або вен великого сальника для внутрішньопортальної інфузії ліків [142 - 144].

У останні роки все більшого поширення набувають малоінвазійні втручання при злоякісних обтураційних жовтяницях, які здійснюються під рентгеноскопічним, ультразвуковим чи ендоскопічним контролем. У хворих з обтурацією жовчних проток малоінвазійні втручання дозволяють діагностувати характер і причини жовтяниці, провести декомпресію біліарного тракту, усунути жовтяницю і холангіт. Основним засобом паліативного жовчовідведення при малоінвазійних операціях є ендопротезування жовчних проток [105, 145]. Стентування жовчної протоки проводять після ендоскопічної холангіографії. Успішне виконання даного втручання можливе у 70-85 % хворих [133]. Невдачі пов'язані з неможливістю проведення провідника через ділянку стриктури. У 65-70 %

хворих можливе повне усунення обструкції жовчних проток, у 15 % вдається досягти часткової декомпресії [145]. Частіше застосовують ендоскопічне транспапілярне стентування жовчних проток, яке у даний час вважають методом вибору [146]. Не всі сучасні дослідники беззастережно визнають переваги ендоскопічного стентування жовчних проток перед білідигестивними анастомозами. Так, на думку McGrath P.C. et al., (1996) [147], для хворих з очікуваним виживанням більше 3 місяців слід надавати перевагу хірургічному накладанню жовчнотонкокишкового анастомозу. Застосування черезшкірно-черезпечінкового доступу для стентування є альтернативним, хоч деякі автори застосовують його, як основне втручання при даній патології [148 - 150]. Ранні ускладнення виникають у 3 % хворих і включають кровотечі і перитоніт внаслідок підтікання жовчі та сепсис [151 - 153]. Пізні ускладнення полягають у закритті просвіту ендопротезу з розвитком холангіту та рецидивом жовтяниці, а також зміщення ендопротезу і вихід його із загальної жовчної протоки [155, 156].

Оскільки тривалий холестаза лежить у основі розвитку печінкової недостатності, першочергове значення серед лікувальних заходів належить своєчасності проведення жовчовідвідного операційного втручання [58]. Передопераційна підготовка та післяопераційна терапія у хворих з тривалою обтураційною жовтяницею за рекомендаціями провідних дослідників включає як заходи для нормалізації гомеостазу, так і ряд спеціальних гепатопротекторних середників. Зокрема, необхідним вважають введення пластичних речовин, необхідних для репаративних процесів печінкової паренхіми [157]. Пластичні речовини вводяться в організм у мінімальних терапевтичних дозах з урахуванням обмеженої здатності гепатоцитів до їх засвоєння. До цієї групи медикаментів належать пуринові та піримідинові похідні: нуклеїнат натрію, пентоксил, оротат калію та ін [137]. Важливим є покращення метаболічних процесів у гепатоцитах. З цією метою доцільне введення АТФ, комплексу вітамінів

групи В, аскорбінової кислоти, вікасолу, анаболічних гормонів у мінімальних дозах [158]. Серед інших, застосовують препарати, які покращують мікроциркуляцію і зменшують гіпоксію печінкової тканини: реокоректори, пентоксифілін [159 - 163]. Рекомендують поповнення резерву природних антиоксидантів та стимуляцію їх ендогенної продукції (церулоплазмін, токофероли, попередники глутатіону, тіотріазолін)[164-167]. Гепатопротектори рослинного походження не застосовуються у передопераційному періоді, оскільки більшість з них неефективні до проведення декомпресії жовчних проток. Застосування їх у післяопераційному періоді також проблематичне, як через таблетовану форму більшості препаратів, так і через складність контролю за їх ефектом в умовах поліпрагмазії та полісиндромного стану хворого [166].

До останнього часу практично не знайшли відображення у стандартах медикаментозної терапії хворих з ОЖ заходи, спрямовані на боротьбу з синдромом системної запальної відповіді (СЗВ), який виникає під впливом транслокації мікрофлори кишечника [167 - 173]. ОЖ калькульозного та пухлинного генезу не належить до інфекційних захворювань, однак контамінація мікрофлори патогенетично пов'язана з виникненням та прогресуванням обтураційної жовтяниці, а також з факторами хірургічного лікування даного захворювання [174, 175]. Інфікування жовчних проток часто пов'язане з міграцією інфікованих конкрементів з жовчного міхура у загальну жовчну протоку. Застій жовчі та травматизація епітелію жовчних проток сприяє виникненню синдрому СЗВ та гострого холангіту [176 – 178].

Явище бактеріальної транслокації флори кишечника при тривалих обтураційних жовтяницях пов'язують з кишечним дисбактеріозом під впливом ахолії, порушенням бар'єрної функції кишкової стінки, порушенням антибактеріальної активності крові портального русла та недостатністю ретикуло-ендотеліальної системи печінки [167, 179, 180].

Хірургічне втручання, яке, як правило, спрямоване на декомпресію біліарної системи також створює потенційну можливість інфікування біліарної системи за рахунок хірургічної травми та ентеробіліарного рефлюксу внаслідок накладання білідигестивних анастомозів [181, 182].

Дослідження останніх років підтверджують ключову роль цитокінів у генезі поліорганної недостатності при ОЖ, ускладненій печінковою недостатністю [173 - 181]. Порушення портального кровотоку веде до виникнення ентероендотоксемії внаслідок транслокації кишечної мікрофлори. Як наслідок, зростає вміст мікробів родини Enterobacteriaceae, що супроводжується висіванням кишкової палички та протею з крові тварин після експериментальної перевязки жовчних проток, а також зростанням рівня бактеріальних ендотоксинів у системному кровотоці. Розвиткові кишкової інфекції при експериментальній ОЖ передують зниження IgA в слизовій оболонці кишки, що, у свою чергу, пов'язане з пригніченням експресії ІЛ-4 та зниженням IgA-синтезуючої активності В-лімфоцитів [182, 183]. Макрофаги, які пережили активацію у перші три доби після перев'язки жовчних проток відповідають неадекватною, надмірною реакцією на транслокацію ендогенної кишкової інфекції та ендотоксинів з кишечника у портальний та системний кровоток [183 -186]. Гострофазні реакції печінки індукуються у першу чергу прозапальними цитокінами ІЛ-1, та ІЛ-6 [181].

Таким чином, як антибактеріальна, так і антицитокінова терапія є важливими компонентами комплексного лікування хворих з критичними ОЖ.

Особливе місце у світлі вищевказаного у лікуванні хворих на ОЖ у післяопераційному періоді могли б зайняти препарати  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти. До останнього часу відомі літературні джерела присвячені застосуванню даної діючої речовини переважно у лікуванні хронічних дифузних захворювань печінки [187 - 189]. Тіоктова ( $\alpha$ -ліпоєва) кислота відіграє роль коензиму у ферментному комплексі



піруватдегідрогенази [190]. Вона бере участь у окислювальному декарбоксілюванні піровиноградної кислоти та  $\alpha$ -кетокислот, регулює процес утворення енергії в клітині та є незамінним компонентом реакцій вуглеводного і ліпідного обміну, метаболізму холестерину [191 - 193]. Наявність тіолових груп у молекулі надає тіоктової кислоті властивості антиоксиданту [194]. Застосування тіоктової кислоти підтримує і інші ланки клітинного антиоксидантного захисту. Зокрема,  $\alpha$ -ліпоева кислота сприяє підтриманню фізіологічної рівноваги у системі глутатіону та убіхінону (Q-ензиму) [195, 196]. Тіоктова кислота має позитивну ліпотропну дію, полегшуючи перенос ацетату та жирних кислот з цитозолу у матрикс мітохондрій для наступного окислення за рахунок підвищеного вироблення коenzиму А [197].  $\alpha$ -ліпоева кислота каталізує перетворення молочної кислоти в піровиноградну та її декарбоксілювання, сприяючи ліквідації метаболічного ацидозу. Антиоксидантний потенціал ліпоевої кислоти сприяє більш ефективній репарації молекул ДНК після ушкодження в результаті „окислювального стресу” [198].

Одним з універсальних факторів ушкодження паренхіми печінки є прозапальний цитокін – фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Виробляючись у підвищеній кількості в умовах ішемії, запалення та токсемії, він викликає програмовану загибель (апоптоз) гепатоцитів та клітин Купффера. Ініціація цитоплазматичних реакцій, які приводять до програмованої загибелі клітин пов'язана з розвитком „окислювального стресу”, зниженням вмісту НАДФН<sup>+</sup> та глутатіону, пошкодженням мітохондрій. Ці зміни викликають вивільнення цитохрому С та активації каскаду серинових протеаз, які вже безпосередньо викликають незворотні пошкодження геному [199]. Таким чином, процес апоптозу, індукований TNF- $\alpha$  залежить від антиоксидантного потенціалу клітини. В експерименті, введення  $\alpha$ -ліпоевої кислоти, в культуру клітин, які знаходяться під впливом TNF- $\alpha$ , запобігає пошкодженню мітохондрій, активації серинових протеаз, вивільненню цитохрому С та загибелі клітин [200]. Оксид азоту (NO), який активно

продукується клітинами Купффера та гепатоцитами в умовах інфекційних, токсичних та ішемічних впливів, також має виражений цитотоксичний та вазоактивний вплив.  $\alpha$ -ліпоєва кислота пригнічує синтез NO гепатоцитами, тоді, як інші антиоксиданти, такі, як глутатіон, чи N-ацетилцистеїн, навпаки, посилюють продукцію NO [201, 202].

Слід відзначити, що застосування препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти у гепатології ще не стало загальноприйнятим. Навіть у анотаціях виробників відповідних препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти Berlin-Chemie AG/Menarini group (Німеччина) – Берлітіон™, та Asta Medica AG – Тіоктацид™ відсутні рекомендації до їх застосування у хворих з ОЖ.

Перспективним напрямом вважається використання в якості гепатопротекторних середників біологічно активних сполук, які безпосередньо беруть участь у процесах детоксикації в організмі людини і можуть виявляти властивості гепатопротекторів-детоксикантів. Останнім часом з цією метою використовуються моно- і комбіновані препарати на основі аміно- і кетокислот: питний розчин аргініну цитрату та бетаїну (цитраргінін); гранулят і розчин для ін'єкцій орнітин-аспартату (гепа-мерц); ліофілізований порошок орнітин- $\alpha$ -кетоглутарату (орніцетил); інфузійний розчин, що містить глутамінову кислоту і аргініну гідрохлорид (глутаргін); аргініну гідрохлорид, аргініно-глюкоза, епурам, еукол 150, рокмалін [203]. Усі вищезазначені лікарські середники іноземного виробництва і мають значну курсову вартість лікування. Єдиним вітчизняним препаратом даної групи є Глутаргін, який розроблений «Фармацевтичною компанією «Здоров'я» (Харків, Україна) спільно з Державним науковим центром лікарських засобів. Активна субстанція Глутаргіну – L-аргініну L-глутамат – сіль L-аргініну та глутамінової кислоти, включення яких до метаболічних процесів у гепатоцитах і зумовлює провідні фармакодинамічні ефекти препарату. Так, антитоксичні властивості, вплив на процеси детоксикації реалізуються за рахунок стимуляції L-аргініном у перипортальних гепатоцитах карбоамойлфосфатсинтази – ферменту синтезу сечовини, а у

перивенозних гепатоцитах, міоцитах, астроцитах – глутамінсинтази – ферменту, який каталізує утворення нетоксичного глутаміну шляхом зв'язування аміаку з глутаміновою кислотою і збільшення аміакнейтралізуючої спроможності орнітинового циклу, циклу синтезу сечовини (циклу Кребса-Гензелейта) [204 - 207]. L-аргінін підвищує рівень активаторів білкового синтезу – сперміну і спермідину, а також стимулює активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФази печінки – ферменту, який забезпечує високі внутрішньоклітинні концентрації йонів калію і тим самим створює необхідні умови для синтезу білка [205].

Позитивний вплив на білковосинтетичну функцію печінки в динаміці лікування глутаргіном продемонстрований на моделі її токсичного ураження і пов'язаний з активацією ядерного апарату гепатоцитів, збільшенням вмісту цитозинових, аденінових і гуанінових нуклеотидів, ДНК, зростанням вмісту білка хроматину в ядерному апараті гепатоциту [207]. Глутаргін позитивно впливає на обмін ліпідів, який порушений у хворих на хронічний гепатит, що зумовлено його здатністю відновлювати процеси етерифікації холестеролу (зниження гіперхолестеролемії на тлі підвищення в 2 рази рівня ефірів холестеролу). Існують дані стосовно позитивного впливу на енергетичний обмін через первинне накопичення клітинної енергії у вигляді креатинфосфату, корекцію кислотно- лужного стану за рахунок нормалізації лужного запасу крові, антиоксидантної дії та антиішемічного ефекту завдяки оптимізації транспорту кисню і його засвоєння тканинами [204]. Встановлено, що L-аргінін є стимулятором NO-синтази, донатором оксиду азоту (II), що покращує мікроциркуляцію, сприяє усуненню венозного стазу в портальній системі, зменшує гіпоксію, підвищує резистентність гепатоцитів [208 - 211].

До цього часу відсутні наукові дослідження застосування глутаргіну при ОЖ. Однак численні позитивні відгуки у літературі про корисні ефекти даного препарату при хронічних та гострих гепатитах різної етіології

дозволяють передбачити його позитивний вплив на різні ланки функціональних та структурних розладів, які спостерігаються при ОЖ.

Розвиток у хворих з тривалою жовтяницею явищ печінкової недостатності, пов'язаної з одного боку з дефіцитом великої кількості необхідних для організму енергетичних та пластичних сполук та біологічно активних речовин, що недостатньо синтезуються печінкою, з іншого боку, з надлишком токсичних метаболітів, продуктів деградації білків, екзогенних та ендогенних агресивних факторів, зумовлює необхідність включення до лікувального комплексу ентеросорбції та заходів екстракорпоральної детоксикації [212, 213]. Серед методів детоксикаційної терапії, що використовуються при печінковій недостатності, перевага надається методам гемо- та лімфосорбції [214 - 218]. Золотим стандартом еферентної детоксикації при печінковій недостатності стає застосування молекулярно-адсорбційного діалізу (MARS), який дозволяє вилучити з кровоносного русла не лише водорозчинні, але і ліпотропні зв'язані з білками токсичні сполуки, таким чином моделюючи детоксикаційну функцію печінки [219]. Однак висока вартість даних лікувальних технологій у даний час обмежує їх застосування лише випадками, коли функціональна здатність печінки незворотно втрачена і хворого готують до пересадки печінки [220]. У випадках, коли гепатодепресія має зворотній характер, можуть застосовуватися методи стимуляції функціональної здатності власної печінки, зокрема оксигенація портального кровотоку [221], електростимуляція печінки [222], внутрішньопортальна інфузія перфторану [223]. Вказані напрямки лікування знаходяться на стадії вивчення і представляють значний науковий інтерес.

### **1.3 Морфо-функціональні зміни гепатобіліарної системи при обтураційних жовтяницях та після біліарної декомпресії**

Морфологічні зміни у тканині печінки при обтураційній жовтяниці залежить від тяжкості холестазу та його тривалості [224]. У ранні терміни (у перші дні після порушення відтоку жовчі) зміни у тканині печінки порівняно незначні. У просвіті жовчних каналців третьої зони у цитоплазмі оточуючих гепатоцитів і зірчатих ретикулоендотеліоцитів знаходять скупчення жовчі. Навіть при повній непрохідності загальної жовчної протоки зберігається дуктулярно-гепатоцелюлярна рециркуляція, яка забезпечує спорожнення періпортальних жовчних каналців [225]. Жовчні тромби можуть розміщуватися між двома сусідніми гепатоцитами у жовчних каналцях, але зустрічаються вони і у більш крупних дуктулах, а також у просвіті так званих псевдотубул, утворених кількома печінковими клітинами. Ця картина не є специфічною лише для обтураційної жовтяниці і на даній стадії її важко відрізнити від морфологічних змін, що спостерігаються при внутрішньопечінкових холестазах, зумовлених “нехірургічними” причинами [226].

Протягом першого тижня триваючої ОЖ відмічаються дистрофічні зміни гепатоцитів. Дистрофія може бути ацидофільною, гідропічною і т. зв. стільниковою. Жовчні тромби виявляються у псевдотубулярних структурах, що локалізуються у третій зоні ацинусів [227, 228].

На другому тижні холестазу приєднуються зміни портальних трактів у вигляді набряку, помірної лімфоцитарної і гранулоцитарної інфільтрації, головним чином навколо жовчних ходів. Причиною цих змін вважають біліолімфатичний рефлюкс. З наявністю рефлюксу пов'язують і ранню фібробластичну реакцію. При цьому фіброласти також розташовуються навколо жовчних проток [229].

У більш пізні терміни холестаза поширюється на другу і першу зони, наростає кількість дистрофічно змінених і некротизованих просочених жовцю гепатоцитів, оточених нейтрофілами і макрофагами. У макрофагах наявні жовчні пігменти і велика кількість ШИК-позитивного пігменту цероїду, який являє собою продукт фагоцитованих гепатоцитів, що загинули. Характерною ознакою позапечінкового холестаза вважають жовчні інфаркти, що являють собою поля некротизованих, просочених жовцю гепатоцитів, оточених печінковими клітинами з ознаками стільникової дистрофії. У періпортальних гепатоцитах знаходять тільця Маллорі, і майже завжди – орсеїнпозитивні гранули [230].

Починаючи з третього тижня настає проліферація жовчних проток, які проникають через пограничну пластинку і поширюються у напрямку до сусідніх портальних трактів. Причиною проліферації, можливо, є стимуляція епітелію солями жовчних кислот, а також перебудова печінкової паренхіми під впливом циркуляторної гіпоксії. Важливо, що проліферація проток у свою чергу веде до внутрішньопечінкової обструкції жовчовивідних проток, сприяючи наростанню холестаза [227, 231].

У патоморфологічній картині холестаза обтураційної природи на фоні різного ступеня вираженості дистрофії та вогнищевих некрозів гепатоцитів провідне місце займають судинні та позасудинні порушення мікроциркуляції, які відображають розлади метаболізму печінкової тканини та міжклітинних взаємодій [231, 232]. Відмічено, що патоморфологічні зміни, які розвиваються у тканині печінки після експериментальної перев'язці та пересічення загальної жовчної протоки, аналогічні змінам печінки при введенні у кровоносне русло піддослідним тваринам речовин пептидної природи з середньомолекулярною масою. Однак, на відміну від останніх при холестазі до розладів мікроциркуляції приєднуються порушення кровотоку по центральних венах через звуження їх просвіту проліферуючими клітинами ендотелію і купферовими

клітинами, а при тривалому холестази через облітерацію їх просвіту, що зумовлює розвиток пресинусоїдальної гіпертензії. Патоморфологічні зміни печінки у процесі розвитку холестазу мають прогресуючий характер, при цьому прослідковується певна фазність у інтенсивності набухання гепатоцитів, яка посилюється на 3-, 14-, 28-му добу захворювання [233].

Проведені дослідження по моделюванню холестазу обтураційної природи [234, 235] показують, що у перші години виникнення гострої блокади відтоку жовчі і обтураційної жовтяниці спочатку відбувається короткочасна стимуляція функціональної активності органел гепатоцитів. Триваюча дія агресивних факторів протягом перших трьох діб захворювання веде до пригнічення функціонального стану мітохондрій гепатоцитів. Однак на фоні виснаження термінових механізмів адаптації і дефіциту енергопродукції поступово посилюється активність біосинтетичних процесів, що в кінцевому наслідку веде до стабілізації процесів тканинного дихання і окислювального фосфорилування, зменшення активності дегідрогеназ, а отже до збільшення енергопродукції [235]. Це забезпечує формування тривалих (4-13 доба холестазу) компенсаторно-приспосувальних механізмів. Далі триваюче порушення відтоку жовчі поступово веде до пригнічення, а потім до виснаження компенсаторних можливостей органел печінки (21 доба холестазу) [232, 235].

Умовно виділяють три фази зміни гомеостазу печінки при обтураційній жовтяниці:

- I фаза (що виникає протягом перших трьох діб непрохідності жовчних проток) характеризується виснаженням термінових адаптаційних реакцій і виникненням тяжких метаболічних порушень у зв'язку з критичним порушенням гомеостазу;
- II фаза (при триваючому холестазі на протязі 4-13 діб) характеризується стабілізацією патологічного процесу, деяким покращенням функціонального стану печінки. До 14-21 доби настає

генералізація дегенеративно-некротичних змін у паренхімі печінки, різке погіршення її функціонального стану;

- III фаза (після 21-ї доби неліквідованого холестазу) характеризується дальнішим поширенням зон деструкції паренхіми і виснаженням функціональних резервів печінки [236].

Коливання вмісту речовин пептидної природи з середньою молекулярною масою у крові на різних етапах розвитку холестазу зумовлені їх депонуванням у мікроваскулярному руслі та інтерстиціальному просторі печінки [237].

Набухання гепатоцитів, набряк периваскулярного простору і здавлення ними міждолькового мікроваскулярного русла печінки протягом 3-6 діб холестазу виконують роль захисного механізму, спрямованого на ізоляцію життєздатних печінкових клітин від високотоксичних речовин пептидної природи з середньою молекулярною масою і на стабілізацію перебігу патологічного процесу. Збільшення вмісту середньомолекулярних пептидів (СМП) протягом 7-14 діб холестазу обтураційної природи зумовлено покращенням органного кровотоку у результаті стабілізації патологічного процесу. Покращення органного кровотоку у ці терміни холестазу сприяє виходу з тканинних депо токсичних речовин, що посилює функціональну недостатність паренхітатозних органів. Вважають, що у цей період здавлення мікросудинного русла печінки набряклими гепатоцитами має адаптаційно-захисне значення [238]. При холестазі тривалістю понад 14 діб до розладів мікроциркуляції приєднуються порушення кровотоку по центральних венах через звуження та облітерацію їх просвіту проліферуючими ендотеліальними, купферівськими та зірчатими клітинами, що зумовлює розвиток пресинусоїдальної гіпертензії і депонування субстрату пептидної природи у тканинних депо. Таким чином, при неліквідованому холестазі тривалістю понад 14 діб по мірі наростання глибини гемодинамічних розладів та тяжкості ішемії, набухання гепатоцитів перетворюється на патологічну ланку, яка є



додатковим фактором порушення цілості печінкових клітин і посилення їх гіпоксії [239]. Покращення кровотоку у ці терміни холестазу викликає поступлення СМП з тканинних депо і сприяє поширенню некробіотичного процесу не тільки у печінці, але і в інших органах (нирки, міокард, еритроцити) [240].

У перші години розвитку холестазу домінуючим у патоморфологічній картині захворювання є спазм мікроваскулярного русла печінки. Спазм судин і детергентна дія жовчі викликають порушення метаболізму і гіпоксію печінкових клітин. Роз'єднання процесів тканинного дихання і окислювального фосфорилування веде до дефіциту макроергічних сполук мітохондрій печінки. Недостатність енергетичних фосфатів змінює проникливість мембран мітохондрій і викликає їх набухання, що веде до виділення ензимів у цитоплазму. Це ще більше посилює порушення процесів тканинного дихання і окислювального фосфорилування і зменшує утворення АТФ у органелах гепатоцитів [241].

З третьої доби обтураційної жовтяниці починають формуватися процеси адаптаційного характеру, у тому числі мобілізація лізосомальних гідролаз. Останні активують процеси аутолізу некротично змінених гепатоцитів, у результаті чого утворюється субстрат пептидної природи з середньою молекулярною масою, який накопичується у паренхімі печінки. У свою чергу формування довготривалих компенсаторно-приспосувальних механізмів стабілізує перебіг патологічного процесу і сприяє поступовому покращенню функціонального стану печінки. Покращення органного кровотоку у свою чергу викликає проникнення СМП з тканинних депо у кров. Потрапляння цих ендотоксинів у кров посилює локальні порушення гемодинаміки, збільшує плазморагічний набряк клітин, викликає геморагії в печінці та нирках, стаз і тромбози у мікроваскулярному руслі і перифокальне запалення, роз'єднання процесів тканинного дихання і окислювального фосфорилування, порушення мембранної проникливості клітин печінки, нирок, міокарду [242].

Ступінь ендогенної інтоксикації може бути оцінений за рівнем речовин пептидної природи з середньою молекулярною масою у крові. Концентрація СМП до 1,5 г/л відповідає легкому, 1,5-2,0 г/л – середньому, 2,2-2,5 г/л і вище – тяжкому ступеню ендогенної інтоксикації. Підвищення вмісту речовин пептидної природи понад 3 г/л є поганою прогностичною ознакою [10, 243 - 245]

Порушення функціонального стану печінки при обтураційній жовтяниці являють собою дві взаємозв'язані ланки патологічних реакцій: компоненти застійної жовчі і вазоспазм мікросудин печінки зумовлюють порушення енергетичного метаболізму, що в свою чергу викликає обмежене, первинне пошкодження гепатоцитів. Речовини пептидної природи з середньою молекулярною масою, що утворюються в результаті аутолізу некротизованої тканини печінки зумовлюють поширення патологічного процесу як у самій печінці, так і уражають життєво важливі органи викликаючи поліорганну недостатність [243, 246].

Біліарна гіпертензія призводить до розширення та розриву жовчних капілярів, їх вільного сполучення із просторами Діссе, що супроводжується ранньою появою білірубину в лімфі. Панує думка про те, що при обтураційній жовтяниці білірубін потрапляє у кров опосередковано через лімфу [247]. Це зумовлює ефективність застосування дренивання грудного лімфатичного стовбура та лімфосорбції при тривалих обтураційних жовтяницях [11, 13].

Гостре порушення відтоку жовчі у кишечник здійснює виражений вплив на білковий склад крові. Найбільш ранньою ознакою цих порушень є зміна альбуміногенної функції печінки, що проявляється гіпоальбумінемією, ступінь вираженості якої залежить від тривалості холестазу. Дослідження Е.Г.Мачулина (2000) показали зворотню кореляційну залежність між вмістом білірубину і альбуміну у крові, що свідчить про спряженість білірубін-видільної та білково-синтетичної функцій печінки [10]. Зниження вмісту альбуміну при збільшенні рівня

білірубін зумовлює порушення транспортної функції крові, постійності рН, катіонного складу і реологічних властивостей крові. Диспротеїнемія у ході розвитку холестази характеризується зрушеннями у бік грубодисперсних білків. Найбільш виражені зміни спостерігаються з боку  $\alpha_1$ -  $\alpha_2$ - і  $\beta$ - глобулінів. Зміни вмісту  $\alpha_2$ -глобулінів характеризуються достовірним підвищенням у перший тиждень захворювання, тоді, як підвищення вмісту  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів спостерігаються тільки через два тижні після гострого порушення відтоку жовчі у кишечник, що пов'язують з розвитком мезенхімально-запальної реакції у стромі печінки [248]. Таким чином, зміни білкового обміну при холестазі обтураційної природи корелюють з глибиною патоморфологічних змін у печінці і відображають тяжкість перебігу патологічного процесу. Отже, вміст альбуміну в крові може служити маркером порушення функціонального стану печінки.

При підвищенні тиску в біліарних протоках частіше спостерігаються явища бактеріобілії та бактеремії [183]. При тиску вище 150 мм вод.ст. мікроби швидко проникають у кров та лімфу, а їх концентрація прямо залежить від рівня тиску [184]. Бактеріальна транслокація при обтураційній тривалій жовтяниці поряд з аутоінтоксикацією продуктами деградації білкових речовин активує системну запальну відповідь через каскад цитокінів [249]. Достовірно підтвержене значення IL-1, IL-6, та фактору некрозу пухлин у виникненні мезенхімально-запальної реакції печінки [250]. Ендотоксемія разом з тривалою гострофазною відповіддю і зростанням рівня цитокінів є одним із можливих етіологічних чинників післяопераційних ускладнень та смертності [181, 251]. Вивчення статусу цитокінів та маркерів гострофазної відповіді у хворих з патологією печінки і, зокрема, з обтураційною жовтяницею має значне практичне та теоретичне значення.

Патоморфологічні зміни в печінці призводять до змін функціональних, а саме до зниження гепатоцелюлярної та жовчосекреторної функцій [25, 252]. Порушується метаболізм амінокислот,

вуглеводів та жирів, транспортування жовчних кислот у печінково-кишковому циклі [253]. Зокрема, відзначається зростання синтезу холестерину та лецитину плазми крові, оскільки активність холестерин-ацетилтрансферази зворотно-пропорційна рівню білірубіну. Внутрішньоклітинний білірубін знижує захоплення кисню мітохондріями печінки, знижує активність мітохондріальних цитохромів, порушує синтез хенодіоксихолатів, талітохолатів [254]. При обструктивній жовтяниці у мітохондріях зменшується концентрація антиоксидантів на фоні підвищеного рівня продуктів пероксидації ліпідів [255].

Не менш тяжкі зміни відбуваються і в інших органах та системах. Після хірургічного втручання у 9-18 % хворих із обтураційною жовтяницею виникає гостра ниркова недостатність [256 - 258]. Вона, у більшості випадків, є безпосередньою причиною смерті [259]. У хворих із тривалим стазом жовчі наявна імунна недостатність внаслідок зниження фагоцитарної активності клітин Купфера [172, 260]. Відсутність жовчних солей у просвіті кишки сприяє проникненню кишечних токсинів у кров [183 – 184]. При обтураційній жовтяниці є прямий зв'язок між системною ендотоксемією, наростанням системної запальної відповіді та гострою нирковою недостатністю [256]. До причин, які викликають ниркову недостатність, слід віднести гіповолемію та депонування кон'югованого білірубіну, жовчних солей або фібрину в гломерулах та канальцях нирок [162]. Тривала жовтяниця призводить до тяжких зрушень гомеостазу, ураження центральної нервової системи, пригнічення клітинного імунітету, анемії, яка розвивається внаслідок гемолізу еритроцитів [8].

При обтураційній жовтяниці спостерігаються зміни в системі згортання крові. Тривалий стаз жовчі часто супроводжується коагулопатією [231]. Ендотоксини (ліпосахариди, що вивільняється грам-негативними бактеріями) у периферичній крові визначаються у 50 % хворих обтураційною жовтяницею, при відсутності їх в нормі [151]. В системі коагуляції ендотоксин порушує функції XI та XII факторів

згортання крові, пошкоджує тромбоцити та ендотелій. Підвищене вивільнення ендотоксину призводить до активації цитокінів та виникнення проявів ДВЗ, що підтверджується підвищенням рівня продуктів деградації фібрину при тривалих обтураційних жовтяницях [174, 175]. Клінічні ознаки гемокоагуляційних зрушень виявляються у 25,5 % хворих із обтураційною жовтяницею у вигляді шлунково-кишкових, носових, кровотеч, підшкірних крововиливів, а під час операції - підвищеної кровоточивості [231].

Важливу роль у патогенезі печінкової недостатності при обтураційній жовтяниці відводять процесам пероксидної оксидації ліпідів (ПОЛ). Ліпіди мембранного матриксу забезпечують конформаційні переходи структурних компонентів мембран, регулюючи білок-білкові та білок-ліпідні взаємодії, чим впливають на функціональну активність білків і клітин живих організмів [261 - 264].

Утворення ліпопероксидів відбувається при аутооксидації субстрату молекулярним киснем, який за своєю природою є бірадикалом. Процес протікає за ланцюговим вільнорадикальним механізмом через низку стадій і супроводжується утворенням гідропероксидних та пероксидних сполук [265, 266]. Внаслідок такої ланцюгової реакції кількість вільних радикалів підтримується на незмінному рівні, а кількість гідроперекисів зростає [267].

Довжина ланцюгів вільнорадикальних реакцій не безмежна через рекомбінацію радикалів, що супроводжується висвічуванням кванта світла – хемілюмінісценцією. Остання дозволяє реєструвати кінетику ПОЛ [268]. Про інтенсивність цього процесу можна судити по кількості у субстраті одного з кінцевих його продуктів, наприклад, малонового діальдегіду, який дає кольорову реакцію з тіобарбітуровою кислотою [269]. Кількісне визначення продуктів ПОЛ у крові та гомогенатах органів ґрунтується головним чином на визначенні дієнових кон'югат, малонового діальдегіду, гідроперекисів та ін. Продукти ПОЛ визначаються у печінці та інших органах. Інтенсивність їх утворення залежить від вмісту ліпідів, особливо від частки ненасичених жирних кислот у їх складі. Вважають, що біля 40 %

структурних ліпідів, які визначають просторову конфігурацію біологічних мембран, містять ненасичені жирні кислоти [270]. Значна їх кількість знаходиться у плазматичних мембранах, як і у мембранах ендоплазматичного ретикулу, мітохондрій, лізосом, ядер. Ініціація вільнорадикального окислення негативно відбивається на обміні речовин, структурі та функції клітин. З внутрішніх органів печінка відзначається найбільш високою чутливістю до токсичних продуктів ПОЛ [271, 272].

Пошкоджуюча дія вільних радикалів і перекисних сполук на клітини органів та тканин різко обмежується, або зовсім попереджується складною багатокomпонентною антиоксидантною системою [273]. Вона впливає на всі ланки вільнорадикального процесу, починаючи з ініціювання, і кінчаючи долею гідроперекисів, тобто забезпечує зв'язування і модифікацію вільних радикалів, попереджує утворення, або руйнує перекиси. Антиоксидантний захист має характер складної “мережі”, яка включає, як мінімум, три лінії “оборони”:

- система факторів, які безпосередньо руйнують окислювачі, зокрема каталаза, глутатіон, глутатіон-залежні пероксидази та супероксиддисмутаза, яка локалізована головним чином у клітинах ендотелію судин, які піддаються дії високого парціального тиску  $O_2$ ;

- система видалення продуктів перекисного окислення біомолекул, особливо ліпідів, основою якої є токоферол та його аналоги;

- система репарації пошкоджених окислювачами біополімерів, переважно ДНК та білків, яка включає складний комплекс ферментів [274].

Регуляція балансу ПОЛ та антиоксидантної системи здійснюється за принципом зворотнього зв'язку [275]. Антиперекисний механізм антиоксидантної системи забезпечує гасіння вільних радикалів і продуктів вільнорадикальних процесів. Супероксиддисмутаза – поширений у тваринних та рослинних тканинах фермент, який пригнічує ліпопероксидацію на стадії активації кисню, каталізуючи дисмутацію супероксидних аніонів у менш активний окислювач – перекис водню [276].

Каталаза є металовмісним ферментом, що каталізує розпад ендogenous чи екзогенного перекису водню, перш ніж останній встигне окислити біосубстрати. У печінці каталаза локалізована у пероксисомах гепатоцитів. Каталазна активність знижується у зонах ішемії [277]. Глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза і відновлений глутатіон являють собою систему, яка відіграє основну роль у перетворенні гідроперекисів до оксикислот і спиртів. Локалізується глутатіонпероксидаза переважно у цитозолі клітини (приблизно 70 %), решта – у матриксі мітохондрій. Вона міститься у всіх клітинах, особливо у печінці, переважно у періпортальних гепатоцитах [278]. У функціонуванні антиоксидантної системи важливу роль відіграє церулоплазмін – типовий мідьвмісний глікопротеїд, що синтезується печінкою. Він має здатність окислювати прооксидантне залізо у трьохвалентне, а також знищувати супероксиданіонрадикали [279].

Вважають, що будь-який патологічний процес, який викликає порушення функції печінки, в тій чи іншій мірі відбивається на обміні ліпідів і структурній організації мембран гепатоцитів [280, 281].

Не виключено, що суттєву роль у регуляції ПОЛ при захворюваннях печінки відіграє білірубін, який є ендogenous антиоксидантом, тобто інгібітором ПОЛ [282]. При наростанні жовтяниці і високих показниках білірубінемії достовірно знижуються показники АлАТ та вміст ДК у сироватці крові. При наступному зниженні рівня білірубіну активність АлАТ, як і інтенсивність ПОЛ дещо зростають [283]. Деякі дослідники вважають, що гіпербілірубінемія при холестазі є захисною реакцією організму, спрямованою на пригнічення ПОЛ і стабілізацію мембран гепатоцитів [284, 285].

Виявлено чітку кореляцію між показниками вмісту ліпідів у печінці, інтенсивністю ПОЛ та ступенем печінкової недостатності при гострому холециститі. У хворих з ускладненою формою холециститу, коли недостатність печінки сягає II ступеня, вміст таких продуктів ПОЛ, як

дієни та дієнкетони перевищує у 1,5-2 рази їх рівень відносно неускладненої форми холецистити [286 - 289].

У хворих на обтураційну жовтяницю ПОЛ зростає у значно більшій мірі ніж у хворих калькульозним холециститом з нормальною прохідністю жовчовивідних проток. Тенденція до посилення ліпопероксидації відмічається при дистрофії печінки і низькому рівні глікогену у гепатоцитах. По мірі наростання печінкової недостатності ПОЛ посилюється, спочатку наростає, а з 20-го дня жовтяниці знижується антирадикальна активність ліпідів крові, зменшується резорбція ліпідів та жиророзчинних антиоксидантів у кишечнику [290, 291]. Початкове збільшення антирадикальної активності ліпідів крові, імовірно, є компенсаторною реакцією, наслідком міжорганного перерозподілу тканинних антиоксидантів [278, 292]. У хворих обтураційною жовтяницею після операційного втручання у ранньому післяопераційному періоді явища печінкової недостатності значно посилюються. Причому це відбувається паралельно з посиленням ПОЛ [293].

Ліпопероксидація наростає у експериментальних тварин при позапечінковому холестазі, ішемії печінки та стресорних її ураженнях. Так, після накладання лігатури на загальну жовчну протоку вже через 3 год вміст ДК у печінці зростає майже удвічі. Він залишається високим і через 24 год. Потім до кінця другої доби цей показник ПОЛ знижується до норми, але до кінця третьої доби знову наростає [294]. Посилення ПОЛ у першу добу після накладання лігатури на загальну жовчну протоку вважають наслідком операційного стресу, з наступною мобілізацією антиоксидантної системи, подальшим її виснаженням, можливо через токсичний вплив жовчних кислот на печінку [295 - 299]. При ішемії печінки у тварин, викликаній накладанням мікротатискачів на судинну ніжку, найбільш раннім проявом пошкодження є порушення структурно-функціональної цілісності мембран, одною з причин якої служить активація ПОЛ. Після відновлення кровотоку у тривало ішемізованій



печінці гіперліпопероксидація залишається, а продукти ПОЛ продовжують накопичуватися, поглиблюючи постішемичні розлади [300].

Різні підходи до визначення суті печінкової недостатності зумовлюють неоднозначні думки про частоту виникнення даного патологічного стану при холестазі обтураційної природи [301]. Існування різних трактувань цієї проблеми пояснюється ще й тим, що відсутні тести, які дозволяють судити про ступінь і глибину порушень функціонального стану печінки при обтураційній жовтяниці [302 – 309]. До цього часу використовують тести, які дають можливість лише опосередковано судити про ту чи іншу функцію, але не дозволяють оцінити стан органа в цілому [310 - 312]. Так, за даними С.У.Chen et al. (1998) [313] при обтураційній жовтяниці найбільш виражені зміни торкалися видільно-екскреторної функції печінки, яка виявилася значно зниженою (максимально у 8-9 разів порівняно з цим показником у здорових людей) у 97,7 % хворих. Відносний кліренс вофавердину також знижувався у середньому у 7,3 раза. При обтураційній жовтяниці тривалістю понад 2 тижні закономірно спостерігається гіперферментемія. Цитолітичний синдром, що спостерігається при обтураційній жовтяниці, має ознаки токсичного, гідростатичного та ішемичного цитолізу за класифікацією А.И. Хазанова (1988 р.). Активність АсАТ і АлАТ зростає у середньому до  $(1,81 \pm 0,38)$  і  $(3,62 \pm 0,15)$  мкмол/(год хв) відповідно, що супроводжувалось підвищенням коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ) у середньому до 0,6 [314, 315].

Одним з найбільш інформативних функціональних тестів, який дозволяє достовірно оцінити ступінь функціональної спроможності печінки, є метацетиновий дихальний тест, який ґрунтується на кількісному визначенні радіоактивного ізотопу вуглецю у видихуваному повітрі. Висока чутливість та специфічність даного тесту дозволяють застосовувати його для діагностики дифузних захворювань печінки [316]. Поки що відсутні публікації про застосування метацетинового тесту у хворих ОЖ.

Деякі аспекти функціонального стану печінки та жовчних проток відображає дослідження гідростатичного тиску у біліарній системі. Вимірювання тиску у жовчних шляхах з метою діагностики стану жовчовивідної системи застосовується з часу проведення перших хірургічних втручань на жовчному міхурі та жовчних протоках у першій половині ХХ століття. Роботи К.Westphal, G.Bergman, E.A.Boyden у тридцятих-сорокових роках, а згодом дослідження В.В.Виноградова та Mallet Guy [317] дозволили розробити принципові положення про характеристику гідродинаміки жовчі, фізіологічні межі коливань тиску у жовчних шляхах та закономірності відхилень в умовах патології, встановили поняття дискінезії жовчних проток, біліарної гіпертензії. Були визначені основні нервові та гуморальні медіатори, які впливаючи на тонус сфінктерного апарату жовчних проток та на скорочення жовчного міхура, забезпечували координацію та взаємодію холерезу та холекінетики.

Вже на перших етапах розробки методу біліарної манометрії стало зрозумілим, що для діагностики важливим є не стільки гідростатичні параметри тиску у різних відділах жовчної системи, скільки реакція жовчних проток на гідродинамічні навантаження, які виникають у результаті циклу травлення, чи під впливом гідродинамічних проб [318].

Класична біліарна манометрія за Малле Гі – Виноградовим дозволяє шляхом простого обладнання типу манометра Вальдмана, що працює за принципом „сполучених посудин” визначати секреторний тиск печінки, який у нормі коливається у межах 10-20 см. вод. ст. і забезпечується процесами секреції біліарного полюса гепатоцитів та секреторних клітин жовчних проток. Розрізняють також „тиск вигнання”, який викликається скороченням гладком'язевих клітин стінки жовчного міхура і спричинює рефлекторне відкриття сфінктера Одді і складає 30-35 см. вод. ст. [317]. Мінімальний позитивний тиск, який залишається у жовчних шляхах після викиду основної порції жовчі у дванадцятипалу кишку і закриття сфінктера Одді називають залишковим тиском. На відміну від статичної манометрії,

яка потребує тривалого спостереження за зміною тиску під впливом фізіологічних процесів травлення, чи медикаментозної стимуляції холекінезу, перфузійні методи дозволяють визначати показники біліарного тиску шляхом діагностичного введення розчинів у жовчні шляхи [319]. Основною метою застосування манометрії жовчних проток у останні десятиліття є діагностика функціонального стану сфінктера Одді. Переважно застосовують ендоскопічну трансдуоденальну перфузійну манометрію, яка проводиться шляхом введення діагностичного катетера у великий дуоденальний сосочок. Отримані показники базального тиску сфінктера, а також характеристики фазово-хвильових коливань його тону і їх зміни під впливом фармакологічних стимуляторів дозволяють діагностувати дисфункції сфінктера Одді [317].

Згідно з Римським консенсусом (Рим, 1999) запроваджено термін „Дисфункціональні розлади біліарного тракту”, який включає в себе всі захворювання, пов’язані з порушенням моторики біліарного тракту незалежно від їх етіології. До цієї нозологічної групи входять розлади моторики сфінктера Одді і дисфункції жовчного міхура [319]. Дослідження у галузі біліарної манометрії у останні роки спрямовані на удосконалення обладнання для вимірювання тиску та забезпечення надійного введення датчиків та тестових систем у жовчні шляхи трансдуоденальним шляхом, пункційно, чи через катетери та дренажі встановлені інтраопераційно [320]. У літературі останніх років практично відсутні дослідження гідродинамічних характеристик жовчного дерева після дренажних та реконструктивних операцій на жовчних шляхах. Широке застосування біліарної манометрії у клінічних умовах стримується складністю інтерпретації та інвазивністю методик. Другою причиною стриманого відношення хірургів до діагностичного застосування біліарної манометрії є низька інформативність застосовуваних засобів вимірювання, які забезпечують дискретну реєстрацію показників. Недостатньо розроблене моніторне спостереження та графічна реєстрація коливань тиску у

біліарному дереві. Значно знизився інтерес клініцистів до манометрії жовчних проток у зв'язку з удосконаленням візуальних методів діагностики біліарної патології – ультразвукового сканування, холангіографії та холангіоскопії, які мають нескладну розшифровку, легку та однозначну інтерпретацію і є загальнодоступними. У даний час переважна більшість клініцистів оцінюють ступінь біліарної гіпертензії лише за непрямими ознаками: розширенням жовчних проток на сонограмі чи рентгенограмі, або за інтенсивністю витоку жовчі після холедохотомії.

Для удосконалення методу холангіоманометрії та його адаптації до потреб хірургів-клініцистів були запропоновані модифікації, зокрема холангіодебітометрія [135]. Цей метод дає можливість точніше оцінити прохідність ВДС, а при застосуванні фармакологічних проб віддиференціювати органічний стеноз від спазму сфінктера Одді (СО). Однак, метод не набув широкого практичного застосування у зв'язку з громіздкістю обладнання, недостатньою чутливістю та специфічністю, а також через складність інтерпретації результатів. Зокрема, інтраопераційна холангіодебітометрія не має суттєвих переваг перед зондовою ревізією холедоха, чи субопераційною холангіографією [319].

У останні роки знову зріс інтерес науковців та клініцистів до манометричного дослідження жовчних проток у зв'язку з поширеністю дискінезій СО і відсутністю достатньо інформативних методів їх діагностики [321, 322]. Звертає увагу дослідників ендоскопічна манометрія СО при якій застосовують графічну реєстрацію манометричної кривої у режимі реального часу [323]. Цей метод дослідження позбавлений багатьох недоліків класичної холангіоманометрії, при якій проводилась дискретна реєстрація тиску з наступною побудовою графіка тиск/час, що не забезпечувало можливості моніторингу високочастотних та низькоамплітудних коливань.

Дослідження кровопостачання печінки як за кількісними показниками артеріального та порталного притоку, так і за різними

методами вивчення мікроциркуляції дає цінну інформацію про функціональний стан органу [324]. При дослідженні загального кровотоку печінки вофавердиновим методом показане значне (до 80 %) зниження даного показника при ОЖ [166]. Визначення загального кровотоку печінки методом реогепаатографії також підтвердило значне скорочення регіонарної гемодинаміки у цих умовах, про що свідчить зниження реографічного індекса, амплітудно-частотного показника та інших параметрів у середньому у 3 рази та більше [325, 326, 327].

Як відмітив Э.И.Гальперин и соавт. (1992) [19], недоліком методик оцінки функціонального резерву печінки, які використовуються у даний час є те, що вони відображають лише одну сторону функціональної активності печінки, наприклад детоксикаційну (антипіринові проба), видільну (індоціанова проба), цитозольного окислення (галактозна проба). Крім того, проведення цих проб пов'язане з великими затратами часу, а результати можуть залежати від позапечінкових факторів. Інтегральну оцінку функціонального стану печінки можна отримати шляхом дослідження доплерографічних параметрів кровотоку у судинах спланхнічного басейну [20]. Відомо, що при ураженні печінки знижується кровоток по ворітній вені. Як показують експериментальні дослідження, при резекції 45-65 % печінки, а також при дії гепатотоксичних речовин підвищується порталний тиск і знижується кровотік по ворітній вені [19]. Це явище було розцінене, як реакція печінки, спрямована на обмеження притоку продуктів, для переробки яких необхідне посилення діяльності печінкових клітин. Вважають, що кровоток по ворітній вені відображає інтегральний функціональний стан печінки, а ступінь його зміни після функціонального навантаження свідчить про функціональний резерв печінки [19]. При цьому у якості навантажувального тесту використовують стандартизований сніданок калорійністю 5,5 ккал на 1 кг ваги хворого, або медикаментозне навантаження – гістамінову пробу.

Дослідження артеріальної системи печінки методом дуплексного сканування передбачає отримання інформації про стан судини (стінки та просвіту) і навколишніх тканин у В-режимі, оцінку гемодинамічних феноменів із застосуванням ефекту Доплера. При цьому якісну інформацію про стан кровотоку отримують у кольоровому доплерівському, а кількісну – у спектральному доплерівському режимі [329]. Комплексний аналіз параметрів у всіх трьох режимах створює цілісне уявлення про патологічний процес.

За даними Э.И.Гальперина и соавт. (1992) існує виражений достовірний кореляційний зв'язок між кровотоком по ворітній вені та індексом резистивності. Цей зв'язок зворотньо пропорційний, тобто у хворих з низьким індексом резистивності і розкритим капілярним руслом кровоток по ворітній вені високий, а при закритті капілярного русла кровоток по ворітній вені знижений [20]. Отримані авторами дані дозволяють вважати, що регуляція порталного кровотоку здійснюється за допомогою мікроциркуляції, на рівні синусоїдів. На відміну від ворітної вени, печінкова артерія несе кров, що живить тканину печінки, відповідно її приток, що регулюється ступенем розкриття артеріального капілярного русла, і ймовірно є одним із факторів, які впливають на функціональну активність гепатоцитів [330].

Перерозподіл кровотоку по судинах черевної порожнини при обтураційній жовтяниці має певні закономірності. Першою з них є збільшення притоку крові до органів, що кровопостачаються з басейну черевного стовбура. Так, якщо кровотік по загальній печінковій артерії у нормі складає 40-45 % від загального кровотоку по черевному стовбуру, то при обтураційній жовтяниці його частка зростає до 65 %. Спостерігається також зниження судинного опору артеріальному кровотоку мікроциркуляторному руслі одночасно з збільшенням судинного опору у венозній ланці судинного русла [20, 330].

Аналіз дослідження портального кровотоку у хворих на печінкову недостатність дозволили виділити 4 стадії розвитку печінкової недостатності. У першій стадії захворювання при достатньо збережених компенсаторних механізмах печінка відповідає на агресію захисною реакцією у вигляді зниження базального кровотоку. Однак при цьому зберігається здатність збільшувати кровотік при навантаженні ( $Ind = 2,12$ ), тобто наявний добрий функціональний резерв. У II стадії при переході процесу у хронічний нормалізується базальний кровотік ( $866 \pm 44,3$  мл/хв), однак знижується функціональний резерв ( $Ind = 1,34 \pm 0,14$ ). У III стадії при тривалому перебігу хронічного процесу і розвитку вторинного біліарного цирозу збільшується базальний кровотік ( $1218 \pm 30,7$  мл/хв). Можливо це явище відображає шунтування крові по внутрішньопечінкових портокавальних шунтах. При цій стадії функціональний резерв печінки знижений ( $Ind = 1,29 \pm 0,21$ ), а у тяжких випадках відсутній ( $Ind = 0,76 \pm 0,07$ ). У IV стадії при маніфестуючій печінковій недостатності спостерігається картина, що характеризується зниженням базального кровотоку і зниженим, чи відсутнім функціональним резервом [330].

За оцінкою Д.М.Хамидова и соавт. (1987) [331], основною причиною зменшення кровотоку по ворітній вені при obturaційній жовтяниці є внутрішньопечінкова жовчна гіпертензія, яка веде до реакції „артеріалізації” печінкового кровотоку. Однак, ця реакція не в змозі компенсувати зменшення загального об'єму печінкової перфузії. Логічним наслідком цього може бути погіршення кисневого режиму печінки вже на ранніх стадіях патологічного процесу [332, 333].

Основною причиною смерті хворих, прооперованих з причини obturaційної жовтяниці, є печінкова недостатність, післяопераційна летальність від якої складає 30-75 % [11]. Досвід практичних хірургів, та наукові дослідження показують, що погіршення стану хворих у ранньому післяопераційному періоді після хірургічного відновлення пасажу жовчі є закономірним [10, 12, 13]. Причиною цього є не лише фактор операційної

травми, але, головним чином, ті морфологічні та функціональні зміни, які відбуваються у печінці внаслідок біліарної декомпресії. Синдром біліарної декомпресії (СБД), або так званий „синдром швидкого скидання” описаний, але вивчений недостатньо. Клінічні спостереження та експериментальні дослідження до цього часу не дали однозначного пояснення, що лежить у природі постдекомпресійних печінкових дисфункцій [13, 14, 15].

Узагальнення результатів досліджень різних авторів дозволяє виділити декілька теорій патогенезу СБД:

- теорія гідравлічного ушкодження паренхіми печінки при різких коливаннях тиску жовчі, які викликають механічну деструкцію структури печінкових балок, що приводить до некрозу частини гепатоцитів (В.І.Максимлюк, 1999) [14];
- теорія “злипання” дрібних жовчних проток внаслідок декомпресії, що приводить до утворення недренованих залишкових порожнин, які підтримують холангіт у післяопераційному періоді (В.В.Дяченко, 1997) [15];
- теорія ендогенної інтоксикації, що пояснює погіршення стану хворих викидом токсичних продуктів у кров внаслідок посилення мікроциркуляції у печінці, всмоктуванням токсичної жовчі у кишечнику та активацією системної запальної відповіді (Н. Nakano, et al., 2000) [16];
- теорія перевантаження печінки внаслідок кишково-печінкової рециркуляції білірубінмоноглюкуроніду, який складає більшу частину застійної жовчі при obturacійній жовтяниці [334].

Серед численних досліджень змін печінкового кровотоку і його експериментальної корекції при obturacійних жовтяницях та при цирозах печінки, лише окремі роботи, присвячені вивченню ішемії печінкової паренхіми [24, 332]. Практично відсутні роботи, які б пов'язали СБД і явища реперфузії паренхіми печінки внаслідок зменшення периферичного судинного опору після хірургічної ліквідації жовчної гіпертензії.



Багато авторів вважають, що прогресування печінкової недостатності при обтураційній жовтяниці зв'язане з швидкою декомпресією жовчних проток і активним відведенням жовчі назовні, чи у кишковий тракт (В.Г.Ившин, 1991 [53]; Э.И.Гальперин 1992 [13]; Е.Г.Мачулин, 2000 [10]). Описаний "синдром декомпресії", ознаки якого спостерігаються на другу-четверту добу після дренивання холедоха [54]. Протягом цього періоду може різко погіршуватися стан хворого, підвищуватися температура тіла, наростати адинамія, загальна слабкість. Кількість жовчі, яка виділяється з дренажа різко зменшується, наростає лейкоцитоз, білірубінемія, поглиблюються водно-електролітні розлади [11]. Встановлено, що при гострій блокаді відтоку жовчі розвивається відносна адаптація гепатоцитів до холестазу, що супроводжується зменшенням секреції жовчі і зниженням активності деяких ферментів печінки. При довготривалій обтурації жовчних проток відбувається зрив цих адаптаційних механізмів до холестазу, що веде до поглиблення дистрофічних змін у гепатоцитах і розвитку вогнищевих некрозів у печінці [10]. Зрив адаптації гепатоцитів до холестазу з розвитком гострої печінкової недостатності виникає внаслідок операційного втручання, яке супроводжується одномоментною і швидкою ліквідацією жовчної гіпертензії і активацією цитолітичного процесу у печінці [11]. При швидкому темпі декомпресії жовчних проток розвивається своєрідний "синдром відміни" для гепатоцитів, що зумовлює швидку зміну внутрішньопечінкового кровотоку і розвиток функціональних і морфологічних змін, а це, поряд з іншими факторами (операційна травма, наркоз, поступлення у кишечник токсичної жовчі) сприяє розвитку гострої печінкової недостатності [10].

На ранніх етапах холестазу декомпресія жовчних проток не викликає глибоких морфофункціональних змін гепатоцитів печінки і розвитку тяжкої печінкової недостатності [41].

Роль швидкої недозованої декомпресії у генезі післяопераційної гепатоцеребральної недостатності довели оригінальні експериментальні дослідження Passini (1964), який спостерігав смерть тварин після накладання холедоходуоденоанастомозу з приводу obturaційної жовтяниці тривалістю 8 тижнів, викликаній перев'язкою загальної жовчної протоки. У контрольних дослідах було проведено накладання не білідигестивного, а гастроентероанастомозу при тій же тривалості холестази. Летальних наслідків у цій групі тварин не було. Таким чином при тривалому холестазі була виключена роль операційної травми і наркозу, як факторів, що могли бути пусковим механізмом у розвитку печінкової недостатності [13].

Роботи Н.Yoshidome et al. (2000) показали, що у хворих obturaційною жовтяницею після операційного втручання у ранньому післяопераційному періоді явища печінкової недостатності прогресують чи посилюються паралельно з посиленням перекисного окислення ліпідів ПОЛ [24]. Водночас подібна динаміка ліпопероксидації та функціонального стану печінки спостерігається при відновленні кровопостачання печінки після довготривалої експериментальної ішемії. Так, за даними ряду дослідників [269, 270], після відновлення кровотоку у тривало ішемізованій печінці гіперліпопероксидація залишається, а продукти ПОЛ продовжують накопичуватися на тлі зниження активності супероксиддисмутази, поглиблюючи постішемічні розлади. Припускають, що у генезі синдрому декомпресії лежить ішемічно-реперфузійне пошкодження печінкової тканини, аналогічне з реперфузійним некрозом кінцівок при краш-синдромі, чи синдромі cardiac out-flow після реконструктивних операцій на судинах міокарда [299, 300]. Частковим підтвердженням цього припущення є експериментальні дослідження, які доводять позитивний ефект обмеження артеріального притоку крові до печінки на перебіг декомпресійного синдрому. [30]

Н.М.Жилина и соавт. (1997) вивчаючи динаміку ендотоксикозу у хворих з пухлинною жовтяницею відмітила, що, якщо протягом 2 тижнів

після декомпресії жовчовивідних проток не настала нормалізація детоксикаційної функції печінки і нирок, у таких хворих з'являється тенденція до посилення токсемії та інтоксикації. Хірургічне лікування у цей час протипоказане, оскільки значно зростає загроза летального наслідку [335].

Г.Н.Андреев и соавт. (1998) досліджуючи ураження печінки при обтураційних жовтяницях непухлинного генезу у експериментально-клінічній роботі довели, що після цілком адекватних дренажних операцій у 43 % випадків у післяопераційному періоді спостерігаються тривалі явища нерозрішеного холестазу, у 54 % випадків виявляють картину хронічного холестатичного гепатиту і цирозу печінки [336].

## 1.5 Прогнозування наслідків хірургічного лікування хворих на обтураційні жовтяниці

Оскільки при тривалих обтураційних жовтяницях все ще не вдається досягти значного зниження показників післяопераційних ускладнень та смертності внаслідок розвитку печінкової та поліорганної недостатності, зростає важливість створення простого у користуванні методу прогнозування наслідку лікування таких хворих, який би дозволив практичним хірургам дотримуватись безальтернативного алгоритму у виборі лікувальної тактики [8].

Існує велика кількість хірургічних прогностичних систем, що створені для оцінки стану хворого та прогнозування наслідку хірургічних втручань (Surgical Scoring Systems) [337]. Найчастіше у практиці використовують системи оцінки тяжкості стану та прогнозування летального наслідку APACHE II [338] і MPM (Mortality Prediction Model) [339]. Ці системи орієнтовані на кількісний облік показників, які визначаються у конкретний період часу. Тяжкість стану хворих виражають у балах. Ряд шкал призначені для прогнозування наслідку при конкретних захворюваннях. Зокрема, відома шкала Renson, яка дозволяє за рядом клінічних показників визначити прогноз при гострому деструктивному панкреатиті. Нажаль, до цього часу немає придатних для практичного користування прогностичних систем для обтураційних жовтяниць, хоча спроби створення таких систем вже були. Зокрема дослідження J.M. Little (1987) [340] за допомогою багатофакторного аналізу у змішаній групі хворих, яким проводилось хірургічне і малоінвазійні лікування, були виявлені ознаки (предиктори), які поєднуються з несприятливим наслідком холангіту: гостра печінкова недостатність, супутній абсцес або цироз печінки, холангіт на фоні високого пухлинного стенозу жовчних проток або після черезшкірної черезпечінкової холангіографії, холангіт у жінок і

вік понад 50 років [62]. Дослідження M.Isogai et al. (2002) дозволили створити шкалу для прогнозування виникнення гострого холангіту при обтураційній обструкції жовчних проток. Автори виділяють чотири предиктори гострого холангіту: пірексія (температура понад 38 градусів C), зростання білірубіну сироватки крові (понад 2,2 мг/дл), розширення жовчних проток (понад 11 мм при УЗД) і візуалізація конкрементів у загальній жовчній протоці при УЗД. Запропонована авторами оціночна шкала проаналізована методом визначення кривої операційних характеристик і виявила чутливість 92 % і специфічність 98 % у хворих, у яких наявні три чи чотири з визначених предикторів[341]. Інші автори [342] вважають, що при визначенні показів до ургентної декомпресії жовчних проток при холедохолітіазі слід враховувати такі прогностичні фактори, як тахікардію понад 100/хв, альбумін сироватки крові нижчий 30 г/л, білірубін понад 50 мкмоль/л і протромбінів час більший 14 с. Така прогностична шкала виявляє чутливість 96,8 % і специфічність 59,6 %.

При злоякісній обструкції біліарного тракту завданням прогностичних систем є визначення імовірної післяопераційної летальності. N.A.Kama et al. (1999) [343] вивчили 24 клінічні та лабораторні параметри з метою ідентифікації факторів ризику, які можуть бути пов'язані з ростом післяопераційної летальності при злоякісній біліарній обструкції. Просте регресійне дослідження підтвердило значимість усіх досліджених факторів, але багатофакторний аналіз визначив лише три фактори, які достовірно визначають післяопераційну летальність у даній категорії хворих (холангіт, втрата ваги 10 кг і більше та субопераційна чи післяопераційна гемотрансфузія). Наявність двох з вказаних факторів ризику супроводжується летальністю 37 %. Зроблено висновок про доцільність профілактики холангіту, корекції нутріціонального статусу хворих і уникнення гемотрансфузій при даній патології. Деякі автори намагаються використати у якості прогностичного індикатора виживання чи летальності широко відому класифікацію печінкової недостатності за

Чайльдом-Пью [344]. Такий підхід виправданий, оскільки печінкова недостатність є провідною причиною летальності хворих з критичним підпечінковим холестазом. Доведено, що серед лабораторних показників сироватки крові найбільшу кореляцію з терміном виживання мають показники рівня азотистих шлаків, зокрема сечовини та креатиніну [345 - 348].

Дослідження V.Ahuja et al. (2002) виявили, що наявність білої жовчі при ендоскопічному стентуванні хворих з неоперабельними пухлинними обструкціями жовчних проток достовірно асоціюється з низькою тривалістю виживання у порівнянні з хворими з такою ж патологією, але з отриманою при стентуванні жовчю жовтого забарвлення. Авторами достовірно доведено, що депресія екскреції гепатоцитами жовчних пігментів та жовчних кислот свідчить про критичний рівень печінкової недостатності і виснаження компенсаторних можливостей органу [349].

Е.А.Строев и соавт. (1996) дослідили прогностичне значення мембранодеструктивних процесів при обтураційній жовтяниці у хворих з супутніми захворюваннями, зокрема з цукровим діабетом. Автори довели, що ознаками, які достовірно характеризують розвиток синдрому гострої печінкової недостатності і компенсаторно-функціональні можливості гепатоцитів у хворих з підпечінковим холестазом є НАДФН-залежне перекисне окислення ліпідів у мембранах еритроцитів. Ці показники можуть бути використані для ранньої діагностики, прогнозування перебігу і контролю за інтенсивною терапією гепатодепресії у хворих у післяопераційному періоді. Рівень ДК плазми крові, МДА мембран еритроцитів достовірно відображають характер морфологічних змін у печінці при обтураційній жовтяниці на фоні цукрового діабету. Водночас ступінь вираженості цитолітичного синдрому, а також розрахунковий показник Де-Рітиса не є значимими критеріями гепатодепресії і ефективності антиоксидантної терапії. Динаміка „фактора ризику ліпопероксидації ліпідів” яким автори назвали співвідношення

МДА/холестерин плазми крові при різних варіантах комплексної антиокислювальної терапії відображає підвищення антиокислювального потенціалу крові [350].

Таким чином, різні аспекти проблеми обтураційних жовтяниць нерівномірно висвітлені у сучасних інформаційних джерелах. Зокрема серед проблем, які стосуються діагностики ОЖ недостатньо освітленими є питання оцінки системної запальної відповіді та цитокінового статусу, мало уваги надається дослідженням розладів органного кровотоку у печінці, а також вивченню гідродинамічних та еластично-пружних властивостей біліарного тракту. Серед проблем хірургічного лікування хворих на ОЖ залишаються контраверсійними погляди на роль і місце малоінвазійних способів біліарної декомпресії при злякисних ОЖ, доцільність передопераційної пункційної декомпресії жовчних проток при холедохолітіазі, необхідність дозованого біліарного дренивання та хірургічної корекції кровопостачання печінки. Недостатньо розроблені методи прогнозування наслідків хірургічних втручань при ОЖ критичної тривалості та з критичними рівнями білірубіну.

Згідно літератури у сучасних дослідженнях окреслено основні етапи патогенезу печінкової недостатності та констатований феномен синдрому декомпресії при обтураційній жовтяниці:

- порушення відтоку жовчі викликає ряд компенсаторно-адаптаційних механізмів, зокрема спазм та механічне здавлення мікрovasкулярного русла печінки, сповільнення білково-синтетичної та екскреторно-видільної функції гепатоцитів, фагоцитарної та бар'єрної функції ретикулоендотеліальних клітин, виникає дуктулярно-гепатоцелюлярна рециркуляція та біліарно-лімфатичний рефлюкс жовчі, включення резервних систем тканинного дихання;
- триваючий блок жовчовідтоку веде до виснаження адаптаційних механізмів, некрозу частини гепатоцитів, депонування у печінці продуктів

деградації білкових речовин, бактеріальної транслокації, наростання системної запальної відповіді, ендогенної та екзогенної інтоксикації;

- запізнiла декомпресiя бiлярної системи викликає шоківi розлади печiнкового кровотоку, що супроводжується активацiєю вiльнорадикального окислення, поглибленням оксидантного пошкодження паренхіми печiнки, масивним викидом у кровоносне русло токсичних продуктiв аутолізу i виникненням полiорганної недостатностi;

Залишається до кiнця не вирiшеним питання про оптимальний комплекс лiкувальних заходiв у хворих з обтурацiйною жовтяницею. Перед за все, це стосується розробки бiльш ефективної хiрургiчної тактики, особливо у хворих з тривалим холестазом механiчної природи, у визначеннi термiнiв та порядку виконання етапiв хiрургiчного лiкування, а також об'єму i характеру iнтенсивної терапiї пiсля декомпресiї жовчних проток, як складової частини комплексного лiкування хворих з обтурацiйною жовтяницею доброякiсного та пухлинного генезу. Iснуючi напрямки пiсляоперацiйної терапiї у хворих з тяжким обтурацiйним холестазом не враховують необхіднiсть профiлактики iшемiчно-реперфузiйного ушкодження паренхіми печiнки при хiрургiчнiй декомпресiї жовчних проток. Вiдсутнi чiткi критерiї прогнозування наслiдку операцiйного лiкування хворих на обтурацiйнi жовтяниці. Немає обгрунтованого алгоритму послiдовностi дiагностичних та лiкувальних заходiв у хворих з критичними термiнами жовтяниці. Серед публiкацiй практично немає порiвняльного аналізу якостi життя пiсля рiзних варiантiв малоiнвазiйних втручань при обтурацiйних жовтяницях доброякiсного та пухлинного генезу.



## **РОЗДІЛ 2**

### **МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ І КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ**

Робота виконана на клінічній базі кафедри госпітальної хірургії Івано-Франківського державного медичного університету МОЗ України. Дослідження складалося з двох методологічно різних етапів: ретроспективного аналізу масиву карт стаціонарного хворого, та проспективного етапу, який полягав у моніторингу результатів клінічних спостережень, лабораторно-інструментальних та спеціальних досліджень дослідних та контрольних груп хворих з патологією, яка є предметом даного дослідження. Враховуючи багатовекторність задач дослідження, групи порівняння формувалися окремо по кожному розділу роботи. При цьому у одних випадках досліджували групи хворих, які послідовно поступали на лікування у клініку, у інших випадках, відповідно до завдання з метою рандомізації здійснювали відбір хворих за тяжкістю стану, тривалістю та інтенсивністю жовтяниці та її етіологією.

#### **2.1 Методика ретроспективного етапу дослідження**

На ретроспективному етапі дослідження проведено аналіз 466 карт стаціонарних хворих, які впродовж 10 років (1993-2002 рр.) знаходилися на лікуванні у клініці з приводу obturaційної жовтяниці різної етіології. Відбір карт тематичних хворих проводився за журналами реєстрації, а з 2001 року за комп'ютеризованою системою обліку хворих Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

Для вивчення поширеності тривалих obturaційних жовтяниць, їх статевої та вікової структури, особливостей клінічної картини, алгоритмів загальноприйнятої діагностичної та лікувальної тактики, а також для

створення методу прогнозування наслідку хірургічного лікування створено базу даних до якої увійшли матеріали тематичних карт відповідних хворих. З цією метою використовували програму Microsoft Excel 2000.

Відповідно до статистичних інструментів програми Microsoft Excel 2000 за методикою С.Н.Лапач и соавт., 2000 [351], була створена електронна таблиця кожний запис якої відображав інформацію по одному хворому, а поля були сформовані відповідно до аналізованих текстових, параметричних та непараметричних даних. Таким чином один рядок створеної таблиці містить усю необхідну інформацію отриману з одної карти тематичного хворого, а один стовпчик – розподіл варіантів кожного з показників, як паспортних, так і клінічних даних. Створена таким чином реляційна база даних дозволяє розраховувати середні величини, проводити основні методи статистичного аналізу, сортувати внесені дані за будь-яким з необхідних критеріїв. Для первинної статистичної обробки у останньому рядку бази даних внесли формули для автоматичного обчислення середнього арифметичного кожного кількісного показника та його стандартного відхилення. Шляхом фільтрування контингентів хворих за діагнозом, віком, видом операції та іншими груповими ознаками формували вторинні електронні таблиці для кожної групи. Вторинні таблиці також містили підсумкові формули для обчислення середніх величин. Для обліку та архівування інформації на паперових носіях була створена програма-макрос, яка автоматично роздруковувала облікові картки на кожного досліджуваного хворого. Для проміжного та кінцевого аналізу даних створювали інтерактивні зведені таблиці та діаграми. Для оптимального проведення складних статистичних розрахунків, зокрема для мультифакторного логістичного аналізу, регресійного та кореляційного аналізу, електронні таблиці переносили у програму Statistica 5.0, яка містить інструменти для такого аналізу [352].

## 2.2 Діагностика функціонального стану печінки

### 2.2.1 Визначення білкового спектру сироватки крові

Білковий спектр – це кількісне співвідношення фракцій загального білка крові, що відбиває фізіологічні і патологічні зміни стану організму. Загальний білок сироватки складається із суміші білків з різною структурою і функціями. Білкові фракції визначали методом електрофорезу. Метод ґрунтується на різній рухливості білків у поділяючому середовищі під дією електричного поля. Звичайно методом електрофорезу виділяють 5-6 стандартних фракцій: 1 - альбуміни і 4-5 фракцій глобулінів (альфа1-, альфа2-, бета- і гамма-глобуліни, іноді окремо виділяють фракції бета-1 і бета-2 глобулінів). Глобулінові фракції більш різномірні.

Фракція альфа1-глобуліну містить у собі гострофазні білки: альфа1-антитрипсин (основний компонент цієї фракції) - інгібітор багатьох протеолітичних ферментів - трипсину, хімотрипсину, плазміну і т.д., а також альфа1-кислий глікопротеїн (орозомукоїд). Він має широкий спектр функцій, у зоні запалення сприяє фібриллогенезу.

До глобулінів відносяться транспортні білки: тироксинзв'язуючий глобулін, транскортин (функції - зв'язування і транспорт кортизолу і тироксину відповідно), альфа1-ліпопротеїн (функція - участь у транспорті ліпідів).

Фракція альфа2-глобулінів переважно включає гострофазні білки – альфа 2-макроглобулін, гаптоглобін, церулоплазмін, а також аполіпопротеїн В. Альфа2-макроглобулін (основний компонент фракції) бере участь у розвитку інфекційних і запальних реакцій. Гаптоглобін - це глікопротеїн, який утворює комплекс із гемоглобіном, що вивільняється з

еритроцитів при внутрішньосудинному гемолізі, утилізується потім клітинами ретикулоендотеліальної системи. Церулоплазмін - специфічно зв'язує іони міді, а також є оксидазою аскорбінової кислоти, адреналіну, диоксифенілаланину, здатний інактивувати вільні радикали. Альфа-ліпопротеїди беруть участь у транспорті ліпідів.

Фракція бета-глобулінів містить трансферин (білок-переносник заліза), гемопексин (зв'язує гем, що запобігає його виведення нирками і втрату заліза), компоненти комплементу (що беруть участь у реакціях імунітету), бета-ліпопротеїди (беруть участь у транспорті холестерину і фосфоліпідів) і частина імуноглобулінів.

Фракція гамма-глобулінів складається з імуноглобулінів, що функціонально представляють собою антитіла, які забезпечують гуморальний імунний захист організму від інфекцій і сторонніх речовин.

Референсні значення для дорослих:

Альбуміни -35 - 50 г/л

альфа-1-глобуліни - 2 - 4 г/л

альфа-2-глобуліни - 4 - 8 г/л

бета-глобуліни - 5 - 11 г/л

гама -глобуліни - 6-13 г/л

### 2.2.2 Визначення протромбінової активності

Протромбінова активність - один з найважливіших лабораторних показників коагулограми, що характеризує стан системи згортання крові, коагуляційний тест, у якому визначають час згортання плазми крові після додавання до неї суміші тромбопластину та іонів кальцію. Визначення протромбінового часу і протромбіну за Квіком - спосіб оцінки дефіциту факторів протромбінового комплексу й активності зовнішнього шляху згортання. Результати тесту, при нормальній кількості і якості фібриногену, залежать від змісту факторів згортальної системи крові II, V, VII, X.

Утворення основних факторів протромбінового комплексу відбувається в печінці, тому цей тест використовують для оцінки її білоксинтезуючої функції. Синтез цих факторів згорання в печінці залежить від присутності в організмі вітаміну К, засвоєння якого порушується при відсутності жовчі у кишечнику.

Результати протромбінового тесту можуть бути представлені в різній формі:

1. Протромбін за Квіком (%) - як і протромбіновий індекс, дозволяє визначати активність протромбінового комплексу плазми крові в порівнянні з визначеним протромбіновим часом контрольної плазми. Але при цьому розрахунок проводиться за кривою залежності протромбінового часу від проценту вмісту факторів протромбінового комплексу, побудованої з використанням різних розведень контрольної плазми крові. Такий спосіб представлення результатів є більш точним, особливо в зоні низьких значень. Протромбіновий індекс і протромбін за Квіком можуть збігатися один з одним в зоні нормальних значень. У зоні низьких значень, внаслідок різної чутливості, показники цих тестів розходяться. Протромбіновий індекс 50-60 % може відповідати 30-40 % протромбіну за Квіком. Розрахунок протромбіну за Квіком у даний час є загальноприйнятим способом.

2. Протромбіновий індекс - відношення часу згорання контрольної ("нормальної") плазми крові до часу згорання плазми крові хворого, виражений у процентах. Показник в зоні низьких значень значно залежить від чутливості використовуваних реактивів.

Матеріал для дослідження: плазма крові (з цитратом).

Метод визначення: коагулометрія (розрахунок за Квіком).

Одиниці виміру і коефіцієнти перерахування: %

Референсні значення: 78 - 142 %

### 2.2.3. Дослідження концентрації азотистих речовин, пігментів та ферментів сироватки крові

Визначення концентрації креатиніну сироватки крові здійснювали методом Поппера, в основі якого лежить кольорова реакція Яффе, а сечовини – в реакції з діацетилмонооксимом за загальноприйнятою методикою. Порушення пігментного обміну вивчали за динамікою загального білірубину і його фракцій в сироватці крові (методом Єндрашика-Клегхорна) [353].

Активність церулоплазміну (ЦП) сироватки крові та насиченість трансферину сироватки крові залізом визначали за методикою Г.О.Бабенка [351], активність каталази крові – за А.Н.Бахом [352]. Активність лужної фосфатази сироватки крові досліджували в реакції з фенілфосфатом за способом Боданського [353], активність холінестерази визначали способом, описаним Г.І.Мордаром [350], аргінази – за методикою В.А.Храмова [354].

Аланінамінотрансфераза (АЛТ) є внутрішньоклітинним ферментом, і його вміст у сироватці крові здорових людей невеликий. При ушкодженні або руйнуванні клітин, багатих АЛТ (печінка, м'яз серця, скелетна мускулатура, нирки), відбувається викид цих ферментів у кров'яне русло, що призводить до підвищення їхньої активності в крові. При паренхіматозних ураженнях печінки ступінь збільшення активності АЛТ, як правило, пропорційна тяжкості захворювання. У гострих випадках активність ферменту в сироватці крові може перевищувати нормальні значення в 5-10 разів і більше. При вірусному гепатиті підвищення активності ферменту відбувається в дуже ранній термін - ще до появи жовтяниці.

Аспаргатамінотрансфераза (АСТ) - фермент міститься в тканинах серця, печінки, скелетної мускулатури, нервової тканини і нирок, у меншій

кількості - у підшлунковій залозі, селезінці і легенях. У міокарді активність АСТ у 10000 разів вища, ніж у сироватці крові. В еритроцитах аспартатамінотрансфераза утримується в кількості в 10 разів більше, ніж у сироватці крові. Активність ферменту в жінок трохи нижче, ніж у чоловіків. При інфаркті міокарда активність АСТ у сироватці крові може підвищуватися.

У нормі співвідношення активностей АСТ/АЛТ (коефіцієнт де Рітіса) дорівнює  $1,33 \pm 0,42$ . При вірусних гепатитах це співвідношення знижується, а при гострому інфаркті міокарда - різко підвищується.

Матеріал для дослідження: сироватка крові без ознак гемолізу (тому що активність ферменту в еритроцитах вища, ніж у сироватці крові). Дослідження проводять у день узяття проби, тому що активність ферменту знижується при кімнатній температурі.

Метод визначення: колориметричний. Одиниці виміру - мкмоль/л .

Референсні значення: жінки - до 0,6 мкмоль/л, чоловіки - до 0,8 мкмоль/л

Рівень СМП в сироватці крові визначали способом фотоколориметрії, опрацьованим Н.И.Габриеляном [232]. Інтенсивність утворення МДА аналізували згідно методики Е.Н.Коробейникової [346] тестом з 2-тіобарбітуровою кислотою в кислому середовищі з наступною спектрофотометрією при довжині хвилі 532 нм. Спектрофотометричне визначення ДК за методом В.Б.Гаврилова [347], засноване на вимірювання інтенсивності світлопоглинання в ділянці 232-234 нм, зумовленій кон'югованими дієновими структурами, що виникають при утворенні гідроперекисів поліненасичених жирних кислот. Біохімічні дослідження проводили у лабораторіях кафедри медичної хімії Івано-Франківського державного медичного університету.

#### 2.2.4 Оцінка детоксикаційної функції печінки

Для визначення детоксикаційної функції печінки використовували дихальний  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий тест [360]. Принцип методу полягає у тому, що  $^{13}\text{C}$ -метацетин піддається у печінці ферментативному деметилюванню і декарбоксілюванню за участю мікросомальних ферментів цитохрому P450. Кінцевим продуктом метаболізму  $^{13}\text{C}$ -метацетину є  $^{13}\text{CO}_2$ , інтенсивність елімінації якого через легені дозволяє судити про функціональний стан мікросомальних ферментативних систем гепатоцитів.

Вранці хворий приймав перорально  $^{13}\text{C}$  метацетин, розчинений у 100 мл гарячого чаю, у дозі 2 мг на кг маси тіла. Дихальні проби брали безпосередньо після прийому препарату, а потім через 15, 30, 45, 60, 90 та 120 хвилин. Хворих просили уникати будь-якої активності у період проведення обстеження. За отриманою кривою концентрації ізотопу у видихуваному повітрі визначали відсоток виведеної дози ізотопу за годину за формулою:

$$\% \text{ } ^{13}\text{C} \text{ дози / год} = (\text{ } ^{13}\text{C} \text{ виділеного з диханням} / \text{ } ^{13}\text{C} \text{ прийнятого}) \times 100$$

Отриманий показник  $\geq 20$  вважали нормальним. При отриманні показника  $< 20$ , констатували печінкову недостатність.

Усім хворим проводили обстеження напередодні операції, а хворим з виявленим зниженням функції печінки - ще на 3-й, 5-й, 7-й та 10-й день після операції.

Для визначення частки активних гепатоцитів отримані результати перераховували шляхом поділу на відповідний показник контрольної групи здорових осіб, які не перенесли гострих та хронічних захворювань печінки.

Дихальні проби аналізували на інфрачервоному ізотопному аналізаторі IRIS (Wagner Analysen Technik, Бремен, Німеччина).

Результати, отримані при аналізі, представляються в графічній формі. Висновки про наявність чи відсутність порушення функції печінки робили на підставі співставлення кривої сумарної концентрації  $^{13}\text{CO}_2$  до закінчення



120 хвилин дослідження з кривими, отриманими при обстеженні здорових осіб, які відображають верхню та нижню границі норми. Збільшення  $^{13}\text{CO}_2$  оцінювали як за сумарною дозою (cum dose %) так і за співвідношенням виділеної дози та ендогенної продукції  $\text{CO}_2$  (dosis output basale – DOOB).

Чутливість та специфічність  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту за даними В.Г. Передерій и соавт. (2000) досить висока і складає біля 90 % [316].

Дослідження проводили у лабораторії дихальних тестів кафедри факультетської терапії Івано-Франківського державного медичного університету.

### 2.3 Біліарна манометрія

Визначення та моніторування тиску у жовчних шляхах проводили трьома методами: методом статичної манометрії за Малле Гі – Виноградовим [321, 322], методом графічної реєстрації спонтанних коливань біліарного тиску [320] та власною методикою динамічної біліарної манометрії (ДБМ) (рис 2.1).

Класична біліарна манометрія проводилася за допомогою апарату для холангіоманометрії – „Красногвардеец модель 067” (Росія). Прилад працює за принципом „сполучених посудин” і дозволяє визначати гідростатичний тиск у жовчних протоках використовуючи інтраопераційний пункційний доступ, а також у післяопераційному періоді – черезфістульний доступ (рис. 2.1 А).

Для проведення графічної реєстрації та моніторування біліарного тиску застосовували багатоканальний вимірювач тиску „Ритм” АМБК.467859.003 виробництва ВАТ „Сатурн” (м.Київ). Прилад дозволяє проводити графічну реєстрацію манометричної кривої за допомогою персонального комп’ютера у широкому діапазоні чутливості та частоти запитів (рис. 2.1 Б).

Для розширення діагностичних можливостей біліарної манометрії у процесі виконання дослідження нами розроблено принципово новий спосіб динамічної біліарної манометрії (ДБМ), який полягає у тому, що реєстрація манометричної кривої проводиться під час введення ізотонічного розчину у жовчні шляхи з постійною швидкістю [361, 362] (рис 2.1 В).

Згідно запропонованого нами способу, вимірювання тиску проводять безперервно з графічною реєстрацією одночасно з рівномірною інфузією у жовчні шляхи фізіологічного розчину з швидкістю 80–100 мл/год і при отриманні прямолінійно–наростаючого характеру кривої на початковій ділянці діагностують холангіт, а при випуклій формі початкової ділянки кривої – відсутність холангіту.

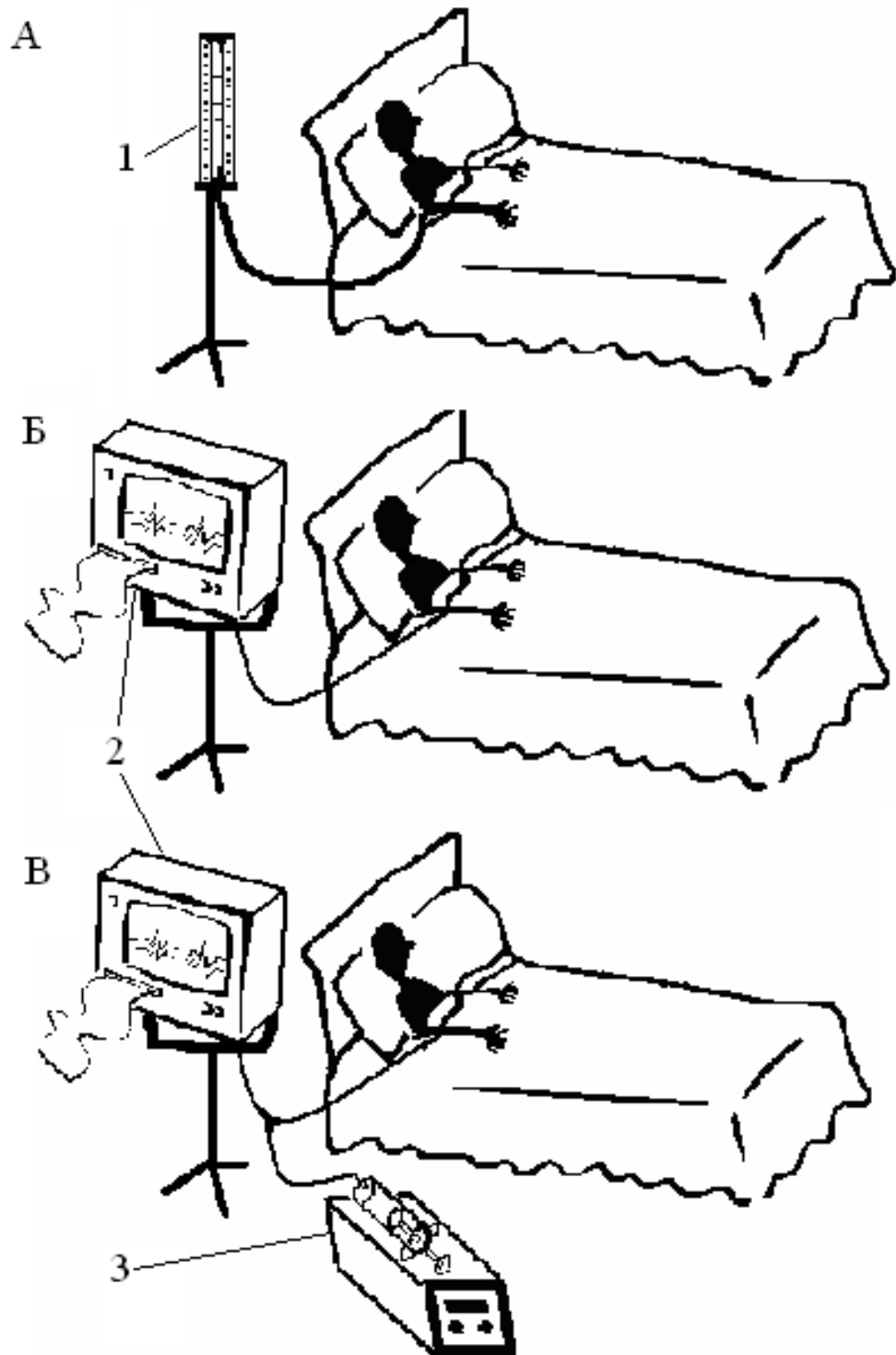


Рис. 2.1. Схема видів біліарної манометрії, які застосовувались у дослідженні: А – за Малле Гі – Виноградовим; Б – БМ з графічною реєстрацією; В – динамічна біліарна манометрія.

1 – рідинний манометр; 2 – монітор реєстратора тиску „Ритм”; 3 – автоматичний інжектор Injectomat cp-PS

У процесі стендового моделювання вибрано оптимальний діапазон чутливості тензіометричних датчиків (1-100 кПА), режим частоти опитування приладу (1 Гц) та масштабування манометричної кривої. Інфузію ізотонічного розчину проводили автоінжектором Injectomat cp-PS з швидкістю 80-100 мл/год. Дана швидкість інфузії забезпечує достатньо інформативне графічне зображення кривої та є безпечною для клінічного застосування, оскільки за час дослідження (5-10 хв) не викликає відчутного чи небезпечного для пацієнта зростання тиску у біліарній системі.

Безперервне вимірювання тиску з графічною реєстрацією одночасно з інфузією фізіологічного розчину у жовчні протоки забезпечує підвищення точності діагностики, так як дозволяє визначити зниження еластичності стінок жовчних проток (ригідність), яка є одним з інформативних критеріїв для діагностики холангіту. Обрана нами швидкість проведення інфузії 80–100 мл/ год встановлена при клінічному дослідженні 15 хворих. При цьому було встановлено, що при швидкості інфузії менше 80 мл/год не реєстрували достатнього для клінічної інтерпретації наростання тиску у жовчній системі, а при швидкості більше 100 мл/год у хворих виникав больовий синдром.

ДБМ виконували наступним чином. Датчик приладу для реєстрації тиску „Ритм” виробництва ВАТ „Сатурн” (Київ) за допомогою У-подібного перехідника пластиковими трубками з’єднували з шприцом інфузатора Injectomat cp-PS та з катетером введеним у жовчні шляхи пацієнта під час операції або ендоскопічно. Систему заповнювали стерильним 0,9 % розчином хлориду натрію. Інфузатор настроювали на швидкість інфузії 80–100 мл/год. Реєстрацію кривої тиску проводили за допомогою комп’ютера до якого підключали прилад „Ритм”. Тривалість реєстрації кривої від 3 до 5 хв. Інфузію розчину припиняли у випадку появи больових відчуттів, або при зростанні тиску у системі понад 300 мм вод. ст. При отриманні прямолінійно-наростаючого характеру початкової ділянки кривої діагностували холангіт, а при випуклій, наприклад,

параболічній формі початкової ділянки кривої – відсутність холангіту. Оцінювали також прохідність холедоха за формою кривої та моторну активність сфінктера Одді за кількістю високочастотних флюктуацій.

ДБМ проводили 68 хворим на холедохолітіаз у трьох варіантах доступу: 1) ендоскопічним транспапільярним (4); 2) інтраопераційним пункційним шляхом (12); 3) черезфістульним шляхом у післяопераційному періоді при наявності дренажної трубки у холедохи (52).

## 2.4 Визначення показників системної запальної відповіді

До комплексу лабораторних обстежень включили визначення концентрації інтерлейкіну-1 (IL-1) та фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ). Активність цитокінів визначали методом ELISA у периферичній крові, взятій напередодні операції та 3-5 добу після операції. Для визначення активності цитокінів використовували набори для імуно-ферментного аналізу виробництва „Cytimmune” (США). Концентрацію інтерлейкіну-1 визначали сендвічевим методом Cytelisa-IL-1, концентрацію TNF- $\alpha$ , відповідно - Cytelisa-TNF.

Враховували результат, вимірюючи концентрацію цитокінів з використанням імуноферментного аналізатора “Stat fax 303” фірми “Awareness technology nc” (США).

Обстежено 42 хворих з obturaційною жовтяницею внаслідок раку головки підшлункової залози, та 48 хворих з жовтяницею калькульозного генезу віком від 36 до 78 років. Контрольну групу склали 10 пацієнтів з хронічним калькульозним холециститом без явищ obturaційної жовтяниці. До дослідження не включали хворих з клінікою гострого холангіту та з інтеркурентними інфекційними захворюваннями.

Забір крові для дослідження проводили з ліктьової вени одночасно для біохімічних та імуноферментних досліджень. 1 мл крові центрифугували 15 хв з швидкістю 15000 об/хв. 0,3 мл сироватки відбирали у пластикову пробірку і зберігали у замороженому стані.

Дослідження проводили у лабораторії імуноферментного аналізу Івано-Франківської обласної клінічної лікарні.

## 2.5 Доплерометрія печінкового кровотоку

Дослідження судинної системи печінки методом дуплексного сканування передбачало отримання інформації про стан судини (стінки та просвіту) і навколишніх тканин. При цьому якісну інформацію про стан кровотоку отримували у кольоровому доплерівському, а кількісну – у спектральному доплерівському режимі.

Основним способом відображення доплерівського сигналу є доплерографічний спектр, який отримується внаслідок виділення інтенсивності коливань у залежності від їх частоти. [329]. До певної міри про зміну кількісних параметрів кровотоку судять за якісними спектральними характеристиками потоку, серед яких виділяють форму доплерівської кривої (огиноючої доплерівського спектру), локалізацію максимуму спектрального розподілу, наявність і вираженість спектрального вікна. Форма огиноючої доплерівського спектру відображає тип артерії (з низьким чи високим периферичним опором), ступінь функціональної активності органа, що кровопостачається артерією, наявність, характер та ступінь локальних та системних гемодинамічних зрушень, структурні та функціональні зміни судин, пов'язані з віком. Локалізація максимуму спектрального розподілу відображає тип потоку, наявність локальних порушень гемодинаміки, орієнтовні базові характеристики потоку. Наявність і вираженість спектрального вікна вказує на тип потоку (ламінальний, турбулентний).

До кількісних (лінійних) параметрів належать:

- пікова систолічна швидкість кровотоку ( $V_{ps}$ );
- максимальна кінцева діастолічна швидкість кровотоку ( $V_{ed}$ );
- середня за часом максимальна швидкість кровотоку ( $TAMX$ );
- середня за часом середня швидкість кровотоку ( $TAV$ );
- індекс периферичного опору (Pourcelot) – (RI);

- індекс пульсації (Gosling) – (PI);
- індекси спектрального розширення (SBI, SBI');
- систолодіастолічне співвідношення (S/D);
- час прискорення (AT);
- індекс прискорення (AI).

Принципи оцінки кількісних параметрів спектральної доплерографії розроблені досить детально [330]. Пікова систолічна швидкість кровотоку ( $V_{ps}$  – peak systolic velocity) – це максимальна швидкість кровотоку в систолу. Максимальна кінцева діастолічна швидкість кровотоку ( $V_{ed}$  – end diastolic velocity) – максимальна швидкість кровотоку в кінці діастоли (рис). Середня за часом максимальна швидкість кровотоку ( $TAMX$  – time average maximum velocity) є результатом визначення середньої швидкості огинаючої доплерівського спектру за один, або декілька серцевих циклів. Середня за часом середня швидкість кровотоку ( $TAV$  – time average velocity) є результатом визначення середньої всіх складових доплерівського спектру за один або декілька серцевих циклів.

Індекс периферичного опору (Pourcelot, RI – resistive index) – відношення різниці пікової систолічної і максимальної кінцевої діастолічної швидкостей кровотоку до його пікової систолічної швидкості:

$$RI = V_{ps} - V_{ed} / V_{ps}$$

Індекс пульсації (PI – pulsatility index) – відношення різниці пікової систолічної і кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до середньої за часом максимальної швидкості кровотоку:

$$PI = V_{ps} - V_{ed} / TAMX$$

Іноді використовують модифікований індекс пульсації, при визначенні якого параметр середньої за часом максимальної швидкості кровотоку замінюють на середню за часом середню швидкість кровотоку:

$$PI' = V_{ps} - V_{ed} / TAV$$

Вказані індекси (RI, PI, PI') дозволяють судити про величину периферичного судинного опору.



Дуплексне сканування судин черевної порожнини проводили на ультразвуковій установці фірми „Siemens” (Німеччина) з допомогою конвексного датчика з частотою випромінювання 3,5 МГц.

Вивчення гемодинамічних характеристик починали з отримання зображення судини у реальному масштабі часу і вимірювання його діаметру. Далі проводили пошук звукового сигналу з реєстрацією спектру доплерівського зсуву частот, характерного для артеріального чи венозного кровотоку. Використовували якісний та кількісний аналіз доплерівського спектру та доплерівської кривої за В.Г.Лелюк и соавт. (1999) [329].

Про функціональний резерв печінки судили за індексом (Ind) кровотоку, який відповідає відношенню кровотоку після навантаження (Q2) до базального (Q1):

$$\text{Ind} = (Q2)/(Q1)$$

Об'ємну швидкість кровотоку (Q) (мл/хв) визначали за формулою

$$Q = \pi R^2 \times TAV \times 60,$$

де  $\pi$  рівне 3,14, R - радіус судини (см), 60 - коефіцієнт переводу секунд у хвилини.

Якісну інформацію про стан венозної гемодинаміки отримували за даними дослідження у В-режимі, у кольоровому та спектральному доплерівському режимі.

## 2.6 Морфологічні дослідження біоптатів печінки

Біопсію печінки проводили пункційною голкою та пристроєм для біопсії „Bard Magnum Biopsy System”(Великобританія). Пунктували праву долю печінки черезшкірно під контролем УЗД або під візуальним контролем інтраопераційно у довільній доступній для безпечної пункції точці згідно методики запропонованої J.F.Cadranel et al. (2000) [364]. Тканини черевної стінки по ходу голки знеболювали 0,5 % розчином новокаїну. Біоптати печінки фіксували в 1 % розчині OsO<sub>4</sub> за Колфільдом при 4<sup>0</sup>С на протязі 2 год, потім зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70<sup>0</sup>, 80<sup>0</sup>, 90<sup>0</sup>, 96<sup>0</sup>, 100<sup>0</sup>), ацетоні, просочували сумістю епоксидних смол (епон та аралдит) та заливали у цю ж суміш згідно загально прийнятих електронномікроскопічних методик за В.Я.Карупу (1984) [363]. Ультратонкі зрізи отримували на ультратомі LKB-III, контрастували їх ураніацетатом та цитратом свинцю та вивчали у електронному мікроскопі JEM-100В.

Морфологічні дослідження проведені у лабораторії електронної мікроскопії Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

## 2.7 Оцінка якості життя у післяопераційному періоді

Оцінка якості життя пацієнтів, які перенесли хірургічні операції з приводу ОЖ, проведена за допомогою опитувальника SF-36. Коротка форма опитувальника Outcomes Study Short Form (SF-36) розроблена J.E.Ware у 1988 р. [365]. Дана методика призначена для вивчення всіх компонентів якості життя, які не є специфічними для вікових груп, певних захворювань чи програм лікування. При розробці методики дослідниками з 40 концепцій здоров'я були відібрані лише 9, оскільки їх вивчення показало, що вони найчастіше вимірюються у популяційних дослідженнях і піддаються впливу захворювання і лікування [366]. Аналіз цих 9 концепцій показав, що вони являють собою складові характеристики здоров'я, які включають функцію і дисфункцію, стрес і благополуччя, об'єктивні та суб'єктивні оцінки, позитивні і негативні самооцінки загального стану здоров'я (табл. 2.1).

Цей загальний опитувальник згідно рекомендацій розробників може бути застосований для порівняння якості життя у різних груп здорових осіб, хворих на різні захворювання, а також між ними.

Ми застосовували російську версію опитувальника SF-36 [367]. Застосована анкета SF-36 включала 36 запитань, які відображають 9 концепцій (шкал) здоров'я: фізичну працездатність, соціальну активність, ступінь обмеження фізичної працездатності та соціальної активності, психічне здоров'я, енергійність та втомлюваність, біль, загальну оцінку здоров'я і його зміни протягом останнього року. Опитувальник SF-36 забезпечує кількісне визначення якості життя за вказаними шкалами. При цьому показники можуть коливатися від 0 до 100 балів. Чим вище значення показника, тим краща оцінка по обраній шкалі. Опитування проводили викликаючи пацієнтів для контрольного огляду. Отримані дані піддані статистичній обробці з розрахунком достовірності відмінностей.

**Визначення концепцій здоров'я за опитувальником SF-36**

<b>Шкала</b>	<b>Пункти</b>	<b>Визначення</b>
1.PF (Physical Functioning). Фізичне функціонування	10	Можливість людини виконувати фізичне навантаження протягом свого звичайного дня
2.RP (Role Physical). Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	4	Фізична здатність людини виконувати свою професійну діяльність чи роботу по дому (пенсіонери)
3.BP (Bodily pain). Фізичний біль	2	Вираженість болю
4.GH (General Health). Загальне сприйняття здоров'я	5	Суб'єктивна оцінка загального стану здоров'я
5.VT (Vitality). Життєздатність	4	Суб'єктивна оцінка настрою, енергійності, життєвих сил
6.SF (Social functioning). Соціальна активність	2	Емоційна та фізична здатність спілкуватися з іншими людьми
7.RE (Role Emotional). Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	3	Емоційна здатність людини займатись професійною діяльністю чи роботою по дому (пенсіонери)
8.MH (Mental Health). Психічне здоров'я	5	Суб'єктивна оцінка емоційного стану
9.CH (Change Health). Порівняння самопочуття з попереднім роком	1	Зміни оцінка стану здоров'я протягом останнього року

## 2.8 Методи статистичного аналізу результатів дослідження

Статистична обробка результатів обстежень дослідної та контрольних груп хворих, варіаційний та кореляційний аналіз проводили шляхом створення електронної бази даних у програмі Microsoft Excel XP для кожної групи хворих, аналогічно до описаної в підрозділі 2.1. Після доведення нормальності розподілу даних та рівності генеральних дисперсій у вибірках, котрі порівнювали, застосовували наступні методи статистичної обробки:

1. Однофакторний дисперсійний аналіз – для перевірки гіпотези про тотожність середніх у двох та більше вибірках (різницею даних між групами хворих та нормою для кожної групи). Статистично достовірними вважали відмінності при  $F > F_{\text{критичного}}$  для  $\alpha = 0,05$ , де  $F$  – результат тесту, а  $\alpha$  – рівень достовірності для цього методу [351];

2. t-критерій Стьюдента (двохвибірковий t-тест з однаковими дисперсіями, гомоскедатичний) для порівняння у двох групах. Статистично достовірними вважали різницю при  $p < 0,05$ , де  $p$  – рівень достовірності цього критерію [352];

3. Парний t-критерій Стьюдента (парний двухвибірковий t-тест для середніх) – для оцінки відмінностей показників у одних і тих самих хворих до та після проведеного лікування з  $p < 0,05$ . У випадку підтвердження нормального розподілу, але нетотожності генеральних дисперсій у сукупностях, котрі порівнювали, використовували двухвибірковий t-тест з різними дисперсіями (гетероскедатичний) з  $p < 0,05$  [352].

4. Числові дані у більшості таблиць наведені у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє арифметичне вибірки,  $m$  – стандартне відхилення (середнє квадратичне відхилення). Вказували кількість спостережень та перевіряли

нормальність розподілу даних.

5. Прогностична модель результатів хірургічного лікування ускладнених обтураційних жовтяниць розроблена за допомогою багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу. У якості інструменту для підрахунків використовували пакети аналізу та прикладні формули комп'ютерних програм Microsoft Excel XP, та програму статистичного аналізу STATISTICA v5.5a.

Одержані показники наводили в одиницях СІ.

## 2.9 Загальна клінічна характеристика хворих

На проспективному етапі дослідження проводили клінічні спостереження, обстеження та моніторинг лікувального процесу 318 хворих на обтураційні жовтяниці різної етіології і тривалості. Усі хворі знаходилися на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні та відділенні мініінвазивної хірургії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні впродовж 2001-2005 років. Розподіл обстежених хворих на групи за нозологічними групами поданий у таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

### Розподіл обстежених хворих за етіологією обтураційної жовтяниці

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

Серед обстежених хворих виділяли дві етіологічні групи: хворі на ОЖ доброякісного характеру, та хворі на ОЖ пухлинного походження.

Вцілому серед обстежених хворих обох етіологічних груп було 66,7 % жінок і 33,3 % чоловіків. Вік обстежених хворих коливався від 24 до 88 років і у середньому для хворих на доброякісні жовтяниці склав 45,2 роки, а для хворих з жовтяницями пухлинного генезу – 67,4 року. Серед хворих з ОЖ непухлинного генезу 68,5 % склали особи працездатного віку. Співвідношення жінок до чоловіків при доброякісній жовтяниці склало 3:1. Віковий розподіл серед жінок був більш рівномірним. Максимум захворюваності припадав на вікову групу від 50 до 59 років. Дані про розподіл хворих на ОЖ непухлинного генезу за статтю і віком наведені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих на ОЖ непухлинного генезу за віком та статтю**

Вік хворих (років)	Кількість хворих			
	Чоловіки		Жінки	
	Абс. число	(%)	Абс. число	(%)
20-29	2	1,2	0	0
30-39	4	2,5	2	1,2
40-49	8	5,0	25	15,5
50-59	10	6,2	66	41,0
60-69	9	5,6	15	9,3
70-79	7	4,3	8	5,0
80-89	2	1,2	3	1,9
Всього	42	26,1	119	73,9
	161			

При ОЖ пухлинного генезу співвідношення жінки/чоловіки було дещо меншим, складаючи приблизно 2:1. Максимальна кількість хворих припадала на вікову групу 60-69 років (табл. 2.4).

Аналіз вікового розподілу хворих на ОЖ свідчить що, якщо вцілому частки пухлинних та доброякісних за етіологією ОЖ майже рівні, то у



віковій групі від 20 до 60 років лише 16 % припадає на жовтяниці пухлинного генезу, водночас серед осіб, віком понад 60 років спостерігається обернене співвідношення: частка пухлинних жовтяниць зростає до майже 84 %.

Таблиця 2.4

**Розподіл хворих на ОЖ пухлинного генезу за віком та статтю**

Вік хворих (років)	Кількість хворих			
	Чоловіки		Жінки	
	Абс. число	(%)	Абс. число	(%)
20-29	0	0	0	0
30-39	0	0	1	0,6
40-49	2	1,3	6	3,8
50-59	7	4,5	18	11,5
60-69	25	15,9	48	30,6
70-79	12	7,6	27	17,2
80-89	6	3,8	5	3,2
Всього	52	33,1	105	66,9
	157			

Серед обстежених хворих 81,4 % поступили в стаціонар первинно, 18,6 % - направлені у ОКЛ після хірургічних втручань, проведених у інших лікувальних закладах. Хворі поступали в клініку в різні терміни від початку захворювання – від 7 днів до 2 місяців, що вимагало індивідуального підходу до вибору діагностичної та лікувальної програми. Розподіл хворих на ОЖ непухлинного генезу за часом поступлення в клініку від початку захворювання подано на діаграмі (рис. 2.2). Для хворих з ОЖ пухлинного походження спостерігали дещо триваліші терміни від початку захворювання до моменту госпіталізації (рис.2.3).

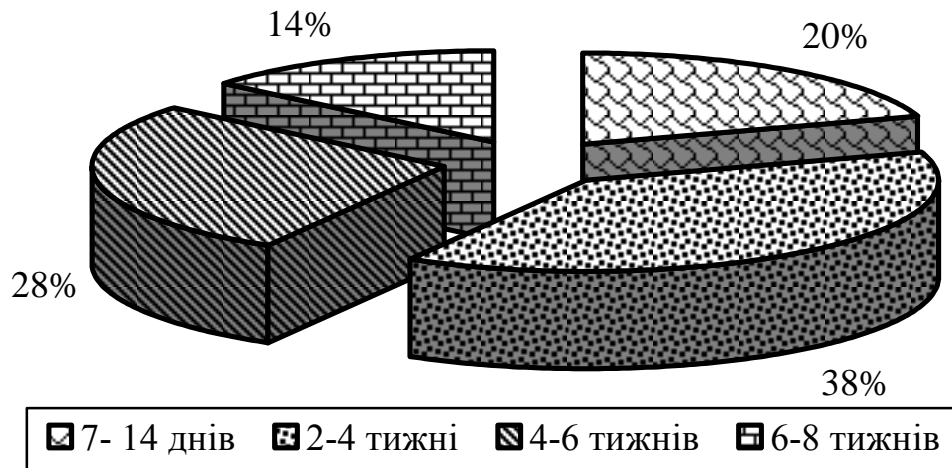


Рис. 2.2. Розподіл хворих на ОЖ доброякісного генезу за термінами госпіталізації в клініку

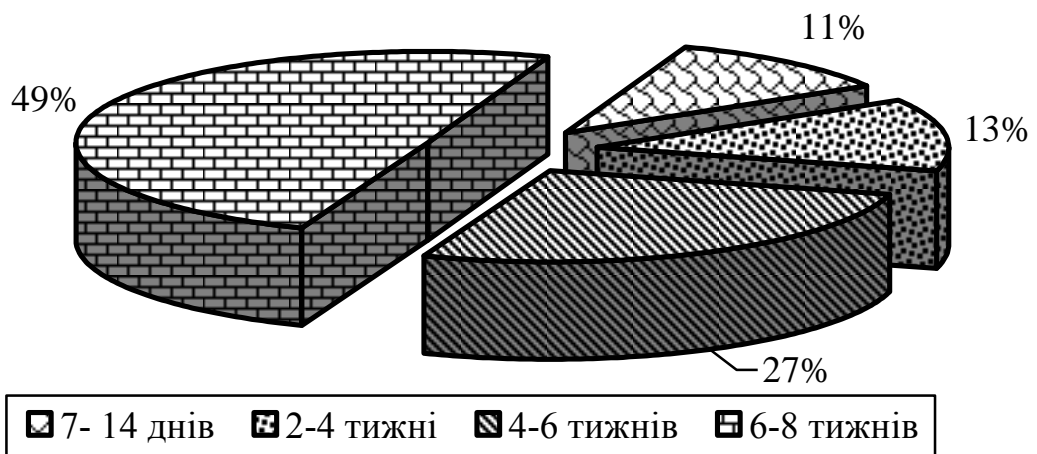


Рис. 2.3. Розподіл хворих на ОЖ пухлинного генезу за термінами госпіталізації в клініку

Основними критеріями відбору хворих для обстеження була ОЖ тривалістю не менше 7 днів і рівень загального білірубіну сироватки крові

не нижчий 100 мкмоль/л.. У 143 з обстежених хворих (46,4 %) спостерігали клінічні та субклінічні прояви печінкової недостатності: енцефалопатію від легких психоемоційних розладів до прекоматозного стану. У решти хворих, за результатами лабораторних обстежень, функціональний стан печінки трактували як латентну печінкову недостатність за В.Г.Астапенко и соавт. (1985) [301], або гепатодепресію за И.А.Хазановим (1998) [314]. При необхідності рандомізації, хворих об'єднували у групи порівняння, оцінюючи функціональний стан печінки за Е.В.Родонежская и соавт. (2001) [3]. Зокрема, у 35 (11,4 %) хворих спостерігали декомпенсовану недостатність печінки, у 108 (35,1 %) – субкомпенсовану. Супутні захворювання різного характеру виявлено у 215 (67,6 %) хворих. По одному супутньому захворюванню виявлено у 112 (35,2 %) хворих, по 2 – у 56 (17,6 %), по 3 – у 47 (14,8 %) хворих. Не мали супутніх захворювань 103 (32,4 %) хворих. Для хворих з ОЖ доброякісного походження найбільш характерним є супутнє ожиріння III-IV ступеня (96), цукровий діабет (18), ішемічна хвороба серця (15), виразкова хвороба (8), хронічний гастродуоденіт (6). У хворих на ОЖ пухлинного генезу ожиріння III-IV ступеня є менш характерним (21), однак інші супутні захворювання, трапляються з подібною частотою для обох етіологічних груп (табл. 2.5).

При поступленні у стаціонар проводили загально-клінічне обстеження згідно стандартів прийнятих у клініці. Обов'язковими обстеженнями були: загальний аналіз крові та сечі, аналіз крові на групу і резус-фактор, цукор, білірубін, сечовина та креатинін сироватки крові, АлАт та АсАт, коагулограма. До обов'язкових інструментальних обстежень належали ультразвукове дослідження (УЗД) печінки, жовчних проток та підшлункової залози, електрокардіографія (ЕКГ), фіброгастроскопія (ФГС).

### Структура супутніх захворювань у хворих на ОЖ

Характер супутніх захворювань	ОЖ непухлинного генезу (n = 151)		ОЖ пухлинного генезу (n = 157)	
	Абс.	%	Абс.	%
Ожиріння III-IV ступеня	96	63,58	21	13,38
Гіпертонічна хвороба	75	49,67	72	45,86
Ішемічна хвороба серця	15	9,93	20	12,74
Цукровий діабет	18	11,92	16	10,19
Хронічний бронхіт	12	7,95	17	10,83
Виразкова хвороба	8	5,30	5	3,18
Хронічний гастродуоденіт	6	3,97	7	4,46
Грижі живота	9	5,96	3	1,91
Патологія статевих органів	18	11,92	12	7,64
Інші	12	7,95	8	5,10

Додатково з дослідницькою метою призначали спеціальні біохімічні та імуноферментні дослідження: аналіз крові на ферменти печінки, металоферменти та мікроелементи, середньомолекулярні пептиди та цитокіни. Для цього проводили забір крові з ліктьової вени (напередодні декомпресійного втручання, через 2-3 год, 24 год, 3 доби та 5-7 днів після хірургічної декомпресії жовчних проток). Серед спеціальних інструментальних досліджень проводили доплерографію печінкової артерії та ворітної вени у спектральному режимі (до і після операції), біліарну манометрію (на першу, третю та п'яту добу після операції), інтраопераційну біопсію печінки (табл.2.6). Кратність досліджень визначали за необхідністю, у залежності від поставлених завдань. Об'єм та кратність необхідних досліджень узгоджували з хворим.

**Спеціальні методи дослідження, що застосовувалися у роботі**

№	Назва дослідження	Кратність дослідження	Кількість хворих
1	Забір крові з ліктьової вени для біохімічних досліджень	5	125
		4	82
		3	54
		2	47
2	Забір крові з ліктьової вени для імуноферментного аналізу на II-1 та TNF- $\alpha$	2	100
3	Спектральна доплерографія	2	237
4	Біліарна манометрія	3	48
		2	12
		1	8
5	Комп'ютерна томографія печінки	1	15
6	Пункційна біопсія печінки	2	8

Обстеження хворих з науково-дослідною метою проводили керуючись принципами біоетики, після їх попередньої письмової згоди, лише при умові, якщо вказані дослідження не викликали загрози погіршення стану хворого. Переважна більшість досліджень мала не лише науковий інтерес, але допомагала у діагностиці та визначенні наступної тактики лікування. Ускладнень, спричинених інвазивними дослідницькими процедурами і маніпуляціями не спостерігали.

З обстежених хворих формували дослідні групи за ознаками, відповідно до поставлених завдань і мети кожного з етапів науково-дослідної роботи.

Серед обстежених хворих летальний наслідок з причини ускладнень ОЖ спостерігали у 8 випадках (2,5 %).

У якості контролю використовували результати обстежень добровольців з яких сформували дві групи. I контрольна група – здорових осіб, 5 чоловіків і 5 жінок віком від 22 до 58 років ( у середньому 41,5 року) з числа студентів та медпрацівників. II контрольна група – з 10 хворих (жінок і чоловіків порівну), що перенесли лапаротомію з приводу небіліарних абдомінальних хірургічних захворювань. Дана група сформована для верифікації неспецифічного впливу лапаротомії на величину біохімічних тестів та функціональних показників печінки, показники цитокінів та факторів ПОЛ. Крім забору крові в контрольних групах проводили доперографічне обстеження для встановлення динаміки доплерографічних показників печінкового кровотоку у нормі і під впливом лапаротомій з інтактною гепато-біліарною зоною.

У зв'язку з широким діапазоном хірургічних втручань та лікувально-профілактичних заходів, що застосовувались у процесі виконання роботи, групи хворих для порівняння результатів лікування та отримання статистично достовірних висновків, формувалися відповідно до конкретних завдань кожного розділу дослідження. Клінічна характеристика хворих за видами хірургічних втручань, застосованими методами діагностики та варіантами лікувальної тактики подана у відповідних розділах.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧНИХ ПРОТОК У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ

#### **3.1 Ретроспективний аналіз характеру хірургічних втручань та причин післяопераційних ускладнень у хворих на обтураційні жовтяниці**

За період з 1993 по 2002 рік у хірургічному відділенні Івано-Франківської обласної клінічної лікарні перебували на лікуванні з приводу ОЖ 466 хворих. Середній вік хворих становив  $(59,1 \pm 13,3)$  р. (19-88 рр). Чоловіків було 153 (32,8 %), жінок – 313 (67,2 %). Статевий та віковий розподіл був неоднорідним (рис. 3.1). Переважали жінки віком понад 60 років. Пацієнти працездатного віку склали 36,1 % від загальної кількості обстежених хворих (70 чоловіків та 98 жінок). Більшість хворих поступили у плановому порядку. Співвідношення планових до ургентних хворих склало 5:1. Переважна більшість хворих - 72 % були сільськими жителями. Поступили на лікування з хірургічних відділень інших лікувальних закладів 22,4 % хворих. Біля 8 % хворих переведені у хірургічне відділення з закладів та відділень терапевтичного профілю та інфекційних лікарень.

Більшість хворих поступили у хірургічне відділення через тривалий час від початку захворювання. Середня тривалість захворювання до госпіталізації склала  $14,5 \pm 5,65$  доби. У термін до двох тижнів від початку захворювання госпіталізовано 154 (38,8 %) хворих, від двох до трьох тижнів - 96 (24,2 %), понад три тижні - 147 (37,0 %). Середня тривалість жовтяниці до госпіталізації становила  $(26,0 \pm 14,0)$  доби.

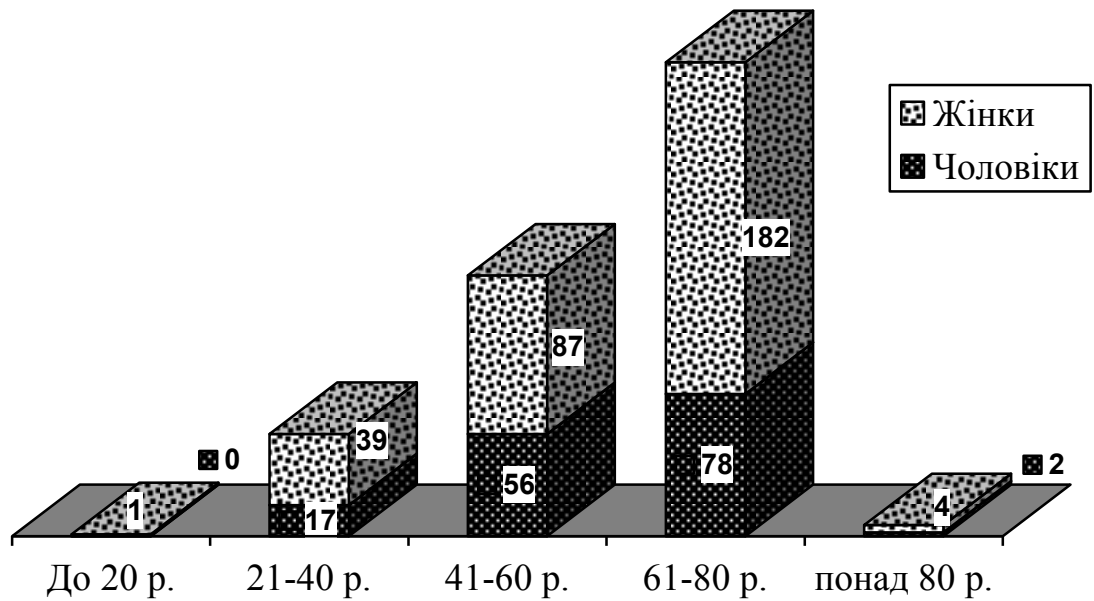


Рис. 3.1. Статевий та віковий розподіл хворих на обтураційні жовтяниці різної етіології

На догоспітальному етапі помилковий діагноз було встановлено у 32,5 % хворих. Упродовж першої доби перебування у хірургічному стаціонарі діагноз обтураційної жовтяниці встановлено у 361 (90,9 %) хворого.

Розвиток захворювання у більшості хворих був поступовим. Задовільний стан при госпіталізації було відзначено у 50,3 % хворих, стан середньої тяжкості - у 28,4 %, тяжкий - у 21,3 %.

Клінічна картина у хворих із обтураційною жовтяницею достатньо повно відповідала описаній у літературі. Основними скаргами під час госпіталізації були: пожовтіння шкіри, інтенсивне свербіння, ахолічний стілець, виражена загальна слабкість, зменшення маси тіла, втрата апетиту, порушення сну. Вираженість основних клінічних ознак захворювання у хворих вивченого контингенту подана в табл. 3.1. Виявлена певна закономірність клінічних проявів у залежності від етіології захворювання. Зокрема, спільними проявами для всіх форм ОЖ були ознаки холестазу:



жовтушність шкіри та склер, ахолія стільця, гіркий присмак у роті. Водночас, біль у правому підребр'ї, лихоманка та пропасниця частіше спостерігалися при калькульозному походженні ОЖ. Натомість, для жовтяниць пухлинного генезу більш характерними є ознаки енцефалопатії – від маловиражених астено-вегетативних розладів до сопопу та коми.

Таблиця 3.1

### Характеристика клінічної маніфестації обтураційної жовтяниці

Ознаки захворювання	Етіологічна форма ОЖ	
	Пухлинного генезу (n = 199)	Непухлинного генезу (n = 267)
Біль у правому підребр'ї	13,1 (26)	80,5 (215)
Блювота	16,1 (32)	22,8 (61)
Нудота	32,7 (65)	36,3 (97)
Гіркий присмак у роті	85,4(170)	80,5 (215)
Здуття живота	12,1 (24)	21,7 (58)
Схуднення	60,3 (120)	10,5 (28)
Підвищення температури тіла	7,5 (15)	24,0 (64)
Пропасниця	2,5 (5)	12,0 (32)
Жовтушність шкіри	100,0 (199)	84,3 (225)
Жовтушність склер	100,0 (199)	95,1 (254)
Ахолія стільця	85,9 (171)	59,6 (159)
Астено-вегетативні розлади	89,9 (179)	36,0 (96)
Інверсія сну	81,9 (163)	15,4 (41)
Розлади свідомості (делірій, сопор, кома)	12,1 (24)	2,2 (6)

Примітка. В дужках вказана абсолютна кількість хворих

Суттєве значення для діагностики та оцінки стану хворих мали лабораторні методи дослідження. Усі хворим проведено діагностичний

комплекс загальних та біохімічних досліджень. Середній рівень білірубину плазми крові становив  $273 \pm 94.2$  мкмоль/л. Цитолітичний синдром спостерігали у 46 % хворих. Середній рівень АлАТ склав  $1,26 \pm 0,17$  ммоль/л, АсАТ –  $0,98 \pm 0,21$  ммоль/л.

Крім лабораторних та біохімічних досліджень при обстеженні хворих із обтураційною жовтяницею застосовувались інструментальні методи: УЗД (у всіх хворих), КТ (37 хворих), рентгеноскопія шлунково-кишкового тракту (125 хворих), ФГДС (88 хворих), діагностична лапароскопія (26 хворих), ЕРПХГ (162 хворих)

Серед етіологічних чинників обтураційної жовтяниці перше місце за частотою займала жовчнокам'яна хвороба – 247 (53 %) випадків. Злоякісні пухлини панкреатобіліарної зони виявлено у - 199 (43 %) хворих. Тільки у 20 (4 %) пацієнтів верифіковано інші доброякісні захворювання, які викликали ОЖ (гострий та хронічний панкреатит, стенозуючий папіліт) (рис. 3.2).

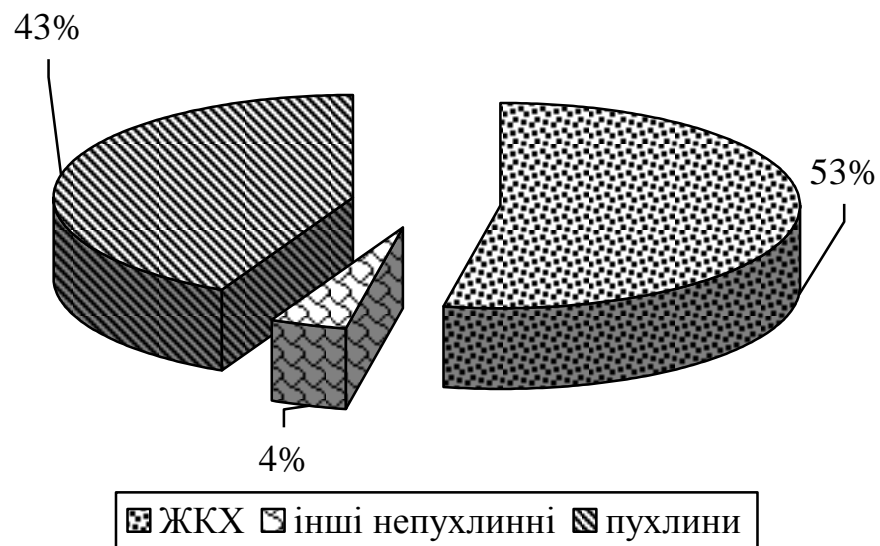


Рис. 3.2. Етіологічна структура обтураційних жовтяниць серед хворих, які увійшли до ретроспективного дослідження

Етіологічна структура обтураційних жовтяниць була неоднорідна у різних вікових групах, що відповідає даним літератури [58]. Якщо у віковій групі до 40 років жовтяниці калькульозного генезу складають переважаючу частку, то у групі понад 60 років на перше місце за частотою виходять жовтяниці пухлинного генезу (табл. 3.2). Однак абсолютна кількість хворих і серед жовтяниць калькульозного походження була найбільшою серед хворих старших вікових груп.

Таблиця 3.2

**Залежність етіологічної структури обтураційних жовтяниць від віку хворих**

Вікові групи	Етіологічні групи		
	Жовтяниці калькульозного генезу	Доброякісні некалькульозні жовтяниці	Жовтяниці пухлинного генезу
До 40 років (n = 57)	84,2 (48)	10,5 (6)	5,3 (3)
41-60 років (n = 143)	74,8 (107)	5,6 (8)	19,6 (28)
Понад 60 років (n= 266)	34,6 (92)	2,3 (6)	63,2 (168)

Примітка. В дужках вказано розподіл в абсолютних числах

У 156 хворих, переважно похилого віку, виявлено супутню патологію (33,5 %). Структура її була наступною: серцево-судинні захворювання - 110 хворих (23,6 %), зокрема, ішемічна хвороба серця виявлена у 56 хворих - 12,0 % (з них 21 - 4,5 % хворих перенесли в анамнезі інфаркт міокарда), гіпертонічна хвороба у 54 хворих (11,6 %); виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки - 14 хворих (3,0 %); захворювання легень та бронхів (45 хворих – 9,7 %). Інші захворювання - цироз печінки, сечокам'яна хвороба, цукровий діабет, кіста яйника - склали 12,4 % (58 хворих).

Лікування усіх хворих із обтураційною жовтяницею було комплексним і складалося із консервативних та хірургічних методів. З консервативних засобів застосовували корекцію водно-електролітного та білкового балансу, антибіотикотерапію, дезінтоксикаційні заходи, метаболічно активні та вітамінні препарати. До проведення хірургічного втручання практично не застосовували гепатопротекторних та антиоксидантних середників.

Хірургічне лікування полягало у відновленні прохідності жовчних проток, реконструктивних операціях, спрямованих на формування білідигестивних анастомозів, а також у проведенні зовнішнього чи зовнішньо-внутрішнього дренивання жовчних проток.

Найбільшу етіологічну групу серед хворих з обтураційною жовтяницею склали пацієнти з холедохолітіазом. Серед останніх у 18,5 % виявлено резидуальний холедохолітіаз після проведеної у минулому холецистектомії. Лікування включало різні тактичні підходи у залежності від характеру патології та можливостей клініки. Серед усієї різноманітності методів лікування, які застосовувались у даний період у клініці, ми виділили три варіанти хірургічної тактики. Перший варіант – “традиційна” тактика, що полягала у лапаротомії, холецистектомії, холедохолітотомії доповненій одним з варіантів зовнішнього чи внутрішнього дренивання холедоха. Ця тактика застосована у 94 % хворих з холедохолітіазом. У період з 1993 до 1995 року це був єдиний метод вибору у хірургічному лікуванні калькульозного холециститу, ускладненого холедохолітіазом.

У 244 прооперованих хворих з ОЖ калькульозного генезу застосовували різні методи дренивання жовчних проток (табл. 3.3). Найпоширенішим методом було зовнішнє дренивання холедоха за Вишневським. Дренивання за Піковським-Холстедом застосовували у випадках, коли достатня санація холедоха була проведена через куксу протоки жовчного міхура. Транспапілярні дренажі та дренивання холедоха

T-подібним дренажем за Кером застосовувалось лише у окремих випадках (5). Білідигестивні анастомози застосовували при сумнівній прохідності дуоденального сосочка, ширині холедоха понад 2 см, наявності у жовчних шляхах замазкоподібної жовчі. Гнійний холангіт вважали протипоказом до білідигестивних анастомозів. Трансдуоденальні втручання на великому дуодентальному сосочку – папілосфінктеропластику проводили лише при вклиненому конкременті, який не вдалося видалити через холедохотомічний отвір. Жодного разу не завершували холедохотомічну санацію жовчних проток глухим зашиванням холедоха.

Таблиця 3.3

**Способи дренування жовчних проток, які застосовувались при лапаротомних хірургічних втручаннях у хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями в період з 1993 по 2002 рр.**

Спосіб дренування жовчних проток	Кількість хворих	
	Абс.	%
Зовнішнє дренування за Вишневським	151	61,9
Зовнішнє дренування за Піковським-Холстедом	15	6,1
Зовнішнє дренування за Доліотті	1	0,4
Зовнішнє дренування за Кером	3	1,2
Трансдуоденальна папілосфінктеротомія	8	3,3
Трансдуоденальна супрапапілярна холедоходуоденостомія за Вітебським	1	0,4
Холедоходуоденостомія	26	10,7
Холедохоентеростомія	16	6,6
Гепатікоєюностомія	1	0,4
ЕРПСТ + ЕК + ЛХЕ	11	4,5
Медикаментозна санація холедоха + ЛХЕ	11	4,5

З 2001 року у клініці почали застосовувати малоінвазійні хірургічні втручання при холедохолітіазі. Ендоскопічну ретроградну папілосфінктеротомію (ЕРПСТ) поєднували з лапароскопічною холецистектомією (ЛХЕ). За період з 2001 по 2002 рік включно проведено лише 12 двохетапних операцій (ЕРПСТ з ЛХЕ). Випадки невдалої спроби ендоскопічної екстракції конкрементів з холедоха склали за вказаний період 38,5 %. Оскільки на початкових етапах освоєння малоінвазійної двохетапної тактики ендоскопічні втручання не завжди були доступними, у 11 хворих з необструктивним холедохолітіазом викликаним дрібними (до 5 мм) конкрементами успішно застосували медикаментозну санацію холедоха з наступним проведенням лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). З цією метою у стаціонарних умовах призначали одночасний прийом спазмолітиків та жовчогінних холеретичних середників. У 8 із вказаних пацієнтів досягли самовільного відходження конкрементів у просвіт дванадцятипалої кишки, що дозволило після контрольного УЗД провести ЛХЕ. Лише у одного з вказаних хворих, які перенесли медикаментозну санацію холедоха виникла клінічна картина гострого панкреатиту, яка вимагала додаткових лікувальних заходів. У 3 хворих, у яких медикаментозна санація холедоха виявилась неефективною, конкременти були у подальшому видалені ендоскопічно після папалотомії.

Клінічна характеристика та хірургічна тактика, що застосовувалась при обтураційних жовтяницях пухлинного генезу мала певні особливості. За період з 1993 по 2002 роки на лікуванні перебули 199 хворих на ОЖ пухлинної етіології. Серед них було 159 жінок та 40 чоловіків. Хворі розподілилися за нозологічними групами та віком згідно таблиці 3.4. Пік захворюваності припадав на вікову групу 61-70 років, а в цілому – понад 90 % хворих були старші 50 років.

Рак головки підшлункової залози та рак позапечінкових жовчних проток у сумі склали понад 90 % пухлинних захворювань, що викликали

злякiсну обтурацiйну жовтяницю (рис. 3.3). Пухлини печiнки та ВДС склали у структурi хворих приблизно рiвнi частки.

Таблиця 3.4

**Розподiл хворих з обтурацiйними жовтяницями пухлинного генезу за локалiзацiєю пухлини та вiком**

Нозологiчна група	Вiковi групи					
	< 40	41-50	51-60	61-70	71-80	>80
Рак головки ПЗ (131)	0,8 (1)	3,1 (4)	9,2 (12)	51,1 (67)	34,4 (45)	1,5 (2)
Рак жовчних проток (52)	1,9 (1)	3,8 (2)	9,6 (5)	57,7 (30)	25,0 (13)	1,9 (1)
Рак печiнки (9)	11,1 (1)	11,1 (1)	11,1 (1)	22,2 (2)	44,4 (4)	0
Рак ВДС (7)	0	14,3 (1)	28,6 (2)	14,3 (1)	42,9 (3)	0

Примiтка. В дужках вказано абсолютнi числа

Кiлькiсть хворих жiночої статi в 4 рази переважила показник чоловiчої статi. Таким чином, типовими хворими з ОЖ пухлинного генезу є жiнки вiком понад 60 рокiв. Найбiльш поширеною локалiзацiєю пухлинного процесу, який викликав блок вiдтоку жовчi була головка пiдшлункової залози.

За даними ретроспективного дослiдження, середня тривалiсть жовтяницi до госпiталiзацiї хворого в стацiонар складала при пухлинних жовтяницях 16,3 доби, тодi, як при жовтяницях калькульозного генезу даний показник склав 6,4 доби.

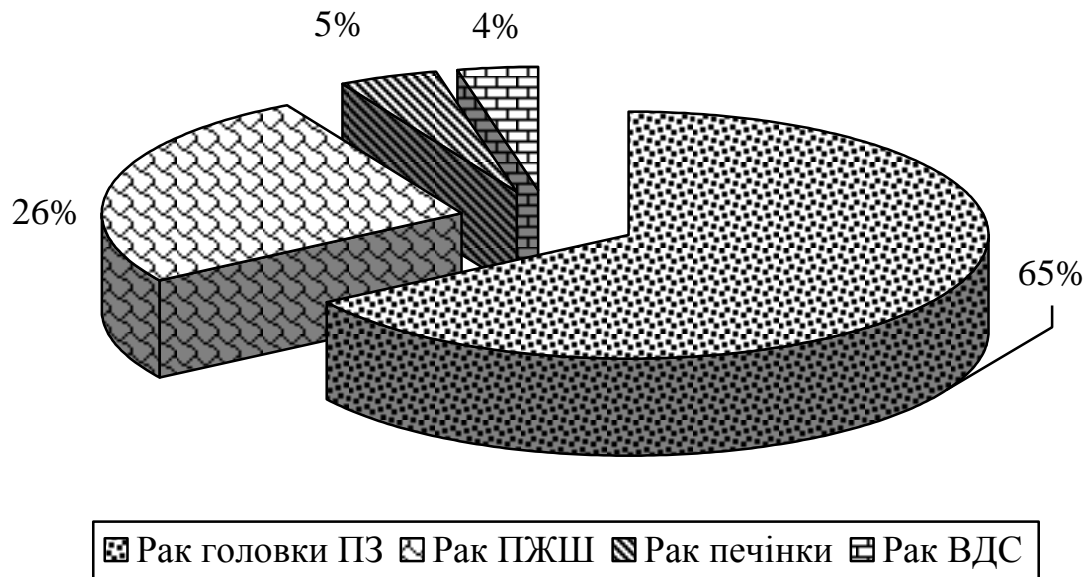


Рис. 3.3. Співвідношення кількості хворих у залежності від локалізації пухлин

Середній рівень білірубінемії досягав при пухлинних жовтяницях 240 мкмоль/л, тоді, як при незлоякісних обтураційних жовтяницях - лише 88,5 мкмоль/л.

Згідно з класифікацією М.Е.Ничитайло и соавт. (2004) [381], а також даними інших авторів [10, 301, 314] тривалість жовтяниці понад 2 тижні вважається критичним терміном, який обумовлює тяжкий ступінь захворювання. Відмічено, що щорічне зростання кількості хворих, які поступають на стаціонарне лікування з приводу ОЖ стосується у першу чергу тяжких та тривалих форм захворювання. За матеріалами клініки частка тривалих (понад 2 тижні) обтураційних жовтяниць (ТОЖ) зросла з 18,5 % у 1995 році до 31,2 % у 2001 році, (табл. 3.5). Ця тенденція ще більш виражена серед жовтяниць пухлинного генезу (відповідно 22,6 % і 38,8 %), що можна пояснити меншою маніфестацією болювого синдрому при пухлинній обтурації жовчних проток у порівнянні з холедохолітіазом, а також тим, що хворі з пухлинними жовтяницями частіше належать до старших вікових груп, які пізніше звертаються за медичною допомогою.



**Динаміка частки тривалих обтураційних жовтяниць серед досліджуваного контингенту хворих за роками**

Роки	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Частка ТОЖ серед пухлинних жовтяниць (%)	22,6	24,5	29,9	35,8	37,8	35,3	38,8
Частка ТОЖ серед непухлинних жовтяниць (%)	12,6	15,5	18,9	26,8	18,8	21,0	18,7

Таким чином, якщо серед усіх хворих з обтураційною жовтяницею частка пізно госпіталізованих складає з року в рік 12-18 %, то серед пухлинних жовтяниць відповідно – 22-38 %. Така тенденція динаміки структури та тяжкості захворювання пояснює негативні зміни у кількості ускладнень та у летальності серед хворих на ОЖ. Очевидно, зростання частки ТОЖ веде до зниження ефективності хірургічного лікування та зростання частоти ускладнень.

Одною з причин незадовільних результатів лікування хворих на пухлинні жовтяниці була недостатня якість діагностики. Лише у 2001 році стало доступним застосування ретроградної холангіопанкреатографії. Тривалий час спостерігалось стримане відношення хірургів до застосування біопсії підшлункової залози при підозрінні на її злоякісне ураження. Так за період з 1995 по 1998 роки у 78,5 % хворих діагноз ставився переважно на основі клінічних даних, тобто не проводилася морфологічна верифікація, оскільки були відсутні видимі метастази у печінку та регіонарні лімфовузли. У 12,3 % хворих біопсія дала негативний результат, хоча ретроспективно діагноз пухлинного процесу був підтверджений. Починаючи з 2000 року у клініці запроваджена обов'язкова

тонкоголкова пункційна біопсія головки підшлункової залози та пухлинних утворів позапечінкових жовчних проток. Це дало можливість знизити частку хворих, діагноз яких не підтверджений морфологічно до 35,8 %, у той час як показник псевдонегативного результату біопсії залишився на попередньому рівні і склав 13,8 %. Тонкоголкова пункція є більш безпечною, але вона дає більшу частку помилок, оскільки базується на цитологічному дослідженні аспірату, а біопсія стовпчика тканини взятого стандартними біопсійними голками типу Mengini та типу Silverman супроводжується більшою травматизацією підшлункової залози, що може викликати ускладнення.

Серед групи хворих з пухлинними обтураційними жовтяницями прооперовані – 178 хворих (89,4 %). Структура хірургічних втручань при ОЖ пухлинного походження у аналізований період характеризується перевагою відкритих паліативних методів жовчовідведення (табл. 3.6). Відсоток кожного типу операцій (паліативні, симптоматичні, експлоративні) у хворих із онкологічним генезом жовтяниці становив відповідно 79,0, 5,2 та 4,2 %.

За вказаний період проведено 5 радикальних хірургічних втручань з приводу ОЖ пухлинного походження, зокрема 2 панкреато-дуоденальні резекції та 3 розширені резекції позапечінкових жовчних проток. Однак дані хворі не включені до аналізу, оскільки особливості радикальних операцій при пухлинних ОЖ на дозволяють проводити, у рамках предмету даного дослідження, порівняльний аналіз з паліативними дренуючими операціями.

Основним принципом лікування було забезпечення швидкої та максимальної за об'ємом біліарної декомпресії. Серед паліативних втручань методом вибору вважали холецистоентеростомію, як таку, що забезпечує найбільш сприятливий функціональний результат. Додатковою метою операційного втручання вважали морфологічне підтвердження діагнозу. У 82 % операцій була взята біопсія з доступних тканин,

підозрілих на ураження пухлинним процесом. Проте, лише у 68 % випадків було отримане гістологічне підтвердження наявності пухлинного захворювання. У інших випадках діагноз злоякісної етіології захворювання базувався на клінічних та макроскопічних ознаках.

Таблиця 3.6

**Паліативні хірургічні втручання при обтураційних жовтяницях  
пухлинного походження**

Операція	Кількість хворих	
	Абс.	%
Білідигестивний анастомоз (БА),	133	74,7
в т.ч.: холецистоентероанастомоз	104	78,2 (від БА)
холецистогастроанастомоз	10	7,6 (від БА)
холедохоентероанастомоз	12	9,0 (від БА)
холедоходуоденоанастомоз	7	5,3 (від БА)
Відкрите стентування	21	11,8
Лапаротомія, зовнішнє дрeнування	8	4,5
Пункційна холангіостомія	7	3,9
Діагностична лапаротомія	9	5,1
Всього	178	100

У 3 хворих проведена холецистоєюностомія з лапароскопічною асистенцією, що дозволило виконати повноцінну ревізію черевної порожнини і водночас, обмежитися мінілапаротомією над проекцією дна жовчного міхура. Широкому застосуванню даної технології втручання перешкоджало деяке збільшення тривалості втручання. Холецистогастроанастомоз вважали допустимим при необхідності максимально скоротити час операції. Зовнішнє дрeнування жовчних проток, як кінцеве паліативне втручання, застосовували у випадках

технічної неможливості накладання білідигестивного анастомозу. У аналізованому проміжку часу було проведено 10 пункційних холангіостомій, зокрема у 7 випадках, як кінцевий метод і у трьох хворих, як етапне втручання.

Загальна післяопераційна летальність у досліджуваній період склала серед хворих з калькульозним генезом ОЖ – 3,4 %, а серед хворих на пухлинні ОЖ - 8,5 %.

Аналіз структури ускладнень серед хворих з ОЖ як доброякісного, так і пухлинного походження виявив низку спільних закономірностей. Післяопераційні ускладнення спостерігали у 157 (25 %) хворих, оперованих з приводу ОЖ. Структура ускладнень (Рис. 3.4) представлена типовим діапазоном захворювань пов'язаних з операційним втручанням, так і з тривалим перебігом жовтяниці.

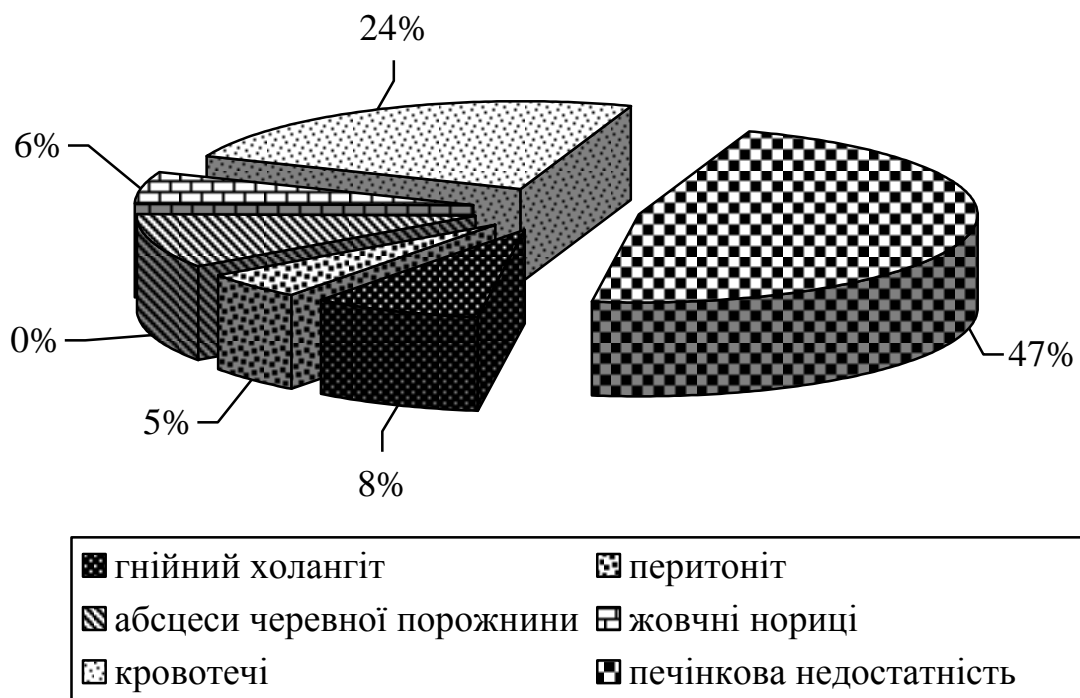


Рис. 3.4. Структура ускладнень обтураційних жовтяниць у досліджуваного контингенту хворих

Серед ускладнень виділяються дві основні групи: печінково-ниркова недостатність та геморагічні ускладнення. Обидві групи патогенетично пов'язані з холестазом і складають основну причину смертності хворих з обтураційною жовтяницею.

Обтураційна жовтяниця є несприятливим фоном для проведення хірургічного втручання. Лише у 25 % хворих у післяопераційному періоді відмічена певна позитивна динаміка загального стану хворих та клініко-лабораторних показників. У переважної більшості хворих відкрите хірургічне втручання привело до суттєвого погіршення стану, виникнення ознак печінкової та поліорганної недостатності, які до операції мали субклінічний перебіг.

Середній показник летальності серед дослідженого контингенту хворих на ОЖ різного походження склав 6,4 %. Слід відмітити, що даний показник включає лише хворих, які померли у стаціонарі. Водночас, ще 12,8 % хворих виписані з погіршенням загального стану, а у 8,5 % при виписці з стаціонару констатовано відсутність змін у стані хворих. Ранні післяопераційні ускладнення спостерігали у 136 хворих (34,3 %). Найчастіше спостерігали розвиток гострої нирково-печінкової недостатності, легеневих ускладнень, гнійно-септичного процесу, шлунково-кишкових кровотеч, неспроможності швів анастомозів з формуванням жовчної та кишкової нориць, холангіту.

Повторно прооперовано 18 хворих (4,5 %) у зв'язку з внутрішньо-черевними 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%). Виписано у тяжкому стані і померло протягом двох тижнів ще 24 особи (11,1 %). Післяопераційна летальність, до якої включені всі онкологічні хворі, що померли протягом одного місяця після операції, складає 20,2 % (44 хворих).

Післяопераційна летальність у групі тривалих (понад 2 тижні) жовтяниць усіх етіологічних груп сягає 12 %, а серед хворих на злоякісні ОЖ у досліджуваній групі хворих склала 21 %.

За даними диспансерного обліку онкологічних хворих, у останні 5 років летальність протягом місяця після операції складає при пухлинних жовтяницях 28,6, а протягом року – 73,8 %. Середній термін виживання складає для даної групи захворювань ( $225 \pm 106$ ) днів.

Основною причиною післяопераційної летальності при пухлинних жовтяницях була печінкова недостатність (понад 70 %). Ще у 22 % померлих смерть наступила внаслідок тромбогеморагічних ускладнень, які також значною мірою зумовлені порушенням синтезу печінкою факторів гемокоагуляції.

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

Результати, які отримані нами у даному 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 у практиці роботи хірургічного стаціонару та визначити напрямки та методологічні підходи до продовження досліджень на проспективному етапі. Результати даної частини дослідження опубліковані у трьох статтях у фахових журналах [368-371] а також у доповідях на наукових форумах [372-377].

## **3.2 Характеристика біліарного тиску при обтураційній жовтяниці та після хірургічної декомпресії**

### **3.2.1 Зміни манометричних показників при жовтяницях різної тривалості та після хірургічної декомпресії**

Основною метою хірургічного втручання при ОЖ є біліарна декомпресія. Однак вибір оптимального терміну втручання та режиму декомпресії вивчені недостатньо. Відсутні експериментальні та клінічні дослідження, які б описували характеристики біліарного тиску у залежності від тривалості блоку відтоку жовчі.

Для вивчення залежності динаміки базального біліарного тиску від тривалості обструкції жовчних проток проведено інтраопераційну біліарну манометрію шляхом пункції загальної жовчної протоки у 22 хворих на обтураційну жовтяницю пухлинного (12) і калькульозного (10) генезу. До відібраної групи хворих увійшли 18 жінок та 4 чоловіки віком від 48 до 72 років. Основним критерієм відбору був повний блок дистального відділу холедоха та наявність показів до лапаротомії з можливістю провести інтраопераційну біліарну манометрію. Тривалість захворювання від часу перших клінічних проявів до моменту лапаротомії складала від 2 до 48 днів.

Після проведення лапаротомії виділяли супрадуоденальний відділ холедоха, пунктували його передню стінку голкою, з'єднаною з системою приладу для біліарної манометрії. Визначали базальний тиск жовчі над ділянкою обструкції.

Виявлено, що середній базальний тиск жовчі при обтураційній жовтяниці склав  $(1,8 \pm 0,3)$  кПа, тоді, як за даними А.А.Шалімова [58] у нормі даний показник складає 80-140 мм вод. ст.  $(0,78-1,37)$  кПа). Виявлено закономірний характер величини базального тиску жовчі у залежності від тривалості захворювання. Біліарний тиск наростає протягом перших двох

тижнів жовтяниці (коефіцієнт кореляції у даний період склав 0,94, що свідчить про сильний лінійний зв'язок), після чого спостерігається повільне зниження тиску (коефіцієнт лінійної кореляції на даному відрізку склав - 0,90), який однак залишається вищим за норму (рис. 3.5).

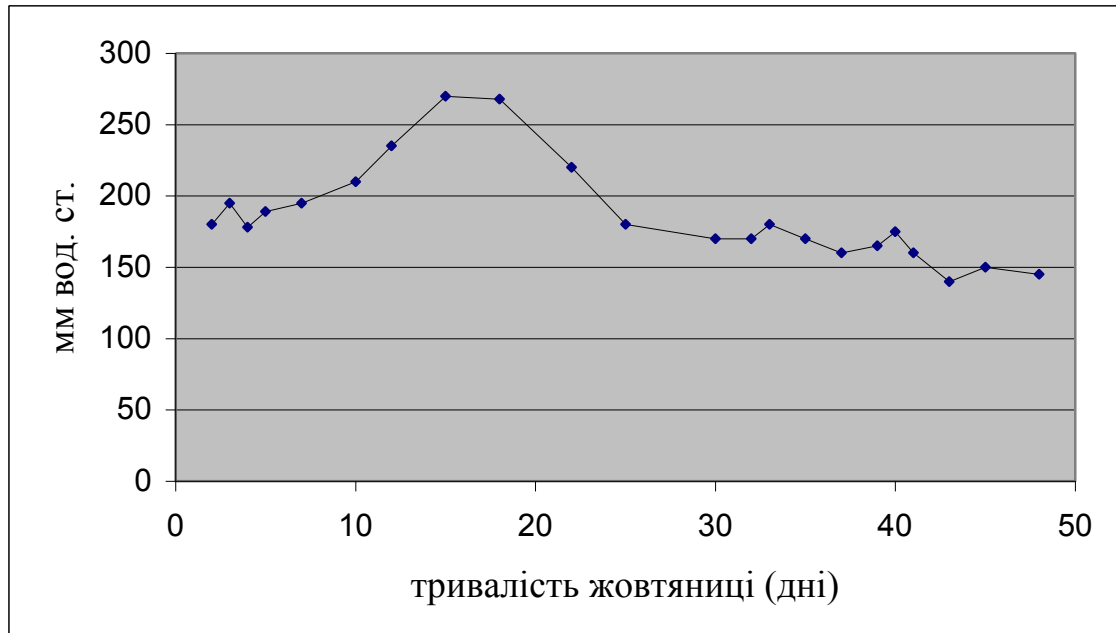


Рис. 3.5. Залежність базального біліарного тиску від тривалості жовтяниці у доопераційному періоді

Двофазний характер залежності біліарного тиску від тривалості жовтяниці відповідає уявленням про патогенетичну перебудову функціонування біліарної системи в умовах її обструкції. Згідно з літературними даними, після періоду накопичення жовчі у жовчних капілярах та просторах Діссе відбувається її виведення з печінки через лімфатичну систему[45].

Зниження тиску жовчі при збільшенні тривалості жовтяниці супроводжується зміною екскреторної здатності печінки, що проявляється появою гідрохолії. За нашими спостереженнями „біла жовч”, як ознака депресії екскреторної функції печінки була виявлена у половини хворих з жовтяницею, яка тривала понад 2 тижні і у двох третин хворих з



тривалістю жовтяниці понад 4 тижні. Таким чином, падіння тиску у біліарному тракті та зниження екскреції жовчних пігментів вказують на декомпенсацію жовчовидільної функції органа.

Метою декомпресійних хірургічних втручань при обтураційних жовтяницях є забезпечення відтоку жовчі для відновлення функціонального стану печінки. При цьому можливі два режими декомпресії: спонтанна (некерована), коли відтік жовчі здійснюється необмежено по зовнішньому дренажу, чи через білідигестивний анастомоз (БДА), або керована, коли штучно створюються умови для підтримки певного залишкового тиску у жовчних протоках. У літературних джерелах недостатньо відображені закономірності динаміки тиску жовчі при різних видах дренуючих операцій. Знання цих закономірностей дозволило б прогнозувати імовірність виникнення дуодено-біліарного чи ентеробіліарного рефлюксу. Через методологічну складність вимірювання біліарного тиску у хворих, яким проведено внутрішнє дронування жовчних проток важко оцінити ступінь впливу біліарної декомпресії на функціональний стан печінки.

Ми порівняли динаміку біліарної гіпертензії у післяопераційному періоді у хворих на холедохолітіаз з зовнішнім дронуванням холедоха (ЗДХ) після холедохолітотомії (28) і після подвійного зовнішньо-внутрішнього дронування жовчних проток. Подвійне дронування жовчних проток таким хворим проводили за клінічними показами, зокрема у випадках, коли ендоскопічна літоекстракція була невдалою, тому ЕРПТ була доповнена ЗДХ після лапаротомної холедохолітоекстракції (18 хворих), або тоді, коли зовнішній дренаж служив каркасом для білідигестивного анастомозу (8 хворих). У таких випадках зовнішній дренаж для декомпресії не використовували, і була можливість використати його для манометрії. Визначали базальний тиск (табл. 3.7) і тиск проходження (табл. 3.8).

**Базальний біліарний тиск (кПа) після різних видів  
декомпресійних втручань**

Група	Тиск в кінці операції	1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	4-та доба	8-10 доба
1	0,48±0,09	0,63±0,05	0,86±0,10	0,7±0,06	0,56±0,08	0,25±0,11
2	0,94±0,12	0,89±0,10	1,01±0,08	1,1±0,08	1,16±0,10	1,2±0,09
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,001

Примітки:

1 група (n=28) – хворі з зовнішнім дрениванням;

2 група (n=26) – хворі з внутрішнім дрениванням.

Як видно з приведеної таблиці при ЗДХ базальний біліарний тиск в цілому характеризується нижчим рівнем, ніж при внутрішньому дрениванні. У післяопераційному періоді утримується біліарна гіпотензія. Оскільки дреновані дренажем достатньо великого діаметру жовчні шляхи являють собою відкриту гідродинамічну систему, базальний тиск підтримується лише екскреторною діяльністю печінки і практично не залежить від еластичності, прохідності та скоротливої здатності самих жовчних проток. Тому більш інформативним у діагностичному відношенні є визначення тиску проходження. При внутрішньому дрениванні жовчних проток утримуються ближчі до норми показники базального тиску і протягом 10 днів після операції відмічається деяке підвищення даного показника, що імовірно вказує на активізацію моторики жовчних проток і кишечника.

**Тиск проходження (кПа) після різних видів декомпресійних  
втручань**

Група	Тиск в кінці операції	1-ша доба	2-га доба	3-тя доба	4-та доба	8-10 доба
1	1,30±0,26	1,59±0,05	1,84±0,16	1,68±0,06	1,93±0,05	1,91±0,21
2	1,04±0,10	0,99±0,10	1,10±0,08	1,35±0,08	1,18±0,10	1,20±0,10
p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки:

1 група (n=28) – хворі з зовнішнім дрениванням;

2 група (n=26) – хворі з внутрішнім дрениванням.

Динаміка тиску проходження суттєво відрізняється у залежності від виду дренивання жовчних проток. Як папілотомія, так і білідигестивний анастомоз ведуть до суттєвого зниження тиску проходження вже у кінці операції. Незначне зростання тиску в даній групі хворих у післяопераційному періоді можливо пов'язане з набряком тканин та спазмом сфінктера Одді. У групі хворих з інтактним сфінктерним апаратом тиск проходження залишається у межах норми, хоч має тенденцію до підвищення протягом перших чотирьох днів після операції, що також імовірно пов'язане з спазмом сфінктера Одді.

Таким чином, найбільші коливання внутрішньопротокового тиску спостерігаються у хворих, яким проведено зовнішнє дренивання загальної жовчної протоки з некерованою декомпресією. Небезпека ускладнень, пов'язаних з декомпресією біліарної системи найбільша між 10-тим та 20-тим днями з часу виникнення блоку жовчовідтоку, оскільки у цей період утримується максимальна біліарна гіпертензія. У більш пізні терміни після

появи жовтяниці спрацьовують компенсаторні механізми, зокрема скидання жовчі через лімфатичну систему.

### 3.2.2 Дозована біліарна декомпресія

Оптимальна хірургічна та лікувальна тактика при обтураційних жовтяницях калькульозного та пухлинного генезу повинна враховувати механізми розвитку декомпресійного синдрому. Прагнення максимально швидко усунути біліарну гіпертензію шляхом відновлення прохідності жовчних проток, внутрішнього чи зовнішнього дренивання біліарної системи дозволяє досягти успіху лише у тих випадках, коли операційне втручання проведено на ранніх стадіях захворювання. Швидка та максимальна за об'ємом декомпресія жовчних проток у випадку довготривалої ОЖ, може призвести до посилення гепатодепресії у постдекомпресійному періоді. Одним з напрямків удосконалення хірургічної тактики ми обрали профілактику синдрому біліарної декомпресії шляхом удосконалення методики дренивання жовчних проток.

Нами проведено аналіз безпосередніх результатів лікування 159 хворих обтураційними жовтяницями різного генезу віком від 25 до 72 років. Обтураційну жовтяницю викликану холелітіазом мали 56 % обстежених хворих, пухлинної етіології - 41 %, з інших причин, зокрема – індуративного панкреатиту, стенозуючого папіліту - 3 %,.. Середня тривалість жовтяниці складала від 14 до 30 діб.

Хворим з холедохолітіазом проводили холедохолітотомію з наступним зовнішнім дрениванням холедоха за Вишневським чи за Піковським. При вклинених конкрементах та стенозуючому папіліті проводили папілосфінктеропластику з зовнішнім дрениванням холедоха за Доліотті (5 хворих). У випадках жовтяниці з причини пухлин головки підшлункової залози, чи позапечінкових жовчних проток проводили накладання холецистоентероанастомозу.

Під час операції та післяопераційного лікування 42 хворих застосовували запропонований нами комплекс заходів, спрямованих на профілактику декомпресійного синдрому. Цей комплекс включав наступні компоненти:

- запобігання різким коливанням гідростатичного тиску жовчі під час операції (виключення аспіраційних та промивних маніпуляцій та форсованого введення контрастних речовин, підтримання позитивного тиску жовчі в біліарній системі протягом операції);
- використання дозуючої дренажної системи з підтриманням постійного позитивного тиску (рис. 3.6).

Метод дозованого біліарного дренивання, запропонована нами і захищена патентом, полягає у формуванні згину з трубки, якою дреновано холедох, на висоті 15-20 см над рівнем правого підребр'я, та створенням дренажного отвору у найвищій точці трубки для уникнення сифонного ефекту. Таким чином, дренаж функціонує тільки при перевищенні біліарного тиску над заданим рівнем 150-200 мм вод ст. (~1,5-2,0 кПа). Даний спосіб дозування біліарної декомпресії відрізняється простотою, доступністю та зручністю використання. На відміну від подібних пристосувань інших авторів [53], він не потребує ніякого спеціального обладнання і може бути використаний у будь-якому хірургічному відділенні.

Дозоване біліарне дренивання застосовували протягом перших трох днів після операції. Після третього дня дренаж холедоха перекидали з метою уникнення втрати жовчі та відновлення її пасажу у кишечник. На 7-8 день після операції після контрольної фістулохолангіографії дренажну трубку з холедоха видаляли. Ще через два дні видаляли гумову смужку-випускник, яку завжди виводили з підпечінкового простору разом з дренажем холедоха через одну контрапертуру у правому підребр'ї.

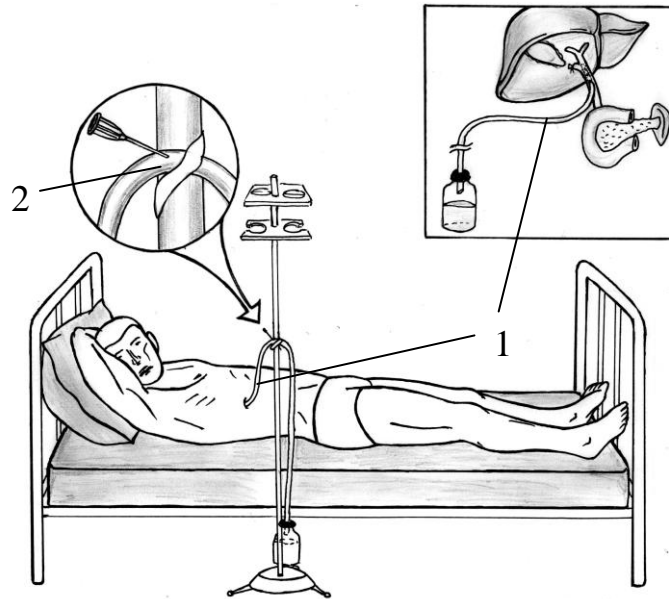


Рис. 3.6. Схема дренажної системи для дозованого дренування жовчних проток

- 1 – дренажна трубка у загальній жовчній протоці;
- 2 – дозатор тиску у вигляді згину трубки на заданій висоті.

Контрольну групу склали 117 хворих, яким проведено стандартні операції зовнішнього недозованого дренування жовчних проток. Групи порівняння рандомізували за ступенем печінкової недостатності. По 50 % хворих кожної групи мали клінічні прояви печінкової недостатності (ПН) I ступеня, інша половина кожної групи виявляла ПН II ступеня. Протягом 10 днів після операції досліджували динаміку цитолітичного синдрому та синдрому печінково-клітинної недостатності в залежності від виду та методики дренування біліарної системи. Вивчали клінічні прояви печінкової енцефалопатії, печінково-ниркової недостатності, показники білково-синтетичної функції печінки, активність мезенхімально-запальної реакції, та цитолітичного синдрому, зокрема амінотрансферазну активність за Л.Л.Громашевською (1997) [303] з визначенням коефіцієнта Де-Рітіса. Отримані результати (табл. 3.9) свідчать, що методика дозованого дренування жовчних проток, незважаючи на штучно знижений до 0,2 – 1

кПа градієнт різниці тиску, не супроводжується зниженням швидкості усунення холестатичного синдрому.

Таблиця 3.9

**Порівняльна динаміка дисметаболических розладів у  
післяопераційному періоді**

Показник	Дозована декомпресія	Спонтанна декомпресія
Градієнт різниці тиску $\Delta P$ (кПа)	0,6±0,4	1,5±0,5
Середня швидкість зниження білірубінемії (мкмоль/л за добу)	9,41 ± 0,24	9,51 ± 0,48
Середня швидкість зниження лужної фосфатази (ммоль/(год л) за добу)	0,38 ± 0,04	0,41 ± 0,08
Зниження коефіцієнта Де-Рітиса (од/добу)	0,12 ± 0,008	0,07 ± 0,015
Термін нормалізації протромбінового часу (діб після операції)	5,3 ± 1,1	7,5 ± 1,2
Середній приріст альбуміну сироватки крові (г/л за добу)	2,2 ± 0,4	1,6 ± 0,9
Середній приріст добового кліренсу креатиніну (мкмоль/кг за добу)	16,4 ± 0,51	13,7 ± 1,49

Примітка. Всі відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ).

Водночас цитолітичний синдром, який при застосуванні сучасних методик визначення трансаміназної активності верифікується у всіх хворих з обтураційною жовтяницею, у післяопераційному періоді має достовірно швидші темпи нормалізації при застосуванні заходів профілактики декомпресійного синдрому. Відновлення білково-синтетичної функції печінки також відбувається з кращою динамікою ніж у контрольній групі,

що можна розцінювати як показник покращення метаболічної активності гепатоцитів. Відмічено покращення добової екскреції креатиніну.

Таким чином, дозоване низькоградієнтне дренування жовчних проток достовірно прискорює швидкість нормалізації дисметаболических розладів при ОЖ, ускладненій печінково-клітинною недостатністю.

### 3.2.3 Розробка методу та клінічне застосування динамічної біліарної манометрії

Враховуючи незначну діагностичну інформативність дискретних методів біліарної манометрії отриману у процесі дослідження, виникла необхідність створення способу манометрії, який міг би поєднати простоту виконання дослідження з можливістю моніторингу манометричних характеристик у режимі реального часу. З цією метою у один спільний контур з біліарною системою об'єднали тензіометричний датчик багатоканального вимірювача тиску „Ритм” АМБК.467859.003 виробництва ВАТ „Сатурн” (м.Київ) та автоінжектор для внутрішньовенних інфузій Injectomat sp-PS. Стандартизована рівномірна інфузія ізотонічного розчину хлориду натрію у біліарну систему дозволяє отримати графічну характеристику тиску у біліарній системі, яка характеризує, як ступінь біліарної обструкції, так і пружно-еластичні властивості жовчних проток та їх моторну активність.

З метою розробки методу динамічної біліарної манометрії (ДБМ) та інтерпретації його результатів, створено експериментальну фізичну модель жовчної системи та проведено порівняння графічних характеристик стендової моделі з реальними манометричними кривими, отриманими під час клінічного дослідження у хворих з відомими клінічними синдромами.

На другому - клінічному етапі були досліджені гідродинамічні характеристики стану біліарної системи хворих, які перенесли різні



хірургічні операції, що супроводжувалися зовнішнім дренаванням холедоха.

У якості стендових моделей біліарної системи використовували інфузійний скляний флакон об'ємом 200 мл (модель 1), дистальний балон зонда Блекмора (модель 2), плевральний дренаж Бюлау (модель 3), балончик катетера Фолея (модель 4). Манометричні криві реєстрували за допомогою комп'ютерного контролера багатоканального вимірювача тиску „Ритм”. Використовували режим реєстрації кривих у автоматичному масштабуванні з частотою запитів приладу 1 Гц.

Перший варіант моделі – замкнутий нееластичний резервуар був створений шляхом включення у систему інфузійного флакона об'ємом 200 мл на 2/3 заповненого ізотонічним розчином хлориду натрію. Отримана крива динаміки тиску мала вигляд прямої (рис. 3.7)

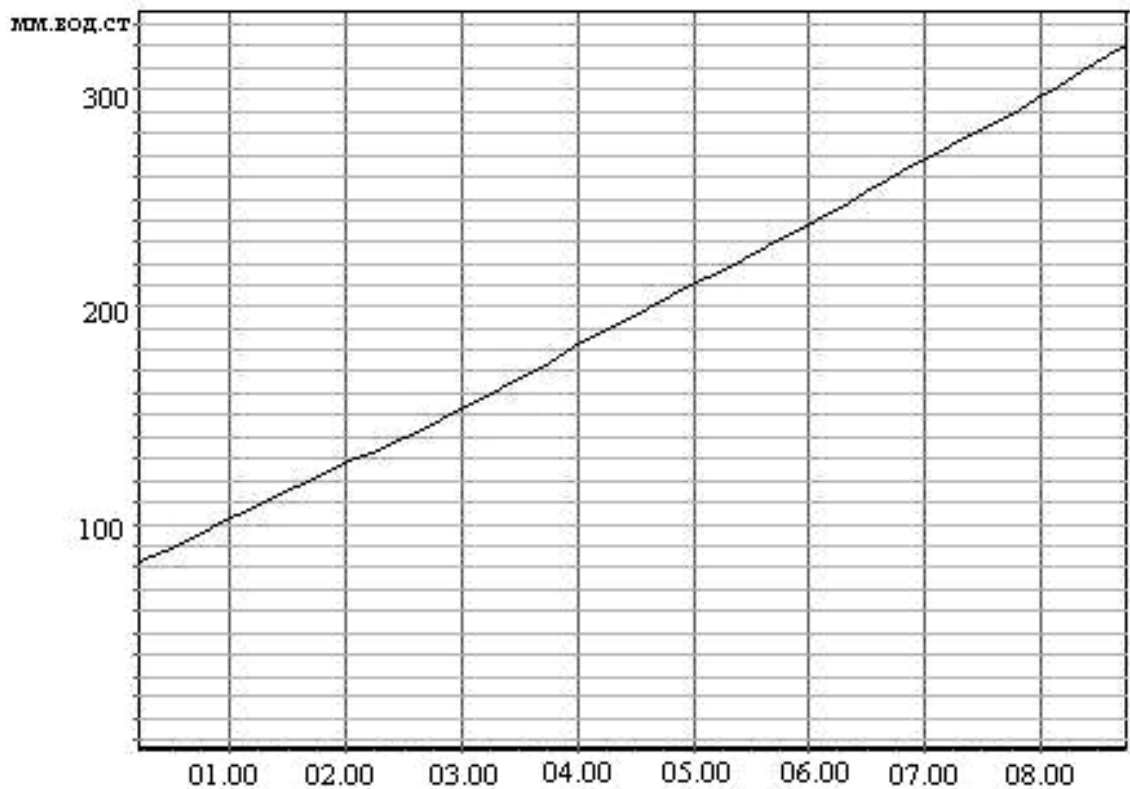


Рис. 3.7. Експериментальна крива тиску у замкнутому нееластичному резервуарі (модель 1)

Клінічним відповідником даної моделі, на нашу думку, може бути непрохідність жовчних проток одночасно з вираженою ригідністю стінок жовчних проток внаслідок склерозу чи запальної інфільтрації. Тобто, при отриманні у клінічних умовах подібного типу кривої можлива конкретна діагностична інтерпретація.

Слід припустити, що реальні фізичні властивості біліарної системи мають певні пружно-еластичні характеристики, які імовірно протидіють швидкому зростанню тиску під час манометричного дослідження. Стендова модель еластичної замкнутої системи являла собою латексний резервуар, об'ємом 100 мл (дистальний балончик зонду Блекмора). Отримана крива динаміки тиску у еластичній замкнутій системі мала форму параболи (рис. 3.8).

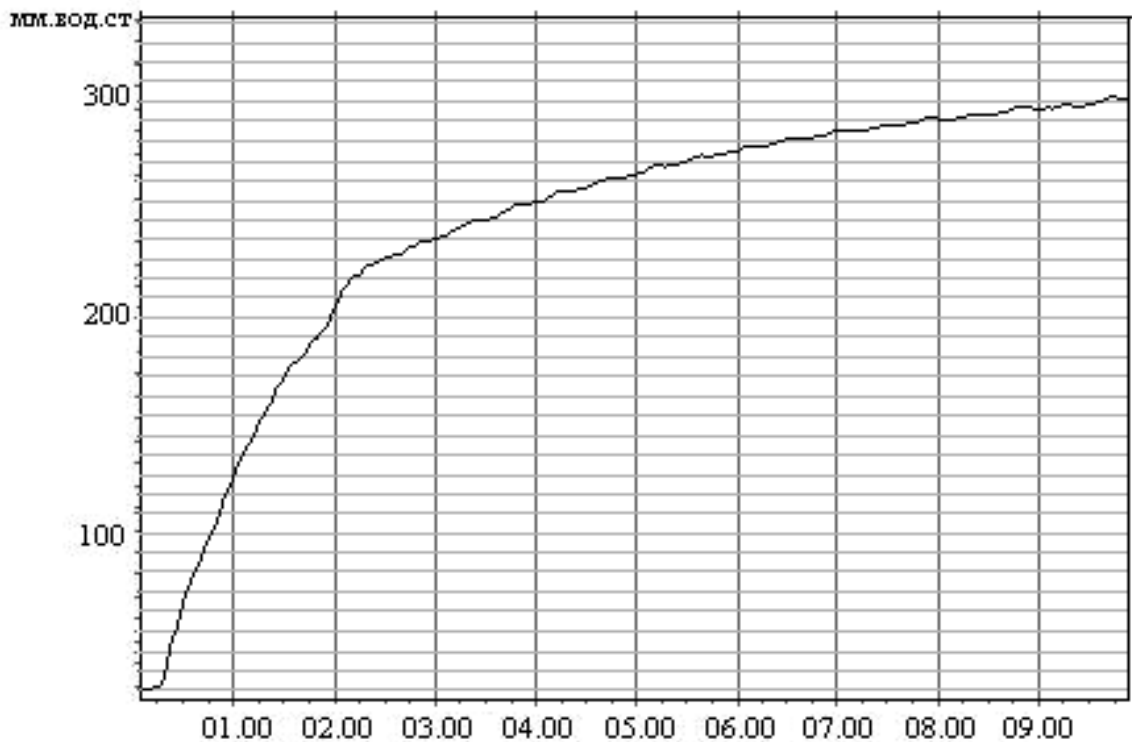


Рис. 3.8. Експериментальна крива тиску у стендовій моделі еластичного замкнутого резервуару (модель 2)

У даному варіанті форма кривої, особливо її „випуклість” залежить від еластичності резервуару, тому показник  $S$  (площа „відхилення” від уявної прямої) може бути використаний, як міра еластичності (рис. 3.9).

Клінічним аналогом даної моделі можна вважати непрохідність жовчних проток.

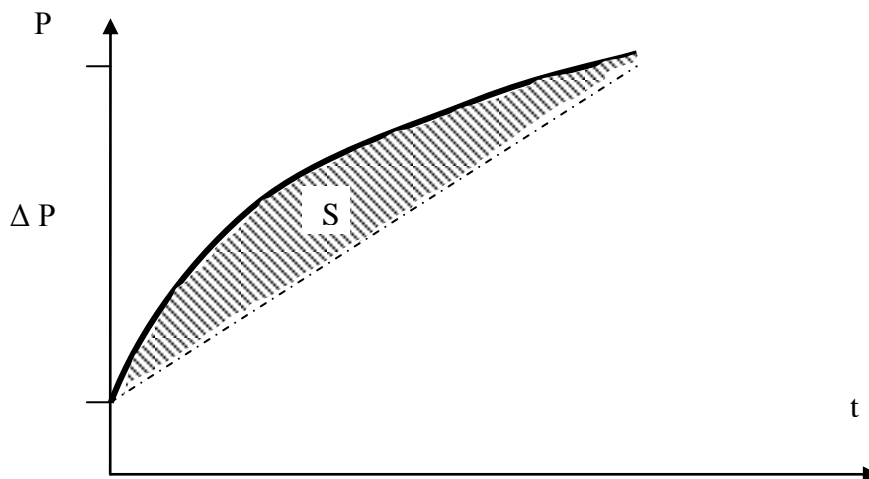


Рис. 3.9. Схема динаміки тиску у еластичній закритій системі

Графік залежності тиску від об’єму введеної рідини при незамкнутій нееластичній системі імовірно буде мати вигляд прямої з мінімальним приростом тиску  $\Delta P$  (рис.3.10).

У даному варіанті системи величина приросту тиску ( $\Delta P$ ) очевидно буде залежати від ступеня „відкритості” системи.



Рис. 3.10. Крива тиску у нееластичній незамкнутій системі

Експериментальна модель незамкнутого еластичного резервуару отримана при включенні у систему гумового балончика з точковим проколом (дренажної системи для дренування плевральної порожнини за Бюлау). При динамічній манометрії отримана крива параболічної форми з низькою амплітудою (рис. 3.11).

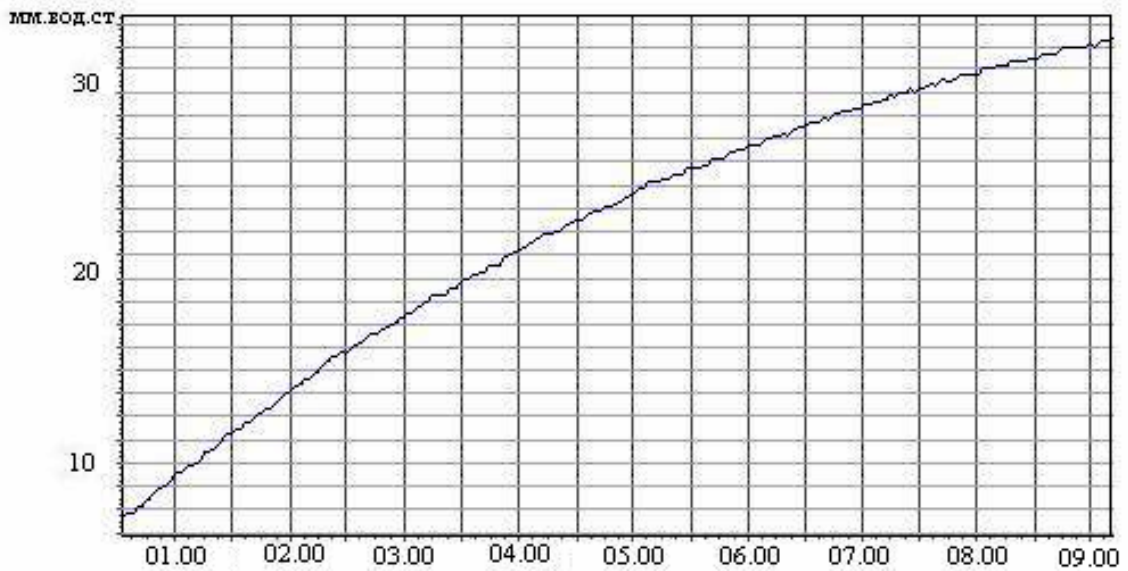


Рис. 3.11. Експериментальна крива динаміки тиску у еластичному відкритому резервуарі

Значно ускладнюється моделювання при постановці завдання наблизити характер кривої динаміки тиску до реальної ситуації рефлекторного відкриття сфінктера Одді. У такому випадку слід очікувати ступінчастого переходу замкнутої системи у незамкнуту з відповідною зміною характеру кривої при досягненні певного тиску  $P_{\max}$  (тиску „вигнання”). Емпірично побудована крива може бути представлена як комбінація двох попередніх (рис. 3.12).

У клінічних умовах слід очікувати залежності  $P_{\max}$  від величини тонуусу сфінктера дуоденального сосочка.

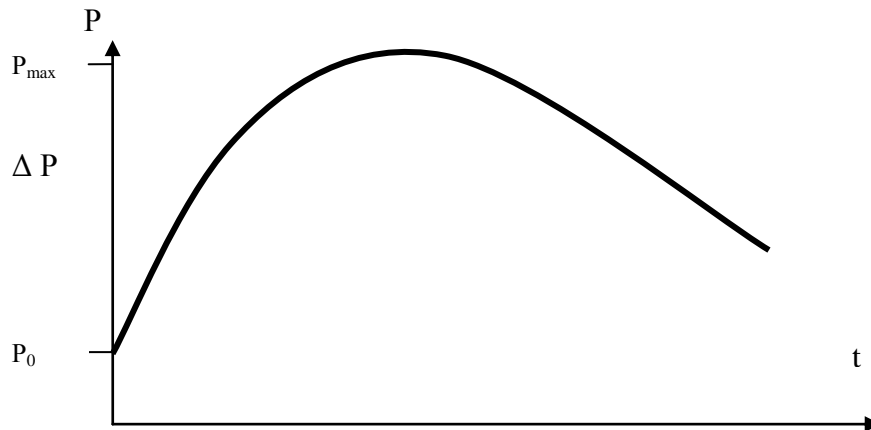


Рис. 3.12. Еластична замкнута система з переходом у еластичну незамкнуту (прогноз кривої динаміки тиску при відкритті сфінктера Одді)

Стендова модель „еластичної системи з програмованим відкриттям” була отримана при включенні у систему гумового резервуару з обмеженою еластичністю і швидким критичним перерозтягненням (гумовий балончик катетера Фоллея). Отримана крива, близької до передбаченої форми (рис. 3.13).

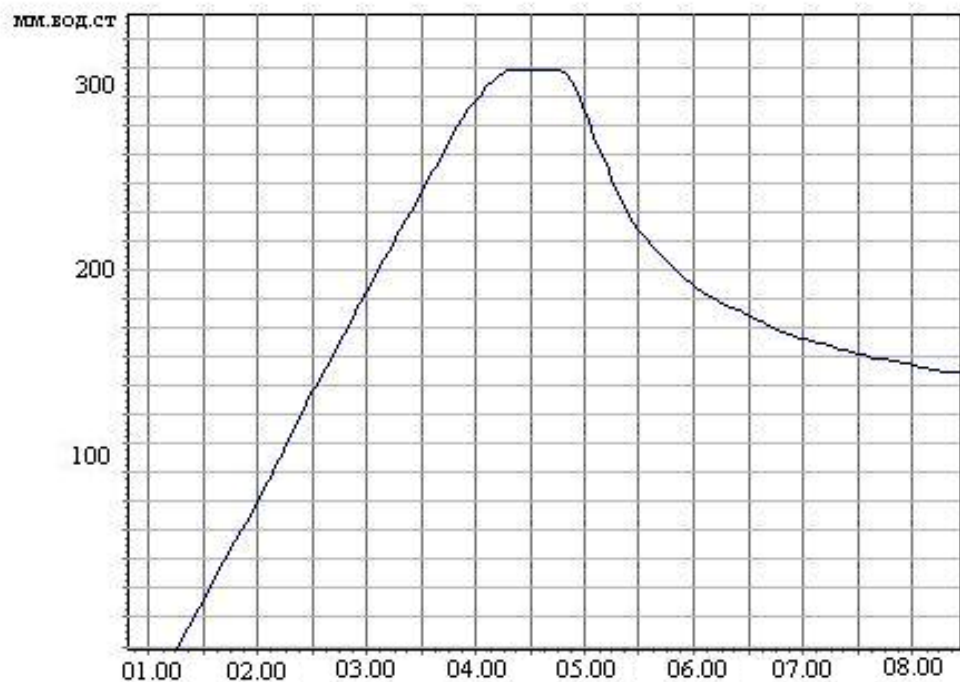


Рис. 3.13. Експериментальна крива динаміки тиску у моделі 4

Таким чином, форма кривої динаміки тиску та визначені за допомогою графічного аналізу показники амплітуди, максимуму та площі відхилення можуть досить точно характеризувати еластичність системи, ступінь її сполучення з середовищем та час „відкриття”. Такий аналіз має переваги перед традиційною статичною та перфузійною манометрією, оскільки дозволяє охарактеризувати ряд функціональних та фізичних властивостей біліарної системи.

Розроблений нами метод динамічної біліарної манометрії застосований у клінічних умовах 68 хворим на холедохолітіаз у трьох варіантах доступу: 1) ендоскопічним транспапілярним (8); 2) інтраопераційним пункційним шляхом (12); 3) черезфісткульним шляхом у післяопераційному періоді при наявності дренажної трубки у холедоку (48). Обстежені хворі – 14 чоловіків і 54 жінки знаходилися на лікуванні з приводу ОЖ калькульозного генезу. Манометрію проводили як у доопераційному періоді, так і під час лапаротомії, чи після операції.

Методика ДБМ була відпрацьована під час стендового експерименту. Дослідження проводили за допомогою багатоканального вимірювача тиску „Ритм” АМБК.467859.003 виробництва ВАТ „Сатурн” (м.Київ). Інфузія ізотонічного розчину хлориду натрію у жовчні шляхи проводилася автоінжектором з швидкістю 100 мл/год. Запис кривої тиску проводили у режимі автотмасштабування з частотою запитів 1 Гц протягом 3-5 хв.

Розшифровку даних манометрії проводили, враховуючи характерні типи кривих, отриманих на етапі фізичного стендового експерименту. Форма кривих, отриманих у клінічних умовах дещо відрізнялася від „стендових” кривих наявністю різночастотних коливань, які співпадали з дихальними екскурсіями, серцевими скороченнями, перистальтичними хвилями кишечника та сфінктера Одді. Однак шляхом графічної інтерполяції не важко було виділити спільні особливості з кривими фізичних моделей. На першому етапі інтерпретації отриманих кривих

оцінювали характер інтерполюючої кривої відносно горизонтальної осі. Визначали три характерних варіанти розміщення кривої.

Змінний тип кривої зустрічали найчастіше – у 64 % досліджень (рис. 3.14). Максимум кривої вказував на тиск відкриття сфінктера Одді. При наявності випуклої форми анакротичної частини кривої визначали площу обмежену інтерполюючою кривою та прямою між точками мінімального (P1) і максимального (P2) тиску. Величину площі, обмеженої графіком вважали показником еластичності жовчних проток. Як впливає з алгоритму розшифровки, еластичність жовчних проток може бути оцінена лише у хворих з нормальною прохідністю жовчних проток, оскільки зміна форми кривої при стенозі ВДС, його обструкції чи недостатності не дозволяє правильно оцінити вказані характеристики.

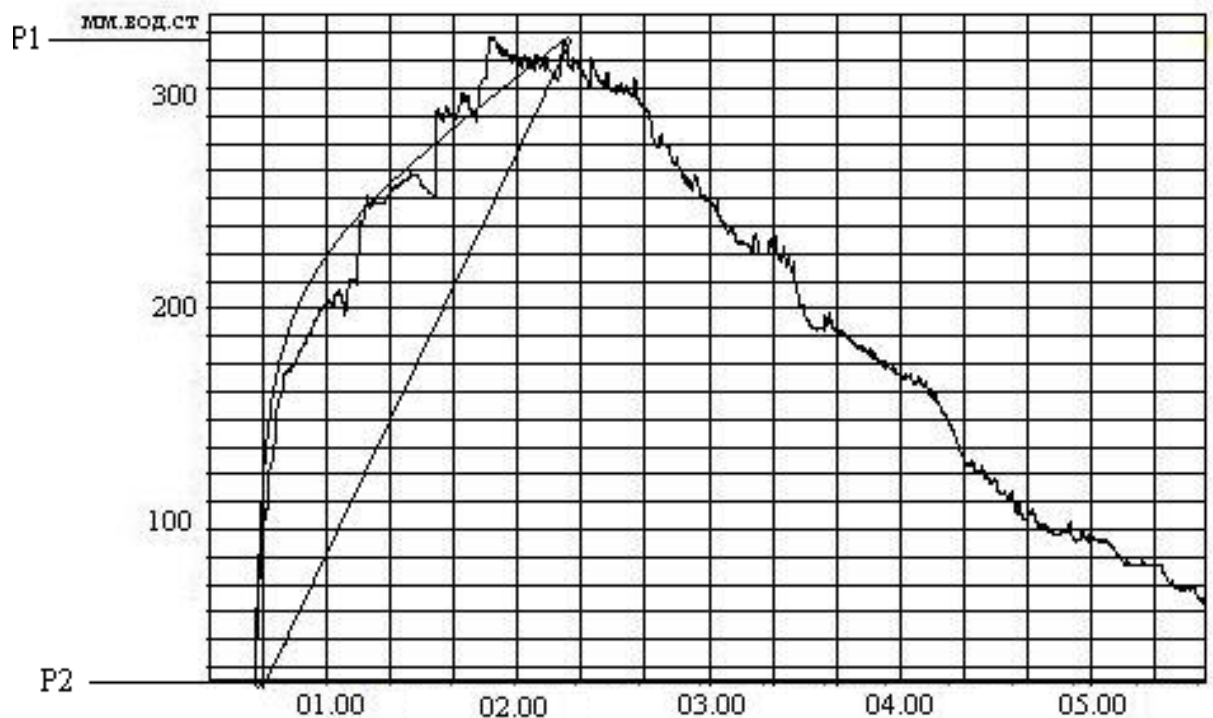


Рис. 3.14. Змінний тип кривої тиску жовчі

Наростаючий тип (рис. 3.15) кривої отримали у 8 % обстежених. Максимум кривої співпадав з появою при дослідженні скарг хворих на біль

та дискомфорт у правому підребер'ї приблизно на 3-5 хв обстеження. Такий характер кривої вважали ознакою „замкнутої” системи, тобто недостатнього скиду жовчі у дванадцятипалу кишку внаслідок стенозу, спазму чи обтурації дистального відділу холедоха.

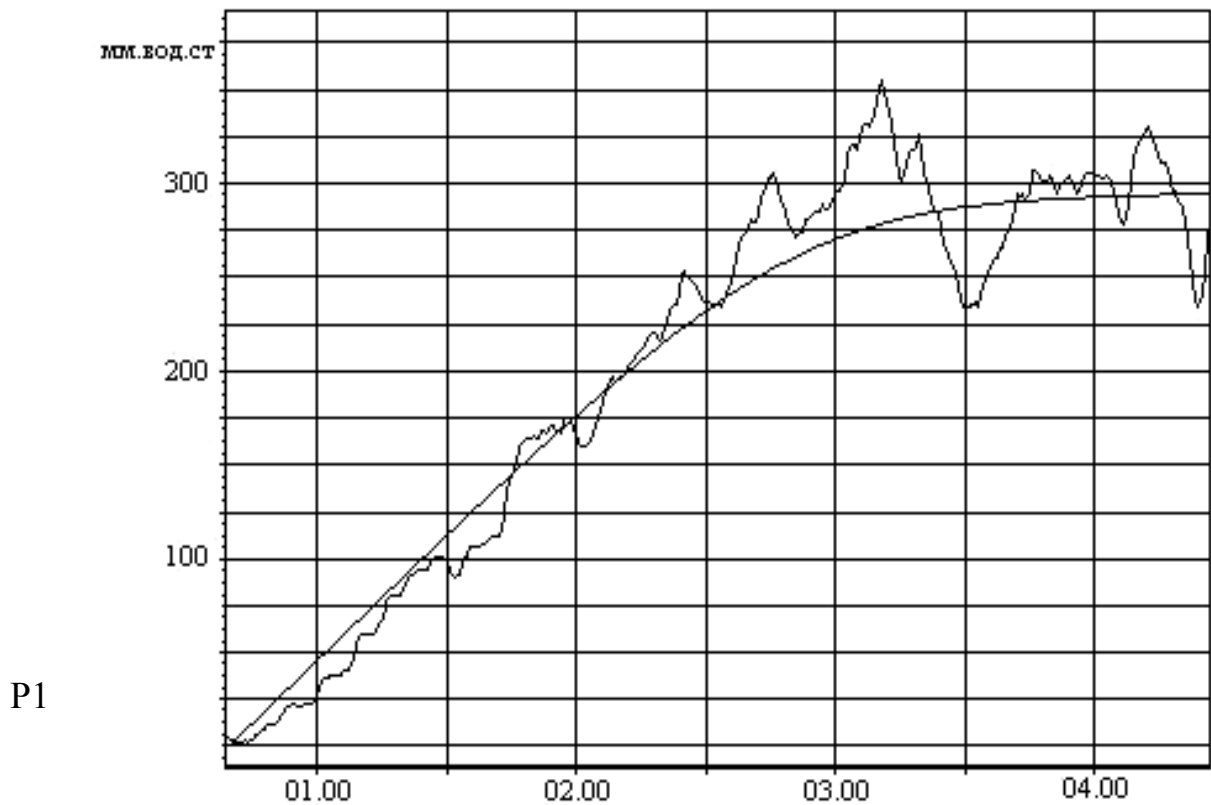


Рис. 3.15. Наростаючий тип кривої тиску жовчі

Горизонтальний тип кривої спостерігали у 28 % хворих. Більшість з них перенесли папілосфінктеротомію або накладання білідигестивних анастомозів. Така форма кривої свідчила про відкритий характер біліарної системи і неможливість при даному темпі інфузії створити біліарну нормотонію (рис. 3.16).





Рис. 3.16. Горизонтальний тип кривої тиску жовчі

Моторна активність СО за нашими спостереженнями та за літературними даними [9] відображається на кривій у вигляді низькоамплітудних флуктуацій з частотою 20-70/хв. Кількість таких флуктуацій на протязі 5 хв оцінювалась напівкількісно. До 20/хв – (+), від 20 – до 50/хв – (++) , від 50 – до 70/хв – (+++).

Інтерпретацію результатів ДБМ проводили за таким алгоритмом:

- тип кривої: наростаючий – вказує на наявність перешкоди для відтоку жовчі; змінний від наростання до спадання – вказує на функціональний характер порушення жовчовідтоку (гіпертонус або спазм СО); платоподібний тип кривої – характеризує тривалий спазм внаслідок подразнення СО; горизонтальний тип – недостатність СО, або стан після папілотомії.

- ступінь випуклості кривої свідчить про еластично-пружні характеристики стінок жовчних проток; випрямлений характер вказує на наявність ригідності стінок жовчних проток внаслідок запальної

інфільтрації (холангіту) або склеротичних змін. Приклади інтерпретації клінічного обстеження приведено у табл. 3.10.

Таблиця 3.10

### Результати динамічної біліарної манометрії

<b>Хворий, № КСХ</b>	<b>Форма манометричної кривої</b>	<b>Кількість флюктуацій кривої</b>	<b>Клінічні синдроми</b>
См.,13744	випукла наростаюча	35/хв	обструктивний
Бо.,13677	випукла, платоподібна	38/хв	стеноз холедоха
Б.,13458	низькоамплітудна, горизонтальна	20/хв	гіпокінезія СО недостатність СО
Х.,16295	випукла, змінна	42/хв	норма
М.,16716	пряма, наростаюча	45/хв	стеноз холедоха ригідність ЖШ
Р.,18057	випукла, змінна	12/хв	гіпокінезія СО, нормальна прохідність та еластичність ЖШ
Т.,23523	випукла, платоподібна	64/хв	гіперкінезія СО, стеноз холедоха
С.,23704	випукла, змінна	70\хв	гіперкінезія СО
Г.,11816	змінна, випрямлена	68/хв	гіперкінезія СО, ригідність ЖШ

Для ілюстрації приводимо виписки з карт стаціонарних хворих. Хвора Ш., 1931 року народження, карта стаціонарного хворого № 337652, поступила у хірургічне відділення обласної клінічної лікарні 10.02.03 р. зі

скаргами на біль приступоподібного характеру у правому підребір'ї. За рік до поступлення перенесла лапароскопічну холецистектомію з приводу хронічного калькульозного холециститу. За даними УЗД біліарного тракту виявлено поширення загальної жовчної протоки до 9 мм. Білірубін та трансамінази сироватки крові у межах норми. При проведенні ендоскопічної ретроградної холангіографії виявлено повну прохідність жовчних проток, біліарний тиск базальний – 1,57 кПа, тиск проходження – 2,16 кПа, що не виходить за межі норми. Проведено динамічну біліарну манометрію ендоскопічним доступом. За отриманими даними у хворої виявлено ригідність жовчних проток, задовільну прохідність ВДС при наявності гіперкінетичної дискінезії СО. Проводилося комплексне консервативне лікування в умовах гастроентерологічного відділення. Хвора виписана з покращенням.

Хворий С., 1947 року народження, карта стаціонарного хворого №436754, поступив у хірургічне відділення обласної клінічної лікарні 21.02.03 р. з явищами обтураційної жовтяниці з приводу гострого калькульозного холециститу ускладненого холедохолітазом. Проведена лапаротомія, холецистектомія, екстракція конкремента, зовнішнє дренажування холедоха за Піковським-Холстедом. На 8 день після операції при контрольній фістулохолангіографії контраст потрапляє у дванадцятипалу кишку, але при перетисканні дренажної трубки виникає біль у правому підребер'ї. За УЗД вміст у холедоку відсутній. Проведена динамічна біліарна манометрія черезфістульним доступом. За даними розшифровки кривої спостерігається стеноз ВДС та явища ригідності жовчних проток. Проведена ендоскопічна ретроградна папілотомія. Дренаж з холедоха видалено на 10 день. Хворий виписаний у задовільному стані.

Таким чином, динамічна біліарна манометрія дозволяє оцінити функціональний стан та патологічні зміни позапечінкових жовчних проток. За окремими характеристиками, зокрема, можливістю оцінки пружно-еластичних властивостей жовчних проток та моторної активності СО,

динамічна біліарна манометрія не має аналогів серед відомих методів обстеження біліарної системи. У комплексі з ультразвуковим дослідженням і холангіографією, динамічна біліарна манометрія дозволяє значно покращити якість діагностики патології жовчних проток.

Результати, які представлені у даному підрозділі дослідження опубліковані у трьох статтях у фахових журналах [361, 362, 379].

## РОЗДІЛ 4

# ВПЛИВ ХІРУРГІЧНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ПРИ ОБТУРАЦІЙНИХ ЖОВТЯНИЦЯХ НА СИСТЕМНІ ТА ПЕЧІНКОВІ ДИСФУНКЦІЇ

### 4.1 Синдром системної запальної відповіді при обтураційних жовтяницях

Синдром системної запальної відповіді є комплексом біохімічних, цитологічних та патофізіологічних змін, що виникають в організмі під впливом проникнення у внутрішнє середовище ліпополісахаридних сполук - маркерів мікробної інвазії [168]. Обтураційна жовтяниця калькульозного та пухлинного генезу не належить до інфекційних захворювань, однак контамінація мікрофлори патогенетично пов'язана з виникненням обтураційної жовтяниці, а також з факторами хірургічної агресії. Інфікування жовчних проток часто пов'язане з міграцією інфікованих конкрементів з жовчного міхура у загальну жовчну протоку. Застій жовчі та травматизація епітелію жовчних проток сприяє виникненню гострого холангіту.

Патогенетичне значення має бактеріальна транслокація флори кишечника при тривалих обтураційних жовтяницях різного походження. Дане явище пов'язують з кишечним дисбактеріозом під впливом ахолії, порушенням бар'єрної функції стінки кишки, порушенням антибактеріальної активності крові порталного русла та недостатністю ретикуло-ендотеліальної системи печінки [169].

Хірургічне втручання, яке, як правило, спрямоване на декомпресію біліарної системи також створює потенційну можливість інфікування біліарної системи за рахунок хірургічної травми та ентеробіліарного рефлюксу внаслідок накладання білідигестивних анастомозів [170].

Ми дослідили активність прозапальних цитокінів IL-1 та TNF- $\alpha$  у периферичній крові в залежності від виду та тривалості обтураційної жовтяниці, а також способу хірургічної декомпресії.

В даній частині дослідження обстежено 52 хворих з обтураційною жовтяницею внаслідок раку головки підшлункової залози, та 48 хворих з жовтяницею калькульозного генезу. Вік обстежених хворих коливався від 36 до 78 років. Контрольну групу склали 10 хворих з хронічним калькульозним холециститом без явищ обтураційної жовтяниці. До дослідження не включали хворих з клінікою гострого холангіту та інтеркурентними інфекційними захворюваннями. Діагноз верифікували на підставі наступних досліджень: УЗД, ФГДС, загально-клінічних обстежень, визначення концентрації білірубіну та трансаміназ крові. До комплексу спеціальних обстежень включили визначення концентрації інтерлейкіну-1 (IL-1) та фактора некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ). Активність цитокінів визначали методом ELISA у периферичній крові, взятій напередодні операції та на 3-тю добу після операції.

В результаті проведених досліджень встановлено, що вміст IL-1 в сироватці крові до операції у хворих контрольної групи знаходився в діапазоні від 2,3 до 23,5 пг/мл (в середньому – (12,76 $\pm$ 6,23) пг/мл). Вміст TNF- $\alpha$  у хворих контрольної групи знаходився у діапазоні від 4,61 до 12,93 пг/мл (у середньому – (8,71 $\pm$ 4,32) пг/мл). Кореляційний аналіз не виявив достовірного зв'язку між концентрацією обидвох цитокінів у групі контролю. У післяопераційному періоді у контрольній групі відмічено достовірне зростання концентрації IL-1 (у середньому до (21,13 $\pm$ 9,5) пг/мл). Водночас концентрація TNF- $\alpha$  суттєво не змінилася (достовірність відмінності  $p > 0,5$ ).

Вивчення вмісту IL-1 у хворих з обтураційною жовтяницею показало, що у хворих з доброякісною патологією спостерігався широкий діапазон концентрації IL-1 в сироватці крові – від 21,2 до 394,1 пг/мл. Середній рівень IL-1 в сироватці крові хворих з доброякісними

захворюваннями склав  $(70,69 \pm 56,91)$  пг/мл, що в 5,5 раза вище в порівнянні з хворими без жовтяниці. У хворих з жовтяницями пухлинного генезу середній вміст ІЛ-1 у сироватці крові складав  $(96,5 \pm 37,3)$  пг/мл, що перевищує контроль у 7,5 раза.

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

Статистичний аналіз не виявив достовірної залежності між віком і статтю обстежених хворих та концентрацією досліджуваних цитокінів (табл. 4.1).

*Таблиця 4.1*

**Результати аналізу залежності концентрацій цитокінів від статі та віку обстежених хворих**

	Концентрація ІЛ-1 (пг/мл) до операції	Достовірність відмінностей	Концентрація TNF- $\alpha$ (пг/мл) до операції	Достовірність відмінностей
Чоловіки (n=38)	$63,6 \pm 12,34$	p > 0,05	$8,2 \pm 7,42$	p > 0,05
Жінки (n=62)	$76,1 \pm 18,64$		$9,1 \pm 6,84$	
Коефіцієнти кореляції з віковим розподілом	0,3	p > 0,05	0,1	p > 0,05

Для верифікації впливу неспецифічних факторів хірургічного втручання на активність цитокінів, у якості другої контрольної групи відібрали 5 хворих яким була проведена діагностична лапаротомія з приводу обтураційної жовтяниці пухлинного походження. Даним хворим не вдалося провести декомпресійні операції у зв'язку з високою

локалізацією пухлини (рак жовчних проток, рак воріт печінки).

Статистичний аналіз динаміки концентрації цитокінів під впливом експлоративної лапаротомії виявив, що зміна концентрації ІЛ-1 внаслідок даної операції має недостовірний характер. Концентрація TNF- $\alpha$  під впливом лапаротомії характеризується незначним, але достовірним зростанням (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Вплив діагностичної лапаротомії на концентрацію цитокінів у периферичній крові**

	ІЛ-1 (пг/мл) до операції	ІЛ-1 (пг/мл) після операції	TNF- $\alpha$ (пг/мл) до операції	TNF- $\alpha$ (пг/мл) після операції
M $\pm$ m	89,4 $\pm$ 54,13	112,2 $\pm$ 76,51	12,5 $\pm$ 9,42	22.4 $\pm$ 7,61
p	> 0,05		< 0,05	

Проведено вивчення залежності рівня цитокінів від етіології жовтяниці. Для цього обстежених хворих згрупували за етіологічною ознакою: хворі з обтураційною жовтяницею пухлинного та калькульозного генезу. Якщо у хворих з пухлинними захворюваннями тривалість жовтяниці складала у середньому (12,4  $\pm$  5,8) дня, то у хворих на жовчнокам'яну хворобу – (4,13  $\pm$  2,62) дня. Така закономірність зумовлена особливостями клінічного перебігу жовтяниць різної етіології. Менша інтенсивність больового синдрому при пухлинних жовтяницях веде до пізнішого звертання хворих за медичною допомогою. Внаслідок цього затруднюється диференційований аналіз залежності концентрації цитокінів від етіологічного фактора та від тривалості жовтяниці. З метою рандомізації ми виділили дві групи по 10 хворих з кожної етіологічної групи з мінімальною різницею у тривалості жовтяниці (табл. 4.3).

Аналіз показав, що концентрація прозапальних цитокінів периферичної крові суттєво не відрізняється у групах хворих з жовтяницею



різної етіології. Деяке перевищення активності цитокінів у групі хворих з жовтяницями калькульозного генезу не є статистично достовірним.

Таблиця 4.3

**Аналіз залежності концентрації цитокінів від етіологічного походження обтураційної жовтяниці у групах хворих з однаковою тривалістю жовтяниці**

	Середня тривалість жовтяниці (дні)	Концентрація ІЛ-1 (пг/мл) до операції	p	Концентрація TNF- $\alpha$ (пг/мл) до операції	p
Жовтяниці пухлинного генезу (n=10)	8,13 $\pm$ 2,12	84,3 $\pm$ 12,34	>0,05	9,3 $\pm$ 6,8	> 0,05
Жовтяниці калькульозного генезу (n=10)	7,21 $\pm$ 3,24	75,6 $\pm$ 8,24		7,9 $\pm$ 5,4	

Нами проведено порівняльний аналіз кореляції між рівнем ІЛ-1, TNF- $\alpha$  з одного боку і тривалістю жовтяниці та білірубінемією з іншого. Встановлено, що між рівнем білірубіну сироватки крові і рівнем ІЛ-1 в сироватці периферичної крові немає суттєвого кореляційного зв'язку, однак рівень кореляції між TNF- $\alpha$ , тривалістю та інтенсивністю жовтяниці у групі хворих з жовтяницею, яка триває більше тижня наближається до лінійної залежності (табл. 4.4). Оскільки відоме значення TNF- $\alpha$  як медіатора поліорганних дисфункцій, слід думати, що саме при тривалих ОЖ здійснюється активізація даного регуляторного цитокіна, що може викликати поліорганну недостатність.

Таблиця 4.4

**Кореляційний зв'язок між показниками концентрації цитокінів і тривалістю та інтенсивністю жовтяниці**

Кореляція між:	Тривалістю жовтяниці	Білірубіном крові
IL-1	0,34 (немає лінійного зв'язку)	0,42 (немає лінійного зв'язку)
TNF- $\alpha$	0,76 (слабкий лінійний зв'язок)	0,82 (сильний лінійний зв'язок)

У 10 хворих на обтураційну жовтяницю з критичною тривалістю жовтяниці до операції (понад 2 тижні) досліджували динаміку цитокінів периферичної крові у післяопераційному періоді. Для цього забір крові проводили напередодні операції та через кожен добу після неї. Концентрація кожного з цитокінів мала власну тенденцію до зміни (табл.4.5).

Таблиця 4.5

**Динаміка концентрації прозапальних цитокінів (пг/мл) у післяопераційному періоді**

	Дні після операції					
	-1	1	3	5	7	9
IL-1	80,5 $\pm$ 0,7	98,7 $\pm$ 0,4	84,7 $\pm$ 0,3	78,3 $\pm$ 0,3	54,8 $\pm$ 0,6	64,6 $\pm$ 0,9
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
TNF-a	9,1 $\pm$ 0,2	13,4 $\pm$ 0,8	18,4 $\pm$ 0,6	22,5 $\pm$ 0,8	38,3 $\pm$ 0,3	44,3 $\pm$ 0,7
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Особливо помітну тенденцію до зростання мав TNF- $\alpha$ , тоді, як IL-1 характеризувався різнонаправленими коливаннями, яким важко дати однозначну інтерпретацію.

Для вивчення залежності концентрації цитокінів від виду дренивання жовчних проток, серед обстежених хворих виділили дві групи: група з збереженою автономністю біліарної системи (areflux) і група з штучним біліодигестивним сполученням (reflux). До першої групи увійшли 32 хворих. Серед них частині проведено зовнішнє дренивання холедоха після відновлення його прохідності (23 хворих), зовнішнє пожиттєве дренивання жовчних проток, як паліативна операція, при неоперабельному раку жовчних проток (9 хворих). Другу групу склали 44 хворі, зокрема – 12 осіб, яким проведено холецистоентеростомію, 18 хворих після холедоходуоденостомії, 8 хворих після ендоскопічної папілотомії і 6 хворих після трансдуоденальної папілосфінктеропластики. Аналіз показав, що у групі хворих з збереженою автономністю біліарного тракту спостерігається достовірно нижчий рівень концентрації ІЛ-1. Водночас концентрація TNF- $\alpha$  у обох групах хворих суттєво не відрізняється (рис. 4.1).

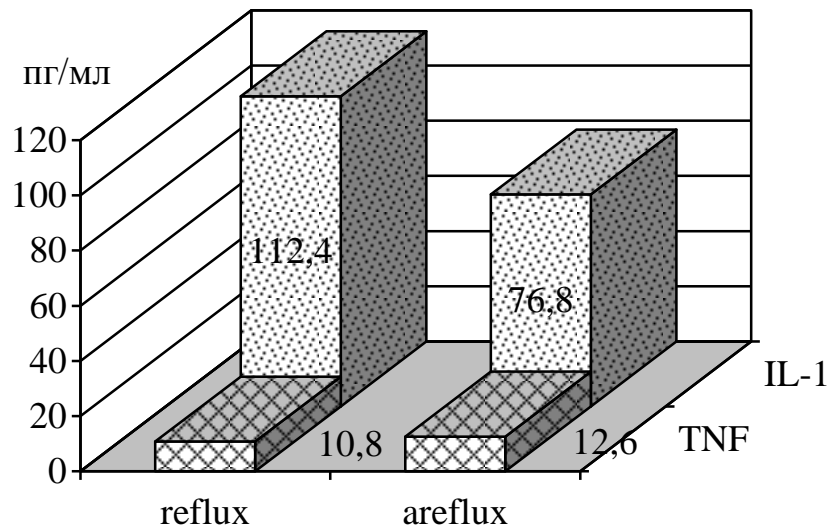


Рис. 4.1. Концентрація цитокінів в залежності від методу дренивання жовчних проток

Таким чином, проведене дослідження підтверджує наявність активації системної запальної відповіді у хворих з обтураційною жовтяницею. Інтенсивність реакції ретикулоендотеліальної системи залежить від вираженості та тривалості обтураційної жовтяниці. Зміна концентрації IL-1 та TNF- $\alpha$  при жовтяницях пухлинного та доброякісного походження не має специфічних відмінностей. Операційні втручання з збереженням автономності біліарного та кишкового простору викликають менше напруження цитокінової реакції імунокомпетентних клітин, ніж хірургічні втручання з формуванням білідигестивних анастомозів, чи порушенням бар'єрної функції сфінктера Одді. Концентрація IL-1 у периферичній крові є більш чутливим маркером мікробної транслокації ніж концентрація TNF- $\alpha$ . Збільшення концентрації останнього свідчить про більш грубі порушення імунологічного гомеостазу.

У хворих з критичним рівнем ОЖ способи хірургічної біліарної декомпресії, які супроводжуються виникненням великого градієнта гідростатичного тиску, супроводжуються більш вираженим ступенем печінкових дисфункцій, що веде до активації системної запальної відповіді.

Отримані результати були опубліковані у журнальній статті та обговорені на науково-практичній конференції [379, 380].

#### **4.2 Дисфункції печінки під впливом відкритих дренуючих хірургічних втручань на жовчних протоках**

Оскільки за даними літератури та за нашими спостереженнями хірургічна біліарна декомпресія викликає погіршення загального стану хворих на ОЖ критичної тривалості, нами проведено дослідження динаміки ряду функціональних показників у групах хворих, різних за етіологією та тривалістю жовтяниці. Важливо визначити, чи є принципова

відмінність між динамікою функціональних показників при ліквідації холестазу після хірургічної декомпресії у хворих з однаковим рівнем білірубінемії з різною етіологією жовтяниці. З цією метою ми відібрали дві рандомізовані за III ступенем тяжкості ОЖ (за М.Е.Ничитайло и соавт. (2005) [381]) групи хворих з пухлинним генезом захворювання (22) та з холедохолітіазом (20), яким були проведені хірургічні декомпресійні операції шляхом накладання білідигестивних анастомозів.

У групі пухлинних жовтяниць - це були холецистоентеростомії - 18, та холедохоентеростомії - 4. Серед хворих на холедохолітіаз 10 хворим проведено зовнішнє дренажування жовчних проток, у 7 випадках накладено холедоходуоденоанастомоз, 3 хворим проведена трансдуоденальна папілосфінктеропластика. У якості контрольної групи використали 20 хворих з ОЖ I ступеня тяжкості, які перенесли аналогічні декомпресійні хірургічні втручання. До вказаної групи увійшло 10 хворих з ОЖ пухлинного генезу та 10 хворих з калькульозною етіологією жовтяниці. Досліджено особливості клінічного перебігу післяопераційного періоду та динаміку холестатичного, цитолітичного та гепатодепресивного синдромів протягом 10 днів після хірургічного втручання. У 3 хворих дослідної групи з ОЖ калькульозного походження у післяопераційному періоді спостерігали короткочасні епізоди гіпотензії з пропасницею та вираженою астеною. Дані прояви були розцінені як холангіт, який обумовлював необхідність корекції лікування. У 5 хворих дослідної групи з жовтяницею пухлинного походження спостерігали клінічні ознаки печінково-ниркової недостатності - олігурію, прояви енцефалопатії у вигляді емоційної лабільності, інверсії сну, вегетосудинної дистонії. Лабораторні обстеження виявляли помірну азотемію та гіперкаліємію. У хворих дослідної групи, незалежно від етіології жовтяниці виявлено близькі характеристики змін основних біохімічних показників протягом післяопераційного періоду (рис. 4.2).

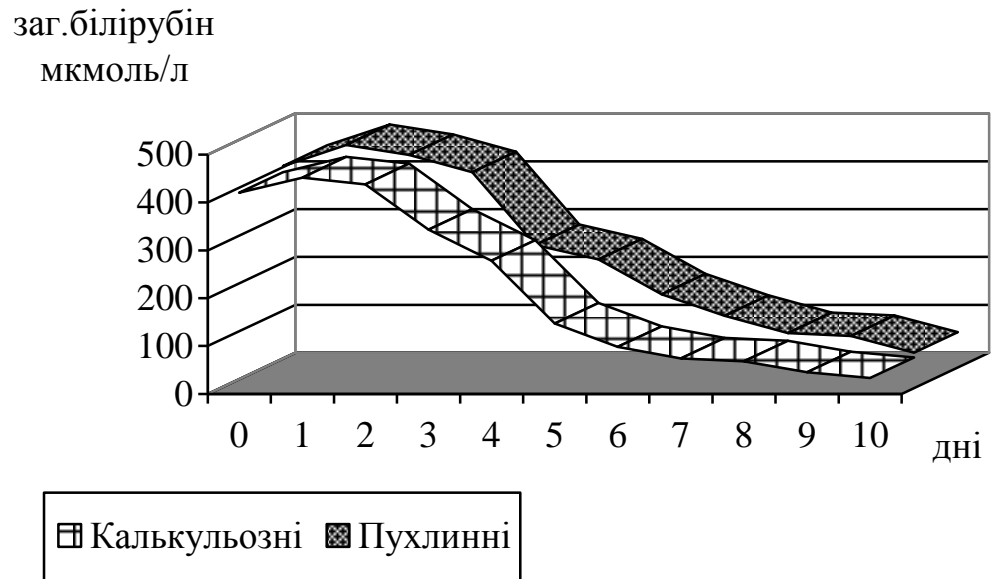


Рис. 4.2. Динаміка холестатичного синдрому за середньою концентрацією загального білірубіну сироватки крові (мкмоль/л) при тяжких жовтяницях.

Так, незалежно від етіології жовтяниці, на протязі перших 2-3 днів після операції продовжується підвищення рівня білірубіну, що може вказувати на наростання внутрішньо-печінкового холестазу. Іншою можливою причиною початкового приросту рівня сироваткового білірубіну може бути наростання ентерогепатичної рециркуляції білірубінглюкуроніду навіть в умовах післяопераційного парезу кишечника. З 3 по 6 день у обох етіологічних групах відбувається швидке зниження рівня білірубіну відображуючи відновлення дренажної функції біліарного тракту. Вже на 6-10 день зниження білірубіну уповільнюється, можливо у цей період, якраз наростає кількість рециркуляційного білірубіну внаслідок відновлення функції кишечника.

Динаміка цитолітичного синдрому при критичних біліарних обструкціях також має подібний характер, як при доброякісних, так і злоякісних обструкціях жовчних проток (рис 4.3)

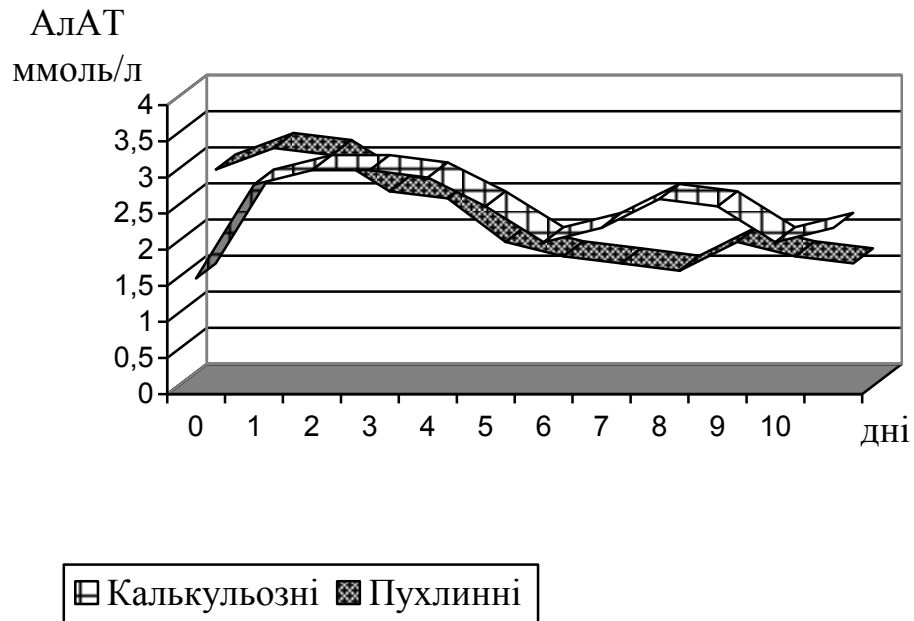


Рис. 4.3. Динаміка аланінамінотрансферази сироватки крові у післяопераційному періоді у хворих на критичні біліарні обструкції доброякісного та пухлинного генезу

Дослідження динаміки біохімічних показників у післяопераційному періоді виявило низку характерних закономірностей. Як і для холестатичного синдрому, так і для цитолізу характерне певне погіршення показників протягом 3-4 днів після операції. Якщо приріст білірубину у перші доби після операції незначний, то концентрація трансаміназ у сироватці периферичної крові закономірно зростає у середньому на 20 %. Ця тенденція не залежить від етіології жовтяниці, але є характерною тільки для критичного рівня білірубінемії. За нашими спостереженнями у хворих контрольної групи з помірною білірубінемією - до 100 мкмоль/л - не спостерігається наростання холестази у ранньому післяопераційному періоді (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Динаміка загального білірубіну сироватки крові (мкмоль/л) при ОЖ I ступеня тяжкості.

Цитолітичний синдром при ОЖ легкого ступеня на виявляється ні у передопераційному періоді, ні після хірургічної декомпресії (рис. 4.5).

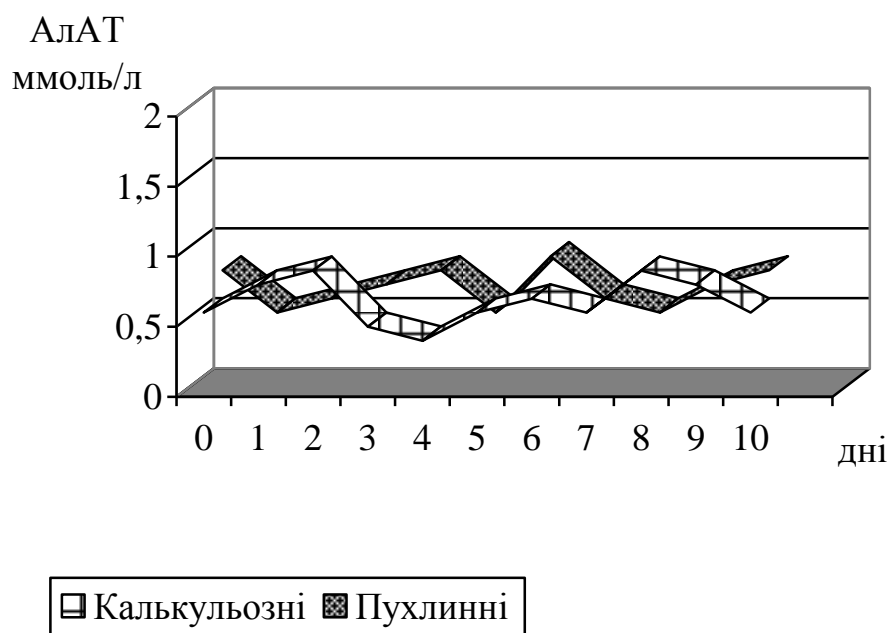


Рис. 4.5. Динаміка аланінамінотрансферази сироватки крові у післяопераційному періоді у хворих на ОЖ легкого ступеня тяжкості.



Коливання концентрації сироваткової аланінамінотрансферази при ОЖ I ступеня тяжкості мали випадковий характер і практично не виходили за межі нормальних показників. Дані особливості динаміки печінкових дисфункцій після хірургічної декомпресії є лабораторним підтвердженням розвитку синдрому біліарної декомпресії. Ступінь вираженості останнього залежить від тяжкості жовтяниці на час проведення хірургічного втручання. Лабораторні показники холестатичного та цитолітичного синдрому є одночасно високочутливими ознаками СБД. Однак їх специфічність є недостатньою. Тому нами проведено дослідження інших ланок печінкового метаболізму з метою пошуку більш специфічних біохімічних маркерів.

За даними Геллер Л.И. и соавт. (1982) [312] білоксинтетична функція печінки має здатність до тривалої компенсації при гострих ураженнях печінкової паренхіми. Тому застосування для визначення ступеня гепатодепресивного синдрому оцінки білоксинтетичної функції печінки, враховуючи особливі умови післяопераційного періоду, обмеження функціонування травної системи та наростання інтенсивності катаболічних процесів не дозволяє отримати високоспецифічні висновки.

За нашими даними, у хворих з тяжкою ОЖ як у передопераційному періоді, так і після хірургічної декомпресії спостерігається диспротеїнемія у вигляді зниження абсолютної концентрації альбумінів (табл. 4.6; 4.7). Однак, нами не виявлено достовірної відмінності щодо динаміки диспротеїнемічних розладів у групах хворих на пухлинну ОЖ з різною тяжкістю холестазу (табл. 4.6). При порівнянні динаміки білкового спектру крові у хворих на ОЖ калькульозного генезу з різною тяжкістю жовтяниці нами отримані достовірні відмінності у групах хворих з різною тяжкістю холестазу (табл. 4.7). Імовірно травмування слизової оболонки холедоха при ОЖ калькульозного генезу сприяє більшому ризику холангіту, що у свою чергу, викликає зміщення білкового спектру сироватки у бік гамаглобулінової фракції. Тому при однаковій інтенсивності та тривалості

ОЖ калькульозного генезу має важчий перебіг, а отже, гірші показники білкового спектру крові.

Таблиця 4.6

**Динаміка концентрації білків сироватки крові у хворих на ОЖ пухлинного походження після проведення декомпресійних хірургічних втручань**

Показник (г/л)	ОЖ I-II ступеня тяжкості		ОЖ III ступеня тяжкості	
	До операції	3-4 день після операції	До операції	3-4 день після операції
Альбуміни	49,3±0,3	45,6±2,2**	41,4±0,5	39,3±0,5**
Альфа-1-глобуліни	2,2±0,1	3,5±0,5*	3,2±0,6	4,1±0,5*
Альфа-2-глобуліни	5,6±0,4	6,4±0,3*	5,9±0,6	7,2±0,5*
Бета-глобуліни	8,6±0,5	10,3±1,2*	8,7±0,6	11,3±2,1*
Гамма-глобуліни	10,5±0,8	11,2±0,5*	9,5±0,6	11,0±0,9*

Примітки:

\* - відмінність істотна ( $p < 0,05$ )

\*\* - відмінність неістотна ( $p > 0,05$ )

Можливо, для проведення порівняльного аналізу білоксинтетичної функції печінки при різних етіологічних групах та групах диференційованих за тяжкістю захворювання доцільніше застосовувати аналіз більш тонких градацій білкового спектру сироватки крові. Однак ми вважали, що детальний аналіз білкового обміну при ОЖ виходить за межі концепції нашого дослідження.

**Динаміка концентрації білків сироватки крові у хворих на ОЖ  
калькульозного походження після проведення декомпресійних  
хірургічних втручань**

Показник (г/л)	ОЖ I-II ступеня тяжкості		ОЖ III ступеня тяжкості	
	До операції	3-4 день після операції	До операції	3-4 день після операції
Альбуміни	50,5±0,6	45,6±0,2*	46,4±0,6	38,1±0,4**
Альфа-1-глобуліни	2,3±0,2	3,7±0,4*	2,5±0,3	3,1±0,6*
Альфа-2-глобуліни	6,3±0,5	7,7±0,5*	4,9±0,3	6,4±0,1*
Бета-глобуліни	7,5±0,4	9,3±0,7*	7,5±0,3	10,3±1,1*
Гамма-глобуліни	11,3±0,2	14,2±0,3*	8,5±0,3	10,1±0,4*

Примітки:

\* - відмінність істотна ( $p < 0,05$ )

\*\* - відмінність неістотна ( $p > 0,05$ )

Важливим показником білоксинтетичної функції печінки вважають активність протромбінового комплексу. На думку И.А.Хазанова (1998) [314], враховуючи важливу роль жовчі у засвоєнні вітаміну К, зниження протромбінового індексу (ПІ), а також його нормалізацію під впливом лікування можна розглядати у якості диференціально-діагностичної ознаки обтураційної жовтяниці. Ми використали оцінку динаміки активності протромбіну за Квіком для порівняння впливу хірургічної декомпресії на стан коагуляційної системи при різних ступенях тяжкості ОЖ та при різних за етіологією жовтяницях (табл. 4.8)

**Динаміка активності протромбіну сироватки крові у хворих  
на ОЖ після проведення декомпресійних хірургічних втручань**

Протромбін за Квіком (%)	ОЖ I-II ступеня тяжкості		ОЖ III ступеня тяжкості	
	До операції	3-4 день після операції	До операції	3-4 день після операції
Пухлинні ОЖ	68,5±9,5	88,7±8,6*	63,6±5,8	62,8±7,7**
Непухлинні ОЖ	70,4±4,7	85,4±5,2*	66,3±4,7	70,5±2,4**

Примітки:

\* - відмінність істотна ( $p < 0,05$ )

\*\* - відмінність неістотна ( $p > 0,05$ )

Після проведення операційних втручань у хворих з ОЖ легкого ступеня спостерігається покращення протромбінової активності. Однак при жовтяницях тяжкого ступеня це покращення не спостерігається, або статистично недостовірне. Як і попередні серії досліджень, аналіз динаміки протромбінової активності вказує на те, що хірургічна декомпресія, виконана у пізні терміни викликає певне погіршення біохімічних показників функціонального стану печінки, як при ОЖ калькульозного генезу, так і при пухлинних захворюваннях, які викликали порушення відтоку жовчі.

Одним з найбільш перспективних тестів для інтегральної оцінки функціонального стану печінки вважають  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий дихальний тест (В.Г.Передерий и соавт. (2000) [316]). Ми застосували  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий тест, оскільки це один з небагатьох методів, який базується на кількісній оцінці активності цитохром-залежної детоксикаційної системи печінки, дозволяє визначити частку функціонуючих гепатоцитів.

Для розрахунку частки активних гепатоцитів визначали швидкість елімінації з організму ізотопу  $^{13}\text{C}$  у хворих на ОЖ різного генезу у порівнянні з 10 здоровими особами контрольної групи, показник яких приймали за 100 %. У зв'язку з специфікою метацетинового тесту (необхідність перорального прийому тестового субстрату), обстеження хворих проводили починаючи з третього дня. Як у дослідженні холестатичного та цитолітичного синдромів, протягом перших 5-6 днів післяопераційного періоду спостерігали погіршення функціонального стану печінки, як при жовтяницях калькульозного, так і пухлинного генезу. У подальшому функціональний стан печінкової паренхіми досить швидко покращувався, досягаючи нормальних показників уже через 10 днів після операції (рис. 4.6).

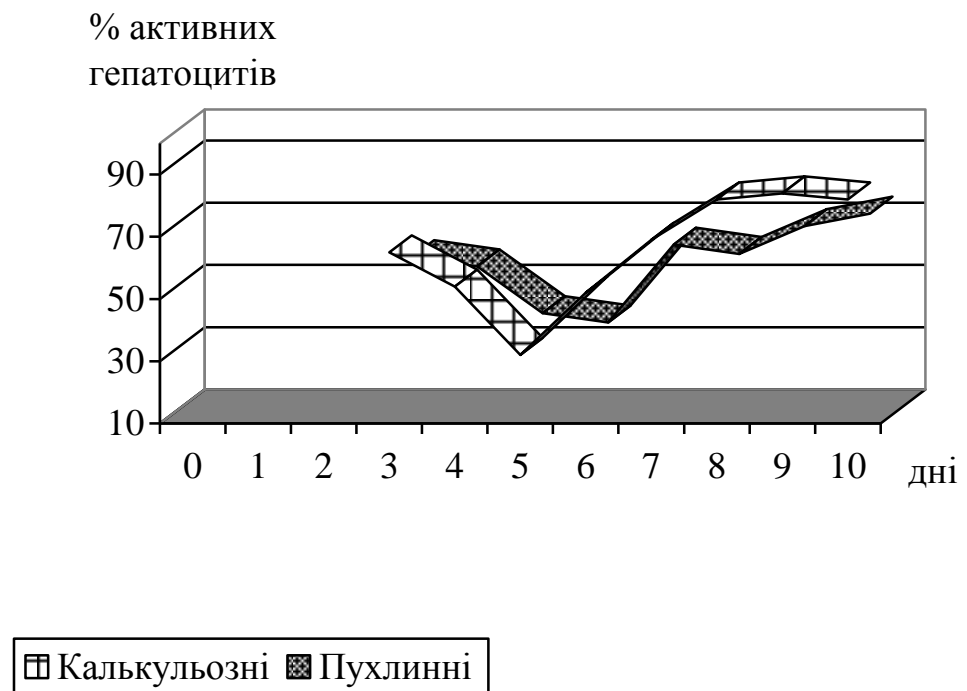


Рис. 4.6. Динаміка гепатодепресивного синдрому за метацетиновим тестом у післяопераційному періоді у хворих на тяжкі обтураційні жовтяниці різної етіології

Для вибору найбільш специфічних лабораторних показників СБД, а також оцінки та порівняння впливу хірургічної декомпресії на різні ланки функціональної активності гепатоцитів ми дослідили динаміку зміни концентрації де-яких сироваткових маркерів печінкового гомеостазу у двох групах хворих на ОЖ. Група I складалася з 28 хворих з жовтяницями I ступеня тяжкості (за М.Е.Ничитайло и соавт. (2005) [381]). До II групи увійшли 56 хворих з ОЖ II-III ступеня тяжкості (середня тривалість жовтяниці 23,5 днів, рівень білірубину – 240,8 мкмоль/л). У обох групах було порівну хворих з жовтяницями пухлинної та непухлинної етіології. Хірургічне лікування полягало відновленні відтоку жовчі від печінки шляхом зовнішнього дренивання чи накладання білідигестивного анастомозу. Досліджували різницю концентрацій у сироватці крові кожного з маркерів у день операції та на 3-5 день після хірургічної декомпресії (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Зміна рівня сироваткових концентрацій печінкових ферментів у хворих з ОЖ під впливом біліарної декомпресії**

Маркер	Легка ОЖ	Тяжка ОЖ	p
Лужна фосфатаза (МО\л)	↓ 15,6 ± 1,3	↑ 8,2 ± 1,4	<0,05
Карбоангідраза (у. о.)	↑ 1,22 ± 0,09	↑ 2,14 ± 0,3	<0,05
Холінестераза (мккат/л)	↓ 8,12 ± 1,2	↓ 12,1 ± 0,9	<0,05
Трансферин (у.о.)	↓ 0,024 ± 0,06	↓ 0,012 ± 0,10	>0,05
Церулоплазмін (у.о.)	↓ 24,6 ± 1,6	↓ 37,5 ± 6,8	<0,05
Агріназа (мкмоль/0,1 мл)	↑ 0,012 ± 0,009	↓ 0,063 ± 0,01	<0,05
Лактатдегідрогеназа (мкат/л)	↑ 0,3 ± 0,01	↓ 0,7 ± 0,05	<0,05

Примітка. ↑ - приріст; ↓ - зниження

Лужна фосфатаза (ЛФ), як відомо є маркером холестатичного синдрому. Зниження її концентрації свідчить про швидку ліквідацію застою жовчі після операційного лікування ОЖ легкого ступеня тяжкості. Однак у хворих з критичною ОЖ відбувається певний приріст концентрації даного маркера, що вказує на посилення внутрішньопечінкового блоку жовчовідтоку незважаючи на усунення непрохідності жовчних проток.

Цинквмісний металофермент карбоангідраза каталізує зворотню гідратацію діоксиду вуглецю та гідроліз деяких складних ефірів та альдегідів і займає ключову позицію в гідролітичних процесах та процесах переносу груп (амінування, переамінування та інше). Зростання його концентрації у післядекомпресійному періоді має більш виражений характер при тяжкому ступені жовтяниці. Це може свідчити про певну активацію метаболічних процесів, однак не виключено, що є наслідком феномену „відхилення” ферментів внаслідок активації цитолізу.

Зниження концентрації холінестерази (ХЕ) вказує на пригнічення синтетичної функції гепатоцитів, і належить до маркерів неспецифічної гепатодепресії. Однонаправлене зниження ХЕ при жовтяницях як легкого так і тяжкого ступеня відбувається паралельно з зниженням сироваткового альбуміну. З отриманих результатів помітно, що при тяжкому холестази біліарна декомпресія супроводжується більш критичним зниженням рівня даного маркера, що може мати діагностичне значення, як одна з ознак СБД

Головний мідьвмісний білок плазми крові – церулоплазмін (ЦП), відновлює кисень до води та оксинює двохвалентне залізо до трьохвалентного, тим самим відіграючи майже основу роль в окисно-відновних процесах, які протікають в організмі. Зниження концентрації ЦП у післяопераційному періоді після декомпресійних втручань у хворих на ОЖ можна розглядати, як ознаку підвищеного споживання внаслідок дисметаболических процесів, які супроводжують біліарну декомпресію. Однак специфічність даної тенденції для ОЖ та СБД вимагає додаткового вивчення.

Трансферин (ТФ), як відомо, є транспортним білком, який переносить залізо до клітинних мембран. Печінка синтезує даний фермент, однак внаслідок рециркуляції даного білка у сироватці потреба у його синтезі порівняно незначна. Можливо це пояснює відсутність достовірної відмінності зміни концентрації сироваткового ТФ при різних ступенях тяжкості ОЖ. Очевидно, даний фермент на можна розглядати у якості валідного тесту СБД.

Аргіназа (АР) – органоспецифічний цитоплазматичний фермент, який каталізує розщеплення аргініну на орнітин та сечовину. Крім участі в орнітиновому циклі, аргіназа, як відомо, відіграє важливу роль і у багатьох інших процесах, зокрема у метаболізмі оксиду азоту. Дефіцит даного ферменту, як ознака гепатоцелюлярної недостатності веде до гіперамоніємії та розвитку печінкової енцефалопатії. При тяжкій ОЖ нами відмічене достовірне зниження концентрації аргінази у сироватці крові, що дозволяє розглядати недостатність даного ферменту, як специфічну ознаку СБД.

Лактатдегідрогеназа (ЛДГ) – фермент гліколітичного циклу, який каталізує перетворення лактату у піровиноградну кислоту міститься у сироватці крові у вигляді 5 ізоферментів. При електрофоретичному розділенні рухомість ізоферментів відрізняється. Найбільш специфічним для печінки є 5-й ізофермент. Підвищення сумарної концентрації ЛДГ є ознакою цитолітичного процесу і може бути предиктором некрозу гепатоцитів, однак за нашими даними, ЛДГ не належить до високоспецифічних маркерів СБД, оскільки є універсальним ферментом тканинного дихання і ріст його концентрації може виникати при різних захворюваннях.

Таким чином, отримані результати свідчать, що при критичних біліарних обструкціях, незалежно від їх причини, хірургічна декомпресія викликає зниження функціонального стану печінки, імовірно за рахунок зростання інтенсивності цитолітичних процесів протягом 3-4 днів. Явища



гепатодепресії можуть мати як субклінічний перебіг, так і маніфестувати у вигляді наростання клінічних явищ печінково-клітинної, печінково-ниркової недостатності та печінкової енцефалопатії. Високоспецифічними тестами для діагностики синдрому біліарної декомпресії можна вважати зниження сироваткової концентрації ХЕ та АР а також зростання у післяопераційному періоді ЛФ. Несприятливою ознакою є погіршення детоксикаційної функції печінки в післяопераційному періоді за результатами  $^{13}\text{C}$ -метацетинового дихального тесту. При дослідженні білковосинтетичної функції у хворих з тяжкою ОЖ виявлено гіпоальбумінемію та диспротеїнемію, однак зміни білкового спектру крові та зниження активності синтезу протромбіну є малоспецифічними, що не дозволяє застосовувати ці тести для діагностики СБД.

Результати, представлені у даному підрозділі опубліковані у журнальній статті та у матеріалах XX з'їзду хірургів України [382, 383].

### **4.3 Функціональна оцінка печінкового кровотоку при обтураційній жовтяниці та біліарній декомпресії**

Порушення відтоку жовчі викликає різні патологічні зміни на регіонарному та системному рівні, у тому числі і порушення кровообігу у черевній порожнині, які починаються, як реакція на дисфункціональний стан, запалення та ендотоксикоз, а у подальшому стають його складовою, а іноді і визначальною частиною [19]. Спланхнічний басейн є єдиною функціональною системою, між окремими фрагментами якої, зокрема між порталним кровотоком і кровотоком у системі брижових артерій, існує тісний взаємозв'язок. Він проявляється компенсаторним перерозподілом кровотоку при обтураційній жовтяниці, коли підвищення тиску у внутрішньо-печінкових та позапечінкових жовчних протоках приводить до зниження швидкості притоку крові по ворітній вені і збільшенням частки артеріальної крові у загальному об'ємі печінкової перфузії [20-23]. Вплив декомпресійних хірургічних втручань на функціональний стан спланхнічного кровотоку в цілому, та печінкової перфузії зокрема вивчений недостатньо. Нами проведено серію досліджень параметрів печінкової перфузії при різних режимах біліарної декомпресії шляхом дуплексного сканування черевного стовбура (ЧС), загальної печінкової артерії (ЗПА) та ворітної вени (ВВ).

У якості групи порівняння обстежили 16 жінок та 14 чоловіків (1-а група), середнім віком ( $62,3 \pm 6,5$ ) року з обтураційною жовтяницею калькульозного (66 %) та пухлинного (34 %) походження середньої інтенсивності (загальний білірубін ( $154,6 \pm 34,6$ ) мкмоль/л) тривалістю до 10 днів (у середньому 8,4 доби). До 2-ї групи увійшли 21 жінка та 8 чоловіків середнім віком ( $67,5 \pm 12,6$ ) року з обтураційною жовтяницею переважно пухлинного походження (82 %), яка тривала понад 2 тижні (у середньому ( $22,5 \pm 7,9$ ) доби). Середній рівень загального білірубину перед операцією склав у 2-й групі ( $312,6 \pm 35,7$ ) мкмоль/л. Хворих обох груп обстежували

тричі: напередодні операції, на 2-3 добу та на 5-7 добу після операційного втручання, враховуючи динаміку клінічного стану та лабораторні показники. Для хворих 2-ї групи були застосовані два види хірургічної тактики: підгрупа 2а (12 хворих) - відкрита „швидка” декомпресія жовчних проток, яка полягала у накладанні білідигестивних анастомозів (8) або зовнішнього біліарного дренажу (4); та підгрупа 2б (17 хворих) - малоінвазійна „повільна” біліарна декомпресія, стентування жовчних проток ретроградним ендоскопічним шляхом у 14 хворих, та антеградним лапаротомним доступом у 3 хворих.

У хворих 1-ї групи до проведення операції якісний аналіз доплерограм показав, що кровоток у черевному стовбурі (ЧС) та загальній печінковій артерії (ЗПА) характеризувався відносно високою, швидко зростаючою піковою систолічною швидкістю, поряд з повільно падаючою діастолічною. Навпаки, характер кровотоку у ворітній вені (ВВ) відрізнявся меншою піковою систолічною швидкістю і наявністю перед діастолічною кривою короткочасної реверсійної хвилі.

Кількісні характеристики RI та PI (табл.4.10) вказують на відносно низький периферичний опір кровотоку у басейнах ЧС та ЗПА. Середня величина кровотоку по ЗПА склала 56 %, а по ВВ - біля 44 %, що відображає відомий з літератури феномен „артеріалізації” печінкового кровопостачання при обтураційній жовтяниці. У цій же групі хворих після проведення хірургічної декомпресії жовчних проток відмічені певні зміни якісних та кількісних характеристик печінкової перфузії. Відмічено деяке зниження пікової систолічної швидкості поряд з зниженням діастолічної швидкості по ЧС та ЗПА. Водночас кровотік по ВВ зріс на 12 % забезпечуючи нормалізацію частки портальної крові у загальному об’ємі печінкової перфузії. На 5-7 день після операції середня величина кровотоку по ЗПА склала біля 42 %, а по ВВ - 58 % від загальної печінкової перфузії (ЗПП), що майже відповідає показникам здорових осіб (рис. 4.7).

**Зміни параметрів печінкового кровотоку при обтураційних  
жовтяницях різної тривалості**

Показники	Групи	Досліджувані судини		
		ЧС	ЗПА	ВВ
Діаметр судини, см	1	0,73±0,06	0,56±0,04	0,93±0,03
	2	0,75±0,05	0,58±0,06	0,97±0,05
ТАV, см/с	1	42±9	45±7	11±5
	2	67±7	84±9	8±4
Q, мл/хв	1	912±87	635±27	433±52
	2	1250±66	985±24	312±23
RI	1	0,7±0,002	0,5±0,001	-
	2	0,5±0,001	1,4±0,001	-
PI	1	1,5±0,005	1,7±0,007	-
	2	1,2±0,004	0,9±0,005	-

Примітка. Всі відмінності між групами 1 і 2 достовірні ( $p < 0,05$ ).

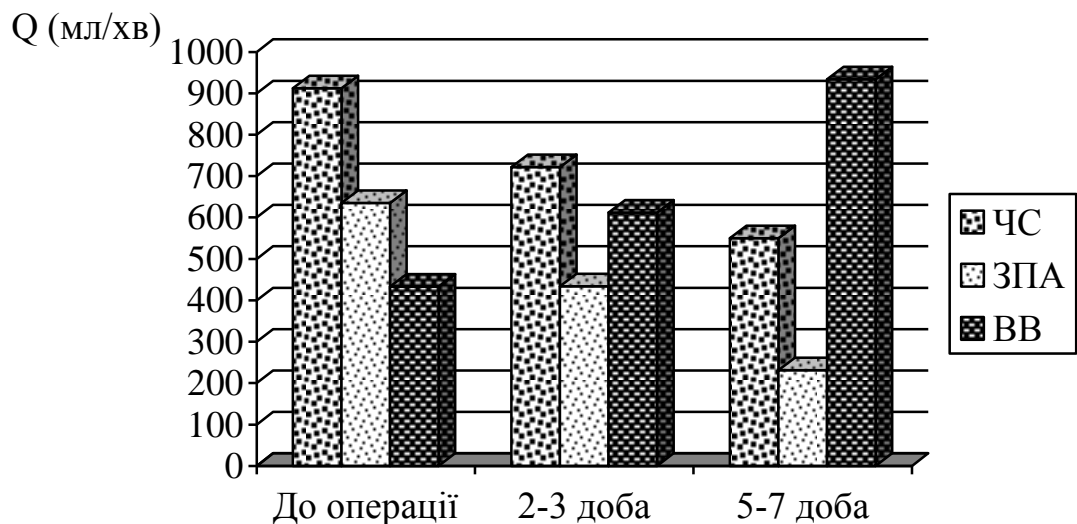


Рис. 4.7. Динаміка печінкового кровотоку у післяопераційному періоді у хворих I групи (тривалість жовтяниці до 2 тижнів)

У 2-й групі хворих, на тлі більш тривалої жовтяниці та явищ печінкової недостатності, якісні характеристики доплерограм відрізняються суттєвим зростанням пікової систолічної швидкості кровотоку, одночасно з збільшеною діастолічною швидкістю кровотоку у ЧС та ЗПА. Зростання периферичного судинного опору веде до порівняно низької печінкової перфузії  $1012 \pm 15$  мл/хв проти  $1250 \pm 26$  мл/хв у 1-й групі, тобто на 19 % менше ( $p < 0,05$ ). Зі збільшенням тривалості жовтяниці посилюється перерозподіл крові у басейнах печінкової артерії та ворітної вени. Так у хворих 2-ї групи загальний печінковий кровотік на 71 % складався з кровотоку по ЗПА і на 29 % - з кровотоку по ВВ (рис. 4.8).

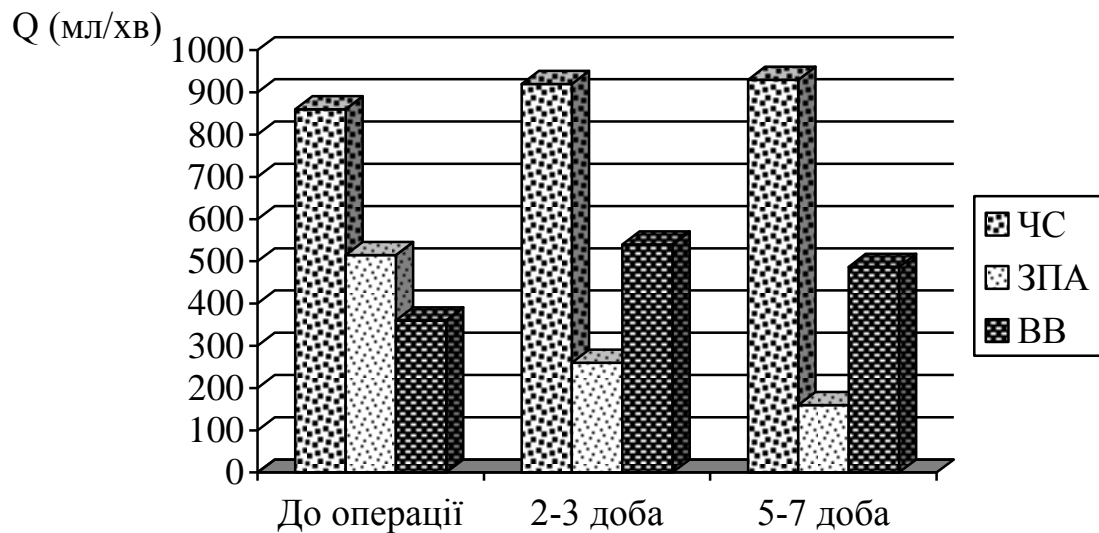


Рис. 4.8. Динаміка печінкового кровотоку у післяопераційному періоді у хворих II групи (тривалість жовтяниці понад 2 тижні)

Динаміка печінкового кровотоку у післяопераційному періоді виявилася різною у залежності від режиму біліарної декомпресії. Так у групі 2а в післяопераційному періоді на 2-3 день частка кровотоку по ВВ у загальному печінковому кровотоці склала 62 %, що однак не можна вважати позитивною тенденцією, оскільки спостерігали значне - на 34 %

зниження печінкової перфузії (до  $820 \pm 45$  мл/хв). Відмічено, що дане зниження відбулося за рахунок одночасного зниження периферичного судинного опору та критичного падіння пікової систолічної швидкості кровотоку по ЗПА. На 5-7 день після операції у групі 2а спостерігали посилення печінкової перфузії за рахунок нормалізації тонуусу резистивної ланки судинного русла печінки. Про це свідчить зростання RI та PI паралельно з суттєвим ростом пікової систолічної та діастолічної швидкості кровотоку по ЗПА (рис. 4.9). Однак саме у цей період спостерігали негативну динаміку функціональних показників печінки, що є ознакою розвитку явищ реперфузійно-оксидативного стресу.

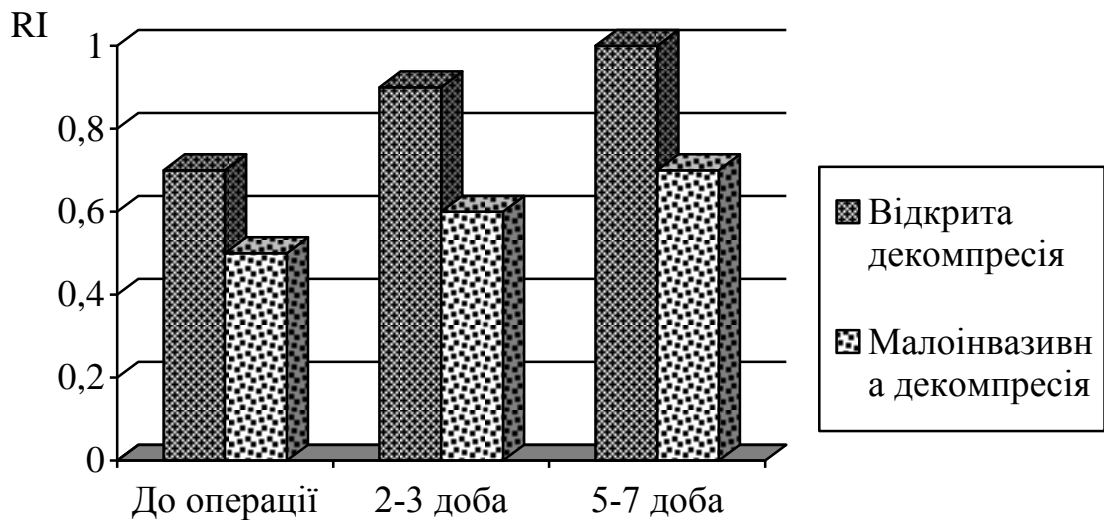


Рис. 4.9. Зміни індексу резистивності басейну ЗПА у післяопераційному періоді при відкритій та малоінвазійній декомпресії

У групі 2б спостерігали аналогічні якісні коливання функціональних показників печінкового кровопостачання. Однак кількісно коливання печінкової перфузії були менше виражені. Так падіння загального печінкового кровотоку на 2-3 добу після декомпресії досягло лише 15 %. Вже на 5-7 день показники пікової систолічної швидкості кровотоку,

діастолічна швидкість кровотоку та індекс периферичного опору були близькими до аналогічних показників у групі 1.

Таким чином проведений аналіз показників печінкового кровотоку при обтураційній жовтяниці та в процесі хірургічної декомпресії жовчних проток свідчить про наступне:

- при обтураційних жовтяницях, які тривають менше двох тижнів спостерігається деяке зниження загальної печінкової перфузії внаслідок зменшення притоку крові по ворітній вені, яке у значній мірі компенсується „артеріалізацією” кровопостачання печінки. Біліарна декомпресія веде до відновлення загального об'єму перфузії печінки та нормалізації співвідношення його портальної та артеріальної часток;
- при обтураційних жовтяницях, які тривають понад 2 тижні спостерігається критичне зниження печінкової перфузії;
- після декомпресійних операцій у хворих з тривалими жовтяницями, спостерігається виражений дисбаланс артеріально-портального співвідношення, явища недостатнього кровопостачання змінюються неефективною гіперперфузією за рахунок артеріовенозного шунтування;
- малоінвазійні методи декомпресії жовчних проток викликають менше функціональне навантаження на перерозподіл крові між судинними басейнами печінки порівняно з відкритими методами хірургічної корекції ОЖ.

Матеріали, представлені у даному підрозділі опубліковані у фаховому журналі [384].

#### 4.4 Патогістологічні та ультраструктурні зміни печінки після хірургічної біліарної декомпресії

Для вивчення впливу хірургічної біліарної декомпресії на морфологію паренхіми печінки у хворих з обтураційною жовтяницею досліджували біоптати печінки у 8 хворих на холедохолітіаз з тяжким перебігом захворювання. Тяжкість перебігу захворювання була викликана тим, що декомпресійні втручання – відкрита холедохолітотомія з зовнішнім дренажуванням холедоха (4 хворих), та ендоскопічна ретроградна папілотомія (ЕРПТ) з літоекстракцією (4 хворих) проведені у пізні терміни – понад 2 тижні після виникнення жовтяниці. Біопсія печінки проведена під час декомпресійного втручання та, повторно на 7-8 день після операції. Три хворих, яким декомпресія жовчних проток проведена відкритим шляхом без дозування жовчовідтоку склали контрольну групу. До дослідної групи увійшли результати дослідження біоптатів 5 хворих, які отримували дозовану біліарну декомпресію шляхом застосування дозуючої дренажної системи при відкритих операціях (1) та ендоскопічної ретроградної папілотомії з літоекстракцією (4). Додатково до дозованої декомпресії хворі дослідної групи отримували гепатопротекторну терапію глутаргіном та берлітіоном за розробленою нами схемою.

Таким чином досліджено 16 біопсійних зразків, взятих у 8 хворих. Зразки були розподілені на 4 групи (табл. 4.11).

*Таблиця 4.11*

##### Групи біопсійних зразків, досліджених у роботі

	Контрольна група	Дослідна група
До операції	3	5
Після операції	3	5

Аналіз напівтонких зрізів біоптатів печінки хворих як контрольної так і дослідної груп показав мозаїчність її будови. Зустрічаються як ділянки



паренхіми, що суттєво не відрізняються від нормальної будови, так і ділянки вогнищевого запалення і некрозу паренхіми. Просвіти синусоїдних капілярів здебільшого у препаратах після біліарної декомпресії були розширені, тоді, як жовчні капіляри майже не виявлялися.

Електронномікроскопічний аналіз в свою чергу показав, що ультраструктурні зміни гепатоцитів варіюють у досить широкому діапазоні, внаслідок чергування гепатоцитів без виразних змін з гепатоцитами з ознаками різного ступеня деструкції. Практично в усіх біоптатах плазматична мембрана на синусоїдальній поверхні утворює мікроворсинки (рис. 4.10, 4.11), кількість яких збільшується водночас із наростанням змін у гепатоцитах.

Рис. 4.10. Фрагменти гепатоцитів хворого Є. Карта стаціонарного хворого № 643103  
Мітохондрії (1); каналці зернистої (2) та незернистої (3) ендоплазматичної сітки; контакт гепатоцитів (4); мікроворсинки (5) у просвітах жовчних капілярів. Зб. 18000

У біоптатах контрольної групи після хірургічної декомпресії подекуди спостерігається локальний лізис цієї мембрани (рис. 4.12, 4.13).

На латеральних поверхнях простір між контактуючими плазмолемами дещо розширений, а самі плазматичні мембрани електронно ущільнені (рис. 4.10, 4.11). Плазматична мембрана на біліарній поверхні також має підвищену електронну щільність, утворюючи велику кількість мікроворсинок, які сильно розгалужуються та майже повністю обтурують жовчні капіляри (рис. 4.10, 4.11), внаслідок чого практично не спостерігаються типові жовчні капіляри. Мікроворсинки вміщують електронно щільні включення (рис. 4.10, 4.11), які можливо є накопиченням жовчних кислот.

Рис. 4.11. Фрагменти гепатоцитів хворого Є. Карта стаціонарного хворого № 643103

Мітохондрії (1); каналці зернистої (2) та незернистої (3) ендоплазматичної сітки; контакт гепатоцитів ( $\Delta$ ); мікроворсинки ( $>$ ) у просвітах жовчних капілярів. Зб. 18000

Мітохондрії, незалежно від того у світлих, чи темних гепатоцитах вони містяться, мають гомогенний електроннощільний матрикс, в якому зовсім відсутні кристи, або розташовуються поодинокі неупорядковані кристи (рис. 4.10, 4.12), що в цілому може свідчити про пошкодження енергоутворюючої функції гепатоцитів, внаслідок розладів окисного фосфорилування. Звертає увагу різке зменшення кількості каналців зернистої ендоплазматичної сітки у постдекомпресійному періоді у хворих контрольної групи, а ті каналці, що розташовуються у цитоплазмі, фрагментовані та неупорядковані (рис. 4.10, 4.11, 4.12), як це характерно для гепатоцитів до хірургічної декомпресії. Тобто у гепатоцитах хворих, які перенесли запізнілу декомпресію жовчних проток суттєво знижуються білоксинтетичні процеси. У свою чергу, каналці незернистої ендоплазматичної сітки зустрічаються у цій групі препаратів у значній кількості, їх просвіт подекуди розширений та заповнений ліпідним вмістом (рис. 4.10, 4.11, 4.12, 4.13), що ймовірно, пов'язано з порушенням ліпідного обміну. Це призводить до накопичення ліпідних включень, частина з яких фагоцитуються лізосомами, активізуючи утворення ліпофусцинвмістних та жовчовмістних лізосом (рис. 4.14). Слід підкреслити, що порушення ліпідного обміну у постдекомпресійному періоді досягає такого ступеня при якому ліпідні краплі зустрічаються не тільки у цитоплазмі, а й у ядрах гепатоцитів та перикапілярному просторі (рис. 4.10, 4.12, 4.15). Розлади ліпідного обміну супроводжуються порушеннями вуглеводного обміну, про що свідчить різке зменшення, у порівнянні з докомпресійними біоптатами кількості гранул глікогену (рис. 4.10, 4.11, 4.14). Наявність великої кількості мієліноподібних структур, як у цитоплазмі гепатоцитів, так і поза їх межами у інтерстиційному просторі (рис. 4.15) є ознакою активізації процесів ПОЛ. Ядра гепатоцитів хворих на жовтяницю мають плямистий вигляд внаслідок перерозподілу транскрипційно неактивного гетерохроматину та транскрипційно активного еухроматину у бік різкого збільшення кількості першого з перерахованих. Це явище посилюється у

післяопераційних препаратах контрольної групи. Гетерохроматин розміщується, переважно, маргінально та у вигляді глибок у каріоплазмі (рис. 4.10; 4.14). Ядерце має підвищену електронну щільність (рис. 4.10, 4.14).

Рис. 4.12. Фрагменти гепатоцитів хворої Б. Карта стаціонарного хворого № 2156903

Ділянки локального лізису плазмалеми (1); мітохондрії (2); клітинний детрит (3); колагенові волокна (4). Зб. 18000

Перикапілярний простір виповнений колагеновими волокнами та клітинним детритом, який потрапляє сюди внаслідок пошкоджень плазматичної мембрани гепатоцитів (рис. 4.12; 4.15; 4.16). Тут же зустрічаються Ріт-клітини (природні кілери) або їх залишки (рис. 4.16), ліпоцити. Синусоїдні капіляри, як правило розширені, в їх просвіті зустрічаються скупчення формених елементів крові (рис. 4.13, 4.17). Серед еритроцитів досить часто зустрічаються доформовані, що, очевидно,

пов'язано з гіпоксією. Крім того, у просвіті у великій кількості виявляється дрібнодисперсний матеріал, який є продуктом білкової деградації, клітинний детрит та секвестровані ділянки гепатоцитів. Деякі з них майже повністю заповнені жовчовмістними лізосомами (рис. 4.13). У клітинах Купфера виявляється підвищена кількість лізосом, які подекуди розташовуються навіть за межами клітини (рис. 4.16).

Рис. 4.13. Фрагменти гепатоцитів хворої Б. Карта стаціонарного хворого № 2156903

Ділянки локального лізису плазмалеми (1); клітинний детрит (2); секвестрована частина гепатоцита з жовчовмістними лізосомами (3).

Зб. 18000

Таким чином, у хворих на ОЖ страждають практично всі метаболічні ланки: енергетична, білоксинтетична, вуглеводний та ліпідний обміни. Вказані розлади обтяжуються змінами у проникності плазматичної мембрани, яка зазнає суттєвих змін на всіх своїх ділянках: синусоїдальній, латеральній, біліарній. Останнє може бути пов'язано з накопиченням жовчних кислот, які локалізуються у жовчовмістних лізосомах. Усі ці порушення утримуються і навіть дещо наростають у ранній термін після декомпресійних хірургічних втручань. У постдекомпресійному періоді

спостерігаються розлади у мікроциркуляторній ланці кровопостачання печінки, а саме в синусоїдних капілярах. Дані порушення розвиваються у двох напрямках – обтурація просвіту та пошкодження цілісності вистеляючих синусоїди клітин. Спостерігаються також ознаки активації фібриноутворення.

Рис. 4.14. Фрагменти паренхіми печінки хворої Ю. Карта стаціонарного хворого № 1718703  
Мітохондрії (1); канальці зернистої (2) та незернистої (3) ендоплазматичної сітки; ядро (4); ядерце (5); ліпідні включення (6); жовчовмістні лізосоми (7). Зб. 18000

У препаратах хворих, які отримували комплексне лікування, спрямоване на профілактику постдекомпресійних розладів спостерігаються ознаки нормалізації патоморфологічних та ультраструктурних розладів. Зокрема, у паренхімі печінки різко зменшуються прояви вогнищового запалення та, відповідно, зони некрозу.

Рис. 4.15. Фрагменти паренхіми печінки хворої Ю. Карта стаціонарного хворого № 1718703  
Мітохондрії (1); каналці зернистої (2) та незернистої (3) ендоплазматичної сітки; ліпідні включення (4); мієліноподібні включення (5); колагенові волокна (6). Зб. 18000

Рис. 4.16. Фрагменти паренхіми печінки хворої С. Карта стаціонарного хворого № 1634103  
Pit-клітина (1); клітина Купфера (2); клітинний детрит (3). Зб. 18000

На ультраструктурному рівні лікувальний ефект перш за все проявляється покращенням всіх структурних компонентів паренхіми печінки і, в першу чергу, органел гепатоцитів метаболічного плану. Практично всі гепатоцити зберігають цілісність плазматичної мембрани (рис. 4.18). Разом з тим, на біліарній поверхні зберігається дещо підвищена кількість ворсинок, які обтурують жовчні капіляри (рис. 4.19). При цьому слід підкреслити, що ці мікрворсинки не містять електронно щільних включень, як у контрольній групі, які на нашу думку, були скупченнями жовчних кислот.

Рис. 4.17. Фрагменти паренхіми печінки хворої С. Карта стаціонарного хворого № 1634103  
еритроцити (1); тромбоцити (2); клітинний детрит (3).  
Зб. 18000



Рис. 4.18. Фрагменти паренхіми печінки хворої М. Карта стаціонарного хворого № 1547203  
Мітохондрії (1); каналці зернистої (2) та незернистої (3) ендоплазматичної сітки; ядро (4); мікроворсинки (5) у просвітах жовчних капілярів. Зб.18000

Рис. 4.19. Фрагменти паренхіми печінки хворої М. Карта стаціонарного хворого № 1547203  
Мітохондрії (1); мітохондрії з кристалоїдом (2); каналці зернистої (3) та незернистої (4) ендоплазматичної сітки; ядро (5); ядрце (6); гранули глікогену (7); мікроворсинки (>) у просвітах жовчних капілярів. Зб.18000

Мітохондрії, хоча й зберігають підвищену електронну щільність матриксу, але мають добре структуровану зовнішню мембрану та містять значно більше крист, ніж до лікування (рис. 4.18, 4.19, 4.20, 4.21). Слід зазначити, що серед мітохондрій переважають невеликі за розмірами, тобто юні, утворені *de novo* форми. Більшість мітохондрій оточені та контактують з каналцями зернистої ендоплазматичної сітки (рис. 4.18, 4.19, 4.20, 4.21). Ці кавим, на нашу думку, є факт утворення в мітохондріях кристалоїду (рис. 4.19), аналогічного пероксисомальному, що свідчить про накопичення в них каталази – ферменту, пов'язаного з дезактивацією перекису водню та вільних радикалів. Можливо поява таких органел сприяє суттєвому зниженню процесів перекисного окислення ліпідів, що в свою чергу, опосередковано, зумовлює зменшення кількості ліпідних включень, тим самим покращуючи ліпідний обмін у печінці.

Рис. 4.20 Фрагменти паренхіми печінки хворої С. Карта стаціонарного хворого № 1634103  
Мітохондрії (1); каналці зернистої (2) та незернистої (3) ендоплазматичної сітки; жовчовмістні лізосоми (4); ядро (5); ядерце (6); гранули глікогену (7).  
Зб. 18000

Рис. 4.21 Фрагменти паренхіми печінки хворої С. Карта стаціонарного хворого № 1634103  
Клітина Купфера (1); колагенові волокна (2); просвіт капіляра (3).  
Зб. 18000

Підтвердженням цього може бути нормалізація кількості елементів незернистої ендоплазматичної сітки, яка відповідає за синтез ліпідів. На фоні цього відновлюється топографія та кількість каналців зернистої ендоплазматичної сітки (рис. 4.18, 4.19, 4.20, 4.21), де відбувається синтез білків. Про активацію білок синтезуючих процесів свідчить і стан ядерного апарату гепатоцитів. Повсюдно ядра мають дифузне розміщення хроматину, серед якого переважає його транскрипційно активна форма – еухроматин (рис. 4.18, 4.19, 4.20, 4.21). Підвищена кількість периферійно розташованого гранулярного компоненту (субодиниць рибосом) в ядерцях також говорить про активацію білок синтезуючої функції (рис. 4.19, 4.20, 4.21). Щодо лізосом, то їх кількість в гепатоцитах залишається досить великою, хоча змінюється їх структура внаслідок суттєвого зменшення в них кількості ліпідних включень (рис. 4.20, 4.21). Значно менше, ніж до

лікування, спостерігається ліпідних включень й в цитоплазмі гепатоцитів, відсутні вони у ядрі та інтерстиційному просторі. Нормалізується вуглеводний обмін, підтвердженням чого є відновлення кількості та розміщення гранул глікогену у цитоплазмі гепатоцитів (рис. 4.18, 4.19, 4.20, 4.21).

У просторі Діссе спостерігаються скупчення аморфного матеріалу, колагенові волокна, подекуди залишки зруйнованих клітин (рис. 4.21). Синусоїдні капіляри вистелені функціонально активними клітинами Купфера та ендотеліоцитами. Просвіти капілярів obtуровані електронно щільним вмістом, але серед еритроцитів, на відміну від попередніх спостережень, не зустрічаються ехіноцити (рис. 4.21).

Таким чином, декомпресійні хірургічні втручання при застосуванні засобів профілактики постдекомпресійних дисфункцій супроводжуються покращенням структурної організації гепатоцитів, в першу чергу їх ядерного, енергетичного, білоксинтезуючого апаратів, що, вірогідно, зумовлює покращення й вуглеводного та ліпідного обмінів. Разом з тим, стан синусоїдних капілярів та простору Діссе свідчить про неповне відновлення гемомікроциркуляції.

Режим біліарної декомпресії впливає на вираженість структурно-морфологічних та функціональних розладів паренхіми печінки. Зокрема, при недозованій швидкій декомпресії у хворих з критичною ОЖ спостерігаються більш глибокі дистрофічні та некробіотичні розлади структурних елементів гепатоцитів та холангіоцитів які відповідають за різні види метаболізму. Режим дозованої та малоінвазійної біліарної декомпресії супроводжується значно меншим ступенем структурних розладів на субклітинному рівні та, відповідно, нижчою інтенсивністю функціональних розладів.

Матеріали даного підрозділу оприлюднені на міжнародних науково-практичних конференціях, та опубліковані у фаховому журналі [385].

## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОЗУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТДЕКОМПРЕСІЙНИХ ДИСФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ

#### 5.1 Прогнозування наслідків хірургічного лікування хворих на обтураційні жовтяниці

На основі ретроспективного статистичного аналізу результатів обстеження та лікування 375 хворих нами розроблено методику прогнозування наслідку хірургічного лікування хворих на тривалі обтураційні жовтяниці пухлинного та доброякісного генезу.

Серед існуючих систем оцінки прогнозу у якості прототипів ми обрали метод інтегральної оцінки функціонального стану печінки за Е.Г.Мачуліним (2000)[10], а також шкалу Renson, яка застосовується для визначення прогнозу летального наслідку при гострому деструктивному панкреатиті [401].

Згідно методу Е.Г.Мачуліна використано формулу розрахунку інтегрального показника Q:

$$Q = \gamma_b S_b + \gamma_a S_a + \gamma_T S_T + \gamma_M S_M ,$$

де Q – величина узагальненого біохімічного показника;  $\gamma$  – коефіцієнти білірубіну, альбуміну, трансаміназ, молекул середньої маси, значення яких підібране автором емпірично; S – показники відхилення від норми сироваткових концентрацій білірубіну, альбуміну, трансаміназ та молекул середньої маси [10]. Ми вираховували показник Q для кожного з хворих досліджуваної групи, однак, на відміну від автора методики розрахунку даного показника, замість оцінки цитолітичного синдрому за фруктозомонофосфатальдолазою ми використали більш доступний

показник де Рітиса (АсАТ/АлАТ), залишивши значення коефіцієнта  $\gamma_T = \gamma_\Phi = 0,1$ . За Мачуліним, коливання значення Q від 0 до 0,5 характеризують нормальну функцію печінки, від 0,6 до 1,5 – легкий, від 1,5 – до 2,9 – середній, 3,0 і вище – тяжкий ступінь печінкової недостатності.

Для визначення кореляції між величиною показника Q та наслідком хірургічного лікування досліджено розподіл контингенту хворих на ранги за даним показником і співставлення з показниками ефективності лікування (табл. 5.1).

*Таблиця 5.1*

**Розподіл хворих за інтегральним показником функціонального стану печінки (Q), та відповідні показники ефективності лікування**

Величина показника Q та інтерпретація за Е.Г.Мачуліним	Кількість хворих		Середня трив. госпіталізації (днів)	Летальність	
	абс.	%		абс.	%
0-0,5 (норма)	112	29,9	9,5	1	0,9
0,6-1,5 (легкий ступінь ураження)	105	28	12,7	7	6,7
1,5-2,9 (середній ступінь ураження)	89	23,7	18,9	18	20,2
3,0 і більше (тяжкий ступінь)	69	18,4	24,8	23	33,3

Згідно проведеного нами аналізу, встановлено, що тривалість стаціонарного лікування хворих та летальність мають чітку залежність від показника печінкової недостатності за Е.Г.Мачуліним.

Для визначення сили зв'язку між різними параметрами клінічної тяжкості стану хворих на обтураційні жовтяниці та тривалістю одужання, проведено кореляційний аналіз відповідних клінічних показників, окремо для жовтяниць калькульозного та пухлинного походження (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Кореляція між вираженістю окремих клінічних параметрів та тривалістю одужання**

Етіологічні групи	Коефіцієнт кореляції між тривалістю лікування та початковими клінічними показниками:					
	тривалістю жовтяниці до госпіталізації	рівнем загального білірубіну	коефіцієнтом де Рітса	протромбінним індексом	альбуміном сироватки крові	креатиніном сироватки крові
непухлинні жовтяниці (n=132)	0,67	0,64	0,59	0,54	0,42	0,68
пухлинні жовтяниці (n=164)	0,84	0,88	0,67	0,74	0,65	0,71

При цьому встановлено, що більш сильний зв'язок між ознаками тяжкості стану та тривалістю стаціонарного лікування спостерігається при обтураційних жовтяницях пухлинного походження. Саме при цій патології клінічні та лабораторні параметри можуть служити критерієм прогнозування та ознакою ефективності лікування.

Жовтяниці калькульозного походження характеризуються менш вираженою залежністю тривалості одужання хворого від його клінічних параметрів до операції. Імовірно, більш виражений кореляційний зв'язок, а отже і більше прогностичне значення при непухлинних жовтяницях має вираженість симптомів гострого холангіту. Значну силу кореляційного

зв'язку виявлено у обох етіологічних групах між тривалістю одужання та азот-видільною функцією нирок, зокрема концентрацією креатиніну сироватки крові. Очевидно, що високі показники азотистих шлаків свідчать про значний ступінь ураження печінки і є прогностично несприятливою ознакою.

Однак для практичного користування вважали доцільним виробити прогностичну модель з безпосереднім визначенням прогнозованого результату за вихідними клініко-лабораторними даними. З метою створення власної прогностичної шкали, яка дозволила б визначити імовірність наслідку хірургічного втручання у залежності від клінічних даних, нами проведена розробка прогностичної моделі на основі використання емпіричного, статистичного та оцінкового методів.

За аналогією з відомою шкалою Renson, ми обрали у якості результуючого інтегрального показника імовірність летального наслідку. Для того, щоб вибрати найбільш придатні для практичного застосування предиктори летального наслідку ми попередньо оцінили вплив низки доступних нам з ретроспективного дослідження показників на ефективність лікування. Контингент хворих був поділений на групи за певним діапазоном коливань кожного з досліджуваних предикторів (табл. 5.3). Для кожної групи хворих визначали параметри ефективності лікування, зокрема тривалість стаціонарного лікування, летальність, враховували також непараметричний показник - констатацію наслідку при виписці з стаціонару. Відбір вказаних у таблиці досліджуваних клініко-біохімічних предикторів ґрунтувався на їх поширеності та емпірично оціненій важливості для прогнозу. Аналіз розподілу хворих за кожним з клінічних показників дозволяє наочно підтвердити залежність ефективності лікування від значення того, чи іншого предиктора. Відмічено лінійний характер залежності тривалості лікування та летальності від віку хворих, тривалості жовтяничного періоду, біохімічних показників холестатичного та цитолітичного синдромів, білково-синтетичної функції печінки,



функціонального стану нирок та концентрації інтоксикаційних маркерів, зокрема середньо молекулярних пептидів (СМП). Дані показники були обрані для подальшого кількісного кореляційно-регресійного аналізу, як найбільш показові та загальноприйняті у практиці хірургічних відділень. Крім вказаних, оцінювали також інші клінічні показники, зокрема: лейкоцитарний індекс інтоксикації, температурну криву, дебіт жовчі та її колір і прозорість, динаміку симптомів холангіту, зникнення свербіння шкіри, появу перистальтики кишечника, зниження явищ нейроінтоксикації, проте для спрощення користування методикою прогнозування дані показники не включили у шкалу.

Таблиця 5.3

**Розподіл клініко-біохімічних показників, що впливають на  
наслідок лікування**

Прогностичний показник напередодні операції	Діапазон коливань показника	Кількість хворих		Ліжко дні	Летальність	
		абс.	%		абс.	%
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Вік (років)	до 40	9	2,4	7,1	0	0,0
	41-50	55	14,7	8,4	0	0,0
	51-60	132	35,2	12,3	3	2,3
	61-70	120	32,0	12,0	12	10,0
	71-80	59	15,7	18,3	31	52,5
Тривалість жовтяниці (тижні)	до 1	112	29,9	8,2	3	2,7
	1-2	85	22,7	7,2	8	9,4
	2-3	78	20,8	16,2	9	11,5
	3-4	65	17,3	21,4	11	16,9
	понад 4	35	9,3	24,2	18	51,4

Продовж. табл. 5.3

1	2	3	4	5	6	7
Концентрація білірубіну сироватки крові (мкмоль/л)	до 100	89	23,7	6,9	0	0,0
	100-200	105	28,0	8,6	1	1,0
	200-300	86	22,9	15,4	6	7,0
	300-400	44	11,7	12,2	12	27,3
	400-500	32	8,5	19,0	17	53,1
	500-600	12	3,2	25,4	8	66,7
	понад 600	7	1,9	23,3	5	71,4
Концентрація АлАТ в сироватці крові (мкмоль/л)	до 0,6	14	3,7	7,3	0	0,0
	0,6-1,0	79	21,1	16,3	0	0,0
	1,0-1,5	105	28,0	13,4	0	0,0
	1,5-2,0	86	22,9	21,7	10	11,6
	2,0-2,5	42	11,2	28,9	12	28,6
	2,5-3,0	32	8,5	25,6	17	53,1
	понад 3,0	17	4,5	27,6	10	58,8
Вміст альбуміну в сироватці крові (г/л)	понад 40	122	32,5	13,4	5	4,1
	30-40	115	30,7	15,6	8	7,0
	20-30	86	22,9	22,3	13	15,1
	до 20	52	13,9	21,2	23	44,2
Вміст креатиніну в сироватці крові (мкмоль/л)	до 120	255	68,0	14,4	7	2,7
	120-200	84	22,4	13,7	11	13,1
	200-300	18	4,8	15,5	15	83,3
	300-400	12	3,2	18,3	10	83,3
	понад 400	6	1,6	9,4	6	100,0
Концентрація середньомолекулярних пептидів сироватки крові (г/л)	до 1,5	125	33,3	12,3	0	0,0
	1,5-2,0	135	36,0	22,4	11	8,1
	2,0-2,5	61	16,3	21,5	13	21,3
	понад 2,5	54	14,4	22,3	25	46,3

Отримані дані піддавали статистичному аналізу за методиками С.Н.Лапач и соавт. (2000) [8]. Для визначення прогностичної цінності кожного з показників проводили аналіз таблиць спряження з визначенням критерію Пірсона  $\chi^2$ , а також регресійний аналіз з визначенням коефіцієнта регресії та критеріїв достовірності. Як відомо – більше від критичного значення  $\chi^2$  вказує на наявність зв'язку між досліджуваними явищами [9]. У нашому дослідженні це дозволило підтвердити достовірність залежності між відібраними клінічними і лабораторними ознаками та наслідком захворювання. Існування достовірної залежності ще не дозволяє кількісно оцінити силу такого зв'язку і використати показник для створення прогностичної моделі. Для визначення виду зв'язку та його інтенсивності нами проведено регресійний аналіз з визначенням значення коефіцієнта регресії для кожного з досліджуваних кількісних показників.

Відомо, що у клінічній практиці підставою для емпіричного прогнозування можуть служити і непараметричні показники, зокрема, наявність чи відсутність певних клінічних симптомів. Наприклад, важливе значення для прогнозування наслідку при тривалих жовтяницях має наявність ахолічної „білої” жовчі у жовчних шляхах, що вказує на депресію екскреторної здатності печінки. Серед інших не кількісних показників вважали необхідним враховувати наявність клінічних симптомів гнійного холангіту, наприклад тріади Шарко (жовтяниця, біль у правому підребр'ї та пропасниця). Ці непараметричні показники також були включені нами у оцінкову шкалу.

Ми свідомо не використовували для розробки шкали більш специфічні, але мало поширені біохімічні та функціональні показники, оскільки метою є розробка шкали придатної до застосування у неспеціалізованих хірургічних відділеннях.

Аналіз приведених у таблиці 5.4 результатів дозволяє зробити обґрунтований висновок про наявність близької до лінійної залежності між віком, тривалістю жовтяниці, рівнем білірубину при госпіталізації,

інтенсивністю цитолізу, рівнем середньомолекулярних пептидів сироватки крові, гіпоальбумінемією, рівнем креатиніну крові та наслідком хірургічного лікування.

Таблиця 5.4

**Коефіцієнти регресії між досліджуваними показниками та наслідком лікування**

Показник	Коефіцієнт регресії	P (за критерієм $\chi^2$ )
Загальний білірубін сироватки крові	8,35	<0,002
Тривалість жовтяниці	7,10	<0,005
Концентрація СМП	5,13	<0,005
Вік хворого	4,13	<0,002
Креатинін крові	3,18	<0,005
Аланінамінотрансфераза сироватки крові	3,06	<0,002
Альбуміни сироватки крові	2,97	<0,005
Протромбіновий індекс	2,18	<0,005
„Біла жовч”	3,54	<0,002
Тріада Шарко	4,35	<0,002

Шляхом регресійного аналізу були отримані коефіцієнти для визначення ваги впливу кожного з десяти предикторів на імовірність летального наслідку (рис. 5.1).

Отримані коефіцієнти регресії для кожного з показників дозволили обґрунтовано розробити систему бальної оцінки кожного з показників.

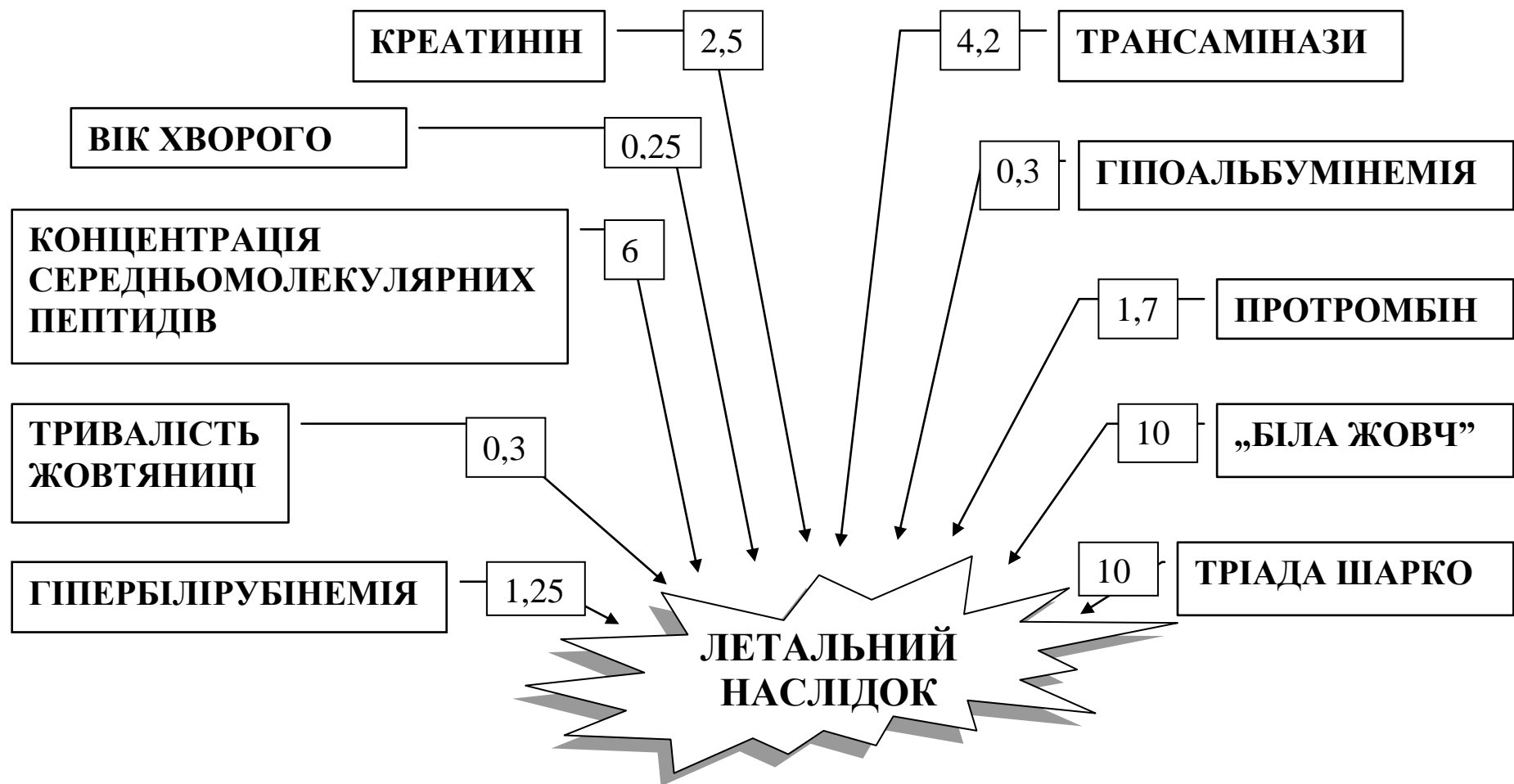


Рис. 5.1. Прогностична модель для характеристики залежності сумарного результату хірургічного лікування хворих на обтураційні жовтяниці від найбільш вагомих факторів

Оцінковий метод створення моделі передбачає вираження соматичного статусу та біохімічних параметрів у балах. При цьому, суму балів використовують, як міру імовірності летального наслідку у відсотках. Таким чином, як і у шкалі Renson імовірність летального наслідку для окремо взятого хворого може бути визначена як сумарний вклад кожного показника у прогнозований наслідок за формулою:

$$P_{\text{let}} = \gamma_{\text{в}} X_{\text{в}} + \gamma_{\text{б}} X_{\text{б}} + \gamma_{\text{тж}} X_{\text{тж}} + \gamma_{\text{кр}} X_{\text{кр}} + \gamma_{\text{АлТ}} X_{\text{АлТ}} + \gamma_{\text{пр}} X_{\text{пр}} + \gamma_{\text{смп}} X_{\text{смп}} + \gamma_{\text{а}} X_{\text{а}} + \gamma_{\text{бж}} + \gamma_{\text{тш}}$$

де  $P_{\text{let}}$  - імовірність летального наслідку у відсотках;  $\gamma$  - коефіцієнт, встановлений для кожного клінічного чи біохімічного показника;  $X$  - відповідне кількісне значення відхилення даного показника від норми, чи від визначеної середньої величини (в - вік, б - білірубін, тж - тривалість жовтяниці, кр - креатинін, АлТ - аланінамінотрансфераза, пр - протромбіновий індекс, смп - середньомолекулярні пептиди, а - альбумін, бж-біла (ахолічна) жовч, тш - триада Шарко.

Оскільки теоретично, імовірність летального наслідку може коливатися від 0 до 100, то кожен з десяти доданків у формулі може у залежності від значення показника  $X$  зростати від 0 до 10 умовних одиниць.

Величини коефіцієнтів  $\gamma$  встановлювалися з урахуванням частки даного коефіцієнта регресії у сумі коефіцієнтів регресії всіх десяти показників, отриманих на попередньому етапі за наступною формулою:

$$\gamma_n = \Delta X_n \cdot \Delta R_n / 10 ,$$

де  $\Delta X$  - діапазон коливань даного показника,  $\Delta R$  - частка даного коефіцієнта регресії у сумі усіх десяти коефіцієнтів регресії, які використовувались.

Таким чином запропонована загальна формула для обчислення коефіцієнта  $\gamma$ :

$$\gamma_n = (X_{\max} - X_{\min} / 10)(R_n / \sum R_{(1-10)}),$$

де  $X$  – максимальне та мінімальне значення даного показника у досліджуваного контингенту хворих,  $R$  – коефіцієнт регресії даного показника.

Розраховані за даною методикою округлені значення коефіцієнтів приведені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

**Прогностичні коефіцієнти досліджуваних клініко-лабораторних показників**

Показник	Розрахунковий коефіцієнт $\gamma$
Гіпербілірубінемія	1,25 (на кожних 100 мкмоль/л понад норму)
Тривалість жовтяниці	0,3 (за день)
Концентрація СМП	6 (за 1г/л понад 1,5)
Вік хворого	0,25 (за кожен рік понад 30)
Креатинін крові	2,5 (за кожних 100 мкмоль/л понад норму)
Аланінамінотрансфераза сироватки крові	4,2 (за кожен 1 ммоль/л понад норму)
Гіпоальбумінемія	0,3 (за кожен г/л нижче 50)
Протромбіновий індекс	1,7 (за кожних 10 % нижче норми)
Біла жовч	10
Тріада Шарко	10

Запропонована таблиця прогностичних коефіцієнтів, дозволяє шляхом сумування відповідних значень кількості балів, отриманих від кожного з

клініко-лабораторних показників отримати відсоток імовірності летального наслідку у даного пацієнта. Дана методика придатна також для оцінки ефективності лікування, оскільки покращення клінічної та лабораторної картини захворювання наглядно покаже зменшення імовірності летального наслідку. Оскільки метод розрахунку коефіцієнтів базується на статистичному аналізі з елементами емпіричної оцінки деяких закономірностей, значення коефіцієнтів можуть бути перераховані відповідно до ширшої бази даних, чи до матеріалів іншої клініки з іншими тактичними підходами чи стандартами якості, тому запропоновані значення коефіцієнтів можуть уточнюватися.

Для практичного застосування запропонованої нами методики розрахунку ми використовуємо програму Microsoft Excell 2000, яка дозволяє шляхом внесення відповідних формул і значень показників відразу отримати прогнозовану летальність.

У даний час ми дотримуємося алгоритму визначення оптимальної хірургічної тактики в залежності від прогнозованої летальності. Так, якщо прогнозована летальність менша 40 %, показане застосування одноетапної дренуючої жовчні шляхи операції. При прогнозованій летальності у межах 40-60 % показане доповнення дренуючого втручання катетеризацією пупкової вени, застосування ентеро- та гемосорбції, призначення інтенсивної гепатопротекторної терапії. У випадках, коли прогнозована летальність перевищує 60 %, показана двохетапна тактика з передопераційною пункційною холангіостомією та відповідною передопераційною підготовкою протягом 5-7 діб, з наступним основним дренуючим біліарним втручанням та комплексом профілактики печінкової недостатності.

Результати, представлені у даному підрозділі опубліковані у двох статтях [386, 387].



## 5.2 Малоінвазійні технології біліарної декомпресії у хворих на холедохолітіаз

Згідно з тактичним алгоритмом, прийнятим у клініці, малоінвазійні методи лікування холедохолітіазу передбачають два шляхи видалення конкрементів з загальної жовчної протоки – ендоскопічну ретроградну холедохолітоекстракцію та лапароскопічну санацію холедоха шляхом екстракції конкрементів чи їх евакуацію у дванадцятипалу кишку.

Основний варіант хірургічної тактики при жовчнокам'яній хворобі ускладненій холедохолітіазом – двохетапне втручання, яке полягає у поєднанні ендоскопічної ретроградної папілотомії з літоекстракцією та лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ), застосовувалась за даними нашого ретроспективного дослідження починаючи з 1995 року і за період 1995-2002 років проведена у 18 % хворих на холедохолітіаз.

Втручання виконували дуоденоскопом „Olimpus” (Японія). Рентгенологічний контроль забезпечували за допомогою електронно-оптичного перетворювача „Filips” (Нідерланди). Папілотомію виконували струнним та гольчатим папілотомом. Холедохолітоекстракцію проводили кошичком Dormia. Механічних літотрипсій та балонних ділятацій великого дуоденального сосочка не проводили.

На етапі становлення методики ЕРПТ з ЛЕ частота невдач при ендоскопічній санації холедоха перевищувала 30 %. Кількість хворих, успішно вилікуваних з застосуванням даної технології щороку зростала (рис. 5.2). За період з 2003 по 2005 роки, вказана тактика стала пріоритетною. Ефективність її склала в цей період у середньому 83,5 %. Перевагою методики є мала інвазивність, незначна частота ускладнень, відсутність ускладнень, характерних для лапаротомії. У 2-2,5 раза знизилась тривалість стаціонарного лікування хворих.



Рис. 5.2. Зміна хірургічної тактики лікування хворих на калькульозний холецистит, ускладнений холедохолітіазом

Більшість ендоскопічних папілотомій та холедохолітоекстракцій проведено одномоментно. У 15,6 % хворих для успішної та повної холедохолітоекстракції була необхідність у повторному втручанні. Ще у 3,8% випадків конкременти мігрували в дванадцятипалу кишку самостійно протягом 3-7 днів після папілотомії. Успішної літоекстракції досягали навіть у випадках множинного холедохолітіазу (рис. 5.3).

У випадку невдалого результату літоекстракції (16,5 %) застосовували відкриті лапаротомні операційні втручання, переважно холедохолітотомію. Терміновість операції залежала від стану хворого, наявності ознак печінкової недостатності та супутніх захворювань. При ОЖ II-III ступеня важкості відкрити декомпресію біліарного тракту вважали за необхідне проводити після 2-3 денної мадикаментозної гепатопротекторної терапії з включенням глутаргіну та берлітіону.

А

Б

Рис. 5.3. Хворий Б. Карта стаціонарного хворого № 1569103.

А. Холангіограма з множинними конкрементами холедоха

Б. Конкременти, видалені при ендоскопічній літоекстракції

Відкриті операції при холедохолітіазі завжди супроводжувалися інтраопераційною холангіографією (ІОХ). Якщо за даними ІОХ контраст, внаслідок попередньої ретроградної папілотомії, вільно проникав у дванадцятипалу кишку і не було виявлено ознак холангіту та панкреатиту, операцію завершували зашиванням холедохотомної рани без зовнішнього дренивання жовчних проток (6). У інших випадках застосовували дренивання холедоха за Вишневським (12) чи за Холстедом (4). У 3 хворих конкремент не вдалося видалити з дистального відділу холедоха. У цих випадках провели трансфуоденальну папілосфінктеропластику (1) , або холедоходуоденостомію (2).

За період від 2003 до 2005 року у клініку поступило 28 хворих з резидуальним холедохолітіазом. З них у 18 хворих була ОЖ різного ступеня тяжкості. Усім хворим даної групи у день госпіталізації проводили ЕРПХГ та спробу ендоскопічної літоекстракції. У випадку невдалого результату ендоскопічної літоекстракції (8 хворих) обирали один з наступних варіантів тактики:

- невідкладну лапаротомію застосували у двох хворих, обидва випадки закінчилися летально від фульмінантного панкреонекрозу, та гострої ниркової недостатності на фоні холангіогенного сепсису;

- назобіліарне дренивання холедоха за Бейлі з відстроченою лапаротомією - у трьох хворих, одна з яких померла на 5 день після операції внаслідок гострої печінково-ниркової недостатності;

- повторну ендоскопічну літоекстракцію після 2-3 денної інфузійної терапії з антибіотиками та гепатопротекторами (глутаргін, берлітрон) проведено у трьох хворих з успішним результатом.

При наявності дренажа холедоха та відсутності повної обтурації біліарного тракту підготовку до повторної ендоскопічної літоекстракції проводили протягом більш тривалого періоду – до 2 тижнів. У цей час промивали холедох антисептиками, розчинами антибіотиків та гепарином з

метою санації холангіту та часткового розм'ягшення і фрагментації конкрементів та замазкоподібного вмісту (рис. 5.4).

Рис. 5.4. Холангіограма хворої С. Карта стаціонарного хворого № 2291005. Фрагментовані конкременти у холедошу підготовлені до ендоскопічної літоекстракції.

- 1 – дренажна трубка у холедошу;
- 2 – фрагментований конкремент;
- 3 – інтрапанкреатична частина холедоша

Відстрочена тактика дозволяє досягнути кращої відповідності між діаметром найбільшого конкремента та дистальної частини холедоша. Як правило, вдається досягнути певного розширення діаметру дистальної частини холедоша за рахунок зменшення набряку слизової оболонки, механічної дилатації каменем та жовчної гіпертензії. Це дозволяє без ризику провести холедохолітоекстракцію кошичком Дорміа.

Починаючи з 1998 року у ряді випадків, при наявності протипоказів чи неможливості проведення папілотомії застосовували тактику консервативної санації холедоха перед проведенням ЛХЕ. Зокрема у 12 хворих з дрібними – до 0,6 см поодинокими конкрементами у холедогу і транзитною обтураційною жовтяницею застосовували поєднання препаратів спазмолітичної та холекінетичної дії, що дозволило у 8 хворих досягти міграції конкремента у кишечник і успішно провести другий етап лікування – лапароскопічну холецистектомію.

Вказана тактика супроводжується певною небезпекою виникнення ускладнень. Так, у 2 хворих відмічено зростання концентрації панкреатичних ферментів і трансаміназ у крові, що було розцінено, як набряковий панкреатит і викликало необхідність корекції лікувальної тактики. Існує імовірність вклинення конкремента у дуоденальний сосочок з розвитком гострого деструктивного панкреатиту.

Для уникнення цього ускладнення необхідний ретельний відбір хворих та динамічне спостереження з своєчасним прийняттям рішення про застосування додаткової терапії. Водночас тактика „медикаментозної санації” холедоха з наступною ЛХЕ у ряді випадків має суттєві переваги. Зокрема, позитивною ознакою є збереження автономності біліарної системи, попередження ускладнень, пов'язаних з функціональною недостатністю папілярного сфінктерного апарату.

Перспективним напрямком розвитку та удосконалення комплексного хірургічного лікування холелітіазу є запровадження лапароскопічних методів санації холедоха, зокрема лапароскопічної холедохоскопії яка дозволяє провести корекцію біліарної патології за один етап, без розтину фатерового сосочка.

Протягом 2002-2005 років проведено 12 операцій у хворих на холедохолітіаз з застосуванням холедохоскопії. Серед них 8 холедохоскопічних ревізій холедоха при лапаротомії та 4 холедохоскопії шляхом лапароскопічного доступу. Холедохоскопії проводили з

застосуванням фіброволокнистого холедохоскопа виробництва фірми „Wolf” (Німеччина) з комплектом відеоапаратури та освітлювачем фірми „Shtorz” (Німеччина). Для створення якісної візуалізації жовчних проток через іригаційний канал холедохоскопа через крапельницю постійно вводили стерильний ізотонічний розчин хлориду натрію. При лапаротомному доступі робочу частину холедохоскопа вводили через холедохотомний розріз. Під час лапароскопічних втручань застосовували як холедохотомний доступ за допомогою холедохотома фірми „Wolf” (Німеччина), так і через поперечний надріз міхурової протоки. При введенні холедохоскопа через холедохотомний розріз отримували достатньо якісне зображення проксимальної частини загальної жовчної протоки, загальної печінкової та дольових проток до третього порядку (рис. 5.5). За наявності гіперемії, набряку слизової оболонки жовчних проток, точкових крововиливів, гнійного вмісту та фібринних плівок у їх просвіті констатували холангіт (рис. 5.6), який часто не проявлявся характерною клінічною картиною у вигляді тріади Шарко. При виявленні конкрементів у просвіті холедоха їх видалення за допомогою літоекстрактора типу Dormia проводили у 2-х хворих (рис. 5.7, 5.8), за допомогою балонного літоекстрактора типу Fogarti у 3 випадках. Проштовхування конкрементів у дванадцятипалу кишку проводили у 3 випадках, коли діаметр конкремента не перевищував 5 мм.

Огляд дистальної частини загальної жовчної протоки дозволяє отримати якісне зображення лише при порушенні прохідності жовчних проток внаслідок холедохолітіазу чи стенозуючого папіліту. У випадках доброї прохідності холедоха його просвіт має вигляд вузької щілини (рис. 5.9) яка мало розправляється подачею іригаційного розчину. Місце злиття панкреатичної протоки та холедоха виявляється у вигляді конфлюенсу, який візуально мало відрізняється від розгалуження печінкових проток у проксимальному напрямку. При проникненні у дванадцятипалу кишку, остання має вигляд мало освітленої камери з пінистим вмістом (рис. 5.10).

Рис. 5.5. Загальний вигляд проксимальної частини гепатикохоледоха підчас холедохоскопії хворого К. Карта ст. хв. № 1574503

Рис. 5.6. Ознаки гнійно-фібринозного холангіту підчас холедохоскопії хворого Г. Карта стаціонарного хворого № 1584703



Рис. 5.7. Наявність конкремента у холедоху підчас холедохоскопії у хворой М. Карта стаціонарного хворого № 1547203

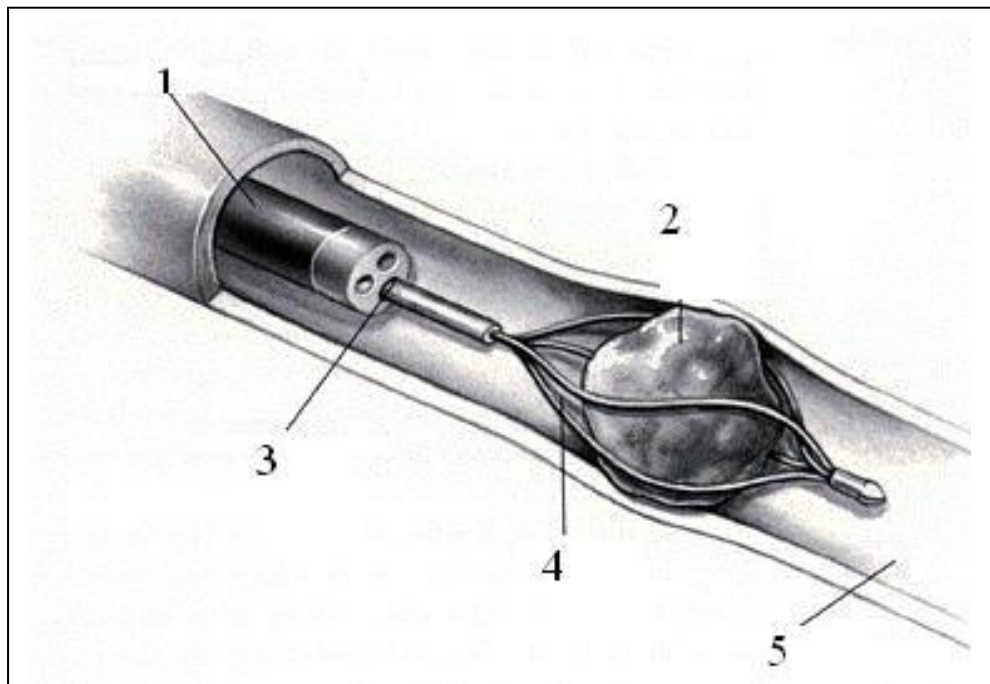


Рис. 5.8. Схема холедохоскопічної літоекстракції

1 - холедохоскоп; 2 – конкремент; 3 - інструментальний канал; 4 - літоекстрактор типу Dormia; 5 – загальна жовчна протока

Рис. 5.9. Дистальна частина гепатикохоледоха підчас холедохоскопії хворого П. Карта стаціонарного хворого № 1701503

Рис. 5.10. Проникнення холедохоскопа у просвіт дванадцятипалої кишки під час холедохоскопії у хворого П. Карта стаціонарного хворого № 1701503

Показами до холедохоскопії вважали інтраопераційно виявлені ознаки жовчної гіпертензії: поширення холедоха, підтікання жовчі під тиском при кліпуванні міхурової протоки, підозра на міграцію конкремента з міхурової протоки у гепатикохоледох під час операції, неможливість провести ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію. Недоліками методу холангіоскопії є збільшення загальної тривалості операції, складність проведення втручання, необхідність застосування інтракорпоральних швів та зав'язування вузлів, висока вартість обладнання. Однак, вказані недоліки компенсуються суттєвим зниженням ризику резидуального холедохолітіазу за рахунок якісного огляду просвіту холедоха, що дозволяє не лише визначити його прохідність, але і візуально оцінити запальні зміни слизової оболонки.

З метою вивчення переваг та недоліків сучасних варіантів хірургічної тактики проведено аналіз особливостей мініінвазивних хірургічних операцій та результатів лікування 226 хворих на холедохолітіаз із явищами обтураційної жовтяниці різної інтенсивності і тривалості. Середній вік хворих обстеженої групи склав  $(54,6 \pm 12,3)$  року. Співвідношення чоловіків до жінок склало 1:4. Тривалість жовтяниці коливалася від 5 до 21 дня. У 35% хворих жовтяниця мала транзиторний, у решти – наростаючий характер. Явища холангіту спостерігали у 23,5 % хворих. У процесі лікування у цих хворих було застосовано 6 варіантів лікувальної тактики (табл. 5.6). Перший варіант – вищеописана двохетапна тактика, був найпоширенішим і застосовувався у хворих з встановленим до операції діагнозом жовчнокам'яної хвороби, ускладненої холедохолітіазом. Другий варіант – зворотньої послідовності етапів застосовувався у випадках, коли холедохолітіаз був виявлений після ЛХЕ. Третій варіант – ізольована ЕРПСТ з ЛЕ виконували у випадках резидуального холедохолітіазу у хворих, які перенесли холецистектомію у минулому, або у окремих випадках, коли холецистектомію не проводили через протипокази, чи відмову хворого. Операцію лапароскопічної холедохолітоекстракції

проводили при неможливості виконання ендоскопічних втручань, або при інтраопераційному виявленні холедохолітіазу під час ЛХЕ. Випадки застосування медикаментозної санації холедоха описані вище. Відкрита холедохолітотомія виконувалася при невдалій літоекстракції одним з попередніх методів.

Таблиця 5.6

**Варіанти хірургічної тактики у хворих з холедохолітіазом,  
ускладненим обтураційною жовтяницею**

№	Тактика	Кількість хворих
1	ЕПСТ з ЛЕ + ЛХЕ	120
2	ЛХЕ +ЕПСТ з ЛЕ	18
3	ЕПСТ з ЛЕ	8
4	Лапароскопічна холедохолітоекстракція	6
5	Медикаментозна санація холедоха + ЛХЕ	12
6	Відкрита холедохолітотомія	62

З метою оцінки впливу різних варіантів лікувальної тактики на функціональний стан печінки і жовчних проток вивчено динаміку деяких показників ефективності лікування і загального стану хворих. Безпосередні та віддалені наслідки лікування у залежності від варіантів хірургічної тактики вивчали за записами у карті стаціонарного хворого, амбулаторній картці та результатами опитування (табл. 5.7).

Перелік запитань, включених у опитування крім констатації наслідків лікування даного захворювання враховував основні критерії якості життя за шкалою SF-36 ([www.SF-36.org](http://www.SF-36.org)). По 5-10 хворих з кожної групи, сформованої за варіантами хірургічної тактики, були викликані у клініку і обстежені у період від 1 до 5 років після операції. Обстеження включало УЗД, ФГДС, загальний аналіз крові, аналіз крові на білірубін, трансамінази,

ЛФ, МД, ДК, СМП, протромбіновий індекс, креатиніновий кліренс, П-1, TNF- $\alpha$ ..

Таблиця 5.7

**Наслідки різних варіантів хірургічної тактики за результатами опитування**

Варіант тактики	Летальність	% ускладнень	Термін госпіталізації	% повторних звертань	% відмінних та добрих результатів за SF-36	% суб'єктивних ознак патологічних розладів
1	1	8,6	4,6	34,3	75,4	11,4
2	0	6,9	5,4	28,5	78,1	20*
3	0	5,8	3,1	32,4	77,6	11,2*
4	0	6,6	6,2	25,4	80,4	16,6
5	0	3,1	6,4	20,7	82,5	8,3
6	0	8,5	9,5	38,6	70,4	11,2

\* - дані недостовірні через малу кількість респондентів

Мала кількість обстежених по окремих групах не дозволяє обґрунтовано стверджувати про суттєву перевагу одної з тактичних схем, однак помітно, що найкращі функціональні результати спостерігаються після застосування обмеженої хірургічної інтервенції, як відносно операційного доступу, так і щодо ушкодження сфінктера Одді (4-й, 5-й, варіанти хірургічної тактики). Тобто найбільш функціональними та малотравматичними втручаннями при холедохолітазі слід визнати медикаментозну та лапароскопічну санацію холедоха, однак, оскільки покази до цих втручань значно обмежені, методом вибору у останні роки стало послідовне виконання ЕПСТ та ЛЕ з наступною ЛХЕ.

Відповідно до виявлених відхилень, пацієнтів розподіляли до одного з шести клінічних синдромів (табл. 5.8). Переважна більшість виявлених порушень не мали маніфестуючого характеру і перебігали субклінічно. Проте, поглиблене лабораторне та інструментальне обстеження дозволило виявити у частини пацієнтів розлади, переважно функціонального характеру.

Таблиця 5.8

**Віддалені наслідки різних варіантів хірургічної тактики при  
холедохолітіазі ускладненому печінковою недостатністю**

№ досл. групи	Всього обстежених	З них виявлено клінічні синдроми (к-сть хворих)									Всього ускладнень (%)
		гепатопатія	рецидивуючий холангіт	рецидивуючий панкреатит	дискінезія СО	холестаза	мезенхімально-запальний	цитоліз	печінкова дисфункція	диспептичний	
1	50	1	3	2	2	0	5	4	2	12	66
2	10	0	1	1	2	0	1	0	0	2	70
3	5	0	1	1	1	0	2	0	0	1	100
4	5	0	0	0	0	0	1	0	0	1	20
5	10	0	0	1	0	1	0	0	0	1	30
6	32	2	1	1	0	0	2	1	1	12	63

Літературні джерела не дають однозначних рекомендацій про доцільність вичікувального періоду між проведенням ЕПСТ з ЛЕ та ЛХЕ. Основною мотивацією, яку приводять для обґрунтування необхідності перерви перед ЛХЕ, є небезпека дуоденальної кровотечі та гострого

панкреатиту після одночасного виконання двох травмуючи втручань на біліарній системі [3]. Однак при вичікуванні зростає небезпека повторної міграції конкрементів у холедох. Для визначення оптимального варіанту лікувальної тактики ми порівняли їх ефективність при проведенні обох втручань в один день (23 хворі) і послідовних втручань з перервою, 2-3 дні (106 хворих). Оцінювали частоту виникнення клінічно маніфестуючого гострого панкреатиту (ГП), частоту післяопераційної гіперамілазурії, кількість конверсій, частоту післяопераційної холереї, частку хворих у яких виник рецидив холедохолітіазу, кровотечі з папілотомного розрізу, тривалість стаціонарного лікування (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Порівняльний аналіз деяких результатів застосування „тактики одного дня” і „тактики перерви між етапами” (кількість хворих)**

Варіанти тактики	Кровотеча під час ЕРПСТ	Гострий панкреатит	Гіперамілазурія без проявів ГП	Конверсії	Холерея	Рецидив холедохолітіазу	Тривалість госпіталізації (днів)
„одного дня”	0	2	3	1	4	0	4,2
„перерви між етапами”	23	1	2	1	3	1	7,5

Порівняльний аналіз свідчить про відсутність суттєвої переваги у жодної з альтернативних тактичних схем з точки зору частоти виникнення гострого панкреатиту, чи повторної міграції конкрементів. У 22 % хворих після папілотомії виникла кровотеча, яка вимагала призначення

консервативних гемостатичних середників, а у 5 хворих – повторної дуоденоскопії для місцевого контролю кровотечі. Лише у 2-х випадках виникла необхідність в дуоденотомії і прошиванні кривавлячої ділянки. У решти хворих призначення гемостатичної терапії мало профілактичний характер, оскільки кровотечі під час ендоскопічного втручання в них не спостерігали. Водночас, тактика „одного дня” скорочує тривалість госпіталізації хворого і є більш привабливою в економічному відношенні.

Таким чином, показами для проведення лапароскопічного етапу лікування через 1-3 дні після ЕРПТ з ЛЕ слід вважати лише ті випадки, коли під час папалотомії спостерігали кровотечу, яка може вимагати спостереження для визначання хірургічної тактики.

Серед обстежених 39 хворих лише у 8 (20,5 %) санація холедоха проведена одномоментно. У 22 (56,4 %) конкременти відійшли самостійно протягом 1-2 діб після папілотомії. У 9 хворих (23,1 %) виникла необхідність у репапілотомії. У 8 хворих ЕПСТ проведена як ізольоване втручання. Лапароскопічну холецистектомію не проводили у хворих з тяжкими супутніми захворюваннями, які вважали відносними протипоказами до проведення інтубаційного наркозу чи пневмоперитонеуму. Ускладнень після ЕПСТ „без холецистектомії” не спостерігали. У 6 хворих застосували лапароскопічну санацію холедоха за допомогою холедохоскопа, балонного та дротяного літоекстрактора. У 5 хворих спроба лапароскопічної холедохолітоекстракції не вдалася, що викликало необхідність конверсії. У 12 хворих з необструктивним холедохолітіазом, викликаним дрібними одиничними конкрементами застосовували медикаментозну санацію холедоха. Схема, яка застосовувалась у даному варіанті тактики полягала у призначенні холеретичної терапії: магнію сульфат 20 % - 10,0 per os, метоклопрамід 2,0 д/м. Після появи больових відчуттів у правому підребр'ї застосовували внутрішньовенне введення спазмолітиків (Но-шпа форте - 4,0, а при відсутності ефекту - глюкагон 2,0, або нітрогліцерин 0,005). В усіх випадках



больовий синдром проходив протягом 10 – 30 хв. При отриманні сонографічного підтвердження про відсутність ознак холедохолітазу хворим проводили ЛХЕ з інтраопераційною холангіографією.

Таким чином, оптимальні тактичні алгоритми сучасної хірургії холедохолітазу включають наступні положення:

- пріоритетним напрямком удосконалення хірургічної тактики є обмеження інтервенційності втручання мінімально необхідним і достатнім для досягнення мети способом;
- у тих випадках, коли холедохолітаз викликаний дрібними – до 3 мм і нечисленними конкрементами можлива медикаментозна санація холедоха з наступною ЛХЕ, а при неефективності даного методу на протязі 2-3 днів показана лапароскопічна холедохолітоекстракція;
- при наявності холедохолітів, діаметром від 3 до 15 мм, пріоритетним методом лікування є ЕПСТ з холедохолітоекстракцією, після рентгенологічного підтвердження успішності літоекстракції проводиться ЛХЕ, яка може бути проведена в один день з ЕПСТ;
- у випадку невдалої спроби екстракції конкрементів при ЕПСТ показане повторне проведення ендоскопічного втручання наступного дня чи через день, а у випадку неефективності повторних ендоскопічних втручань необхідне проведення лапаротомії з холедохолітотомією.

### **5.3 Малоінвазійна біліарна декомпресія у хворих на обтураційні жовтяниці пухлинного генезу**

При ОЖ пухлинного генезу клінічні особливості перебігу захворювання зумовлюють запізніле надання хірургічної допомоги. Поступове наростання біліарної обструкції при незначному больовому синдромі та відсутності гострого холангіту на початку захворювання сприяє

тривалій компенсації функціонального стану печінки. Проведення хірургічних декомпресійних втручань після тривалого підпечінкового холестазу незалежно від його етіології у післяопераційному періоді часто супроводжується погіршенням функціонального стану печінки внаслідок швидкої декомпресії біліарної системи. Боротьба з біліарним декомпресійним синдромом може стати певним резервом зниження ранньої післяопераційної летальності у хворих на тривалі жовтяниці. Оскільки малоінвазійні способи біліарної декомпресії при пухлинних жовтяницях – ендобіліарне стентування ендоскопічним, трансдуоденальним, лапароскопічним, чи пункційним доступом, на відміну від білідигестивних анастомозів, супроводжуються повільним зниженням біліарного тиску та обмеженим градієнтом гідростатичного тиску, слід очікувати зниження небезпеки постдекомпресійних печінкових дисфункцій. Водночас малоінвазійні втручання мають виключно паліативний характер і не розглядаються, як альтернатива до радикальних операцій при даній патології.

За результатами ретроспективного аналізу роботи клініки, з 2002 року ендоскопічні методи діагностики та паліативного лікування пухлинних жовтяниць демонструють досить високу інформативність та ефективність (рис. 5.11, 5.12).

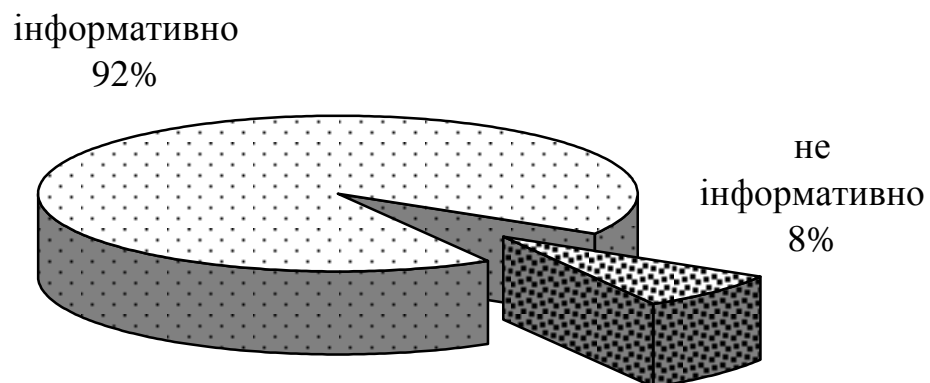


Рис. 5.11. Інформативність ЕРПХГ при пухлинних жовтяницях

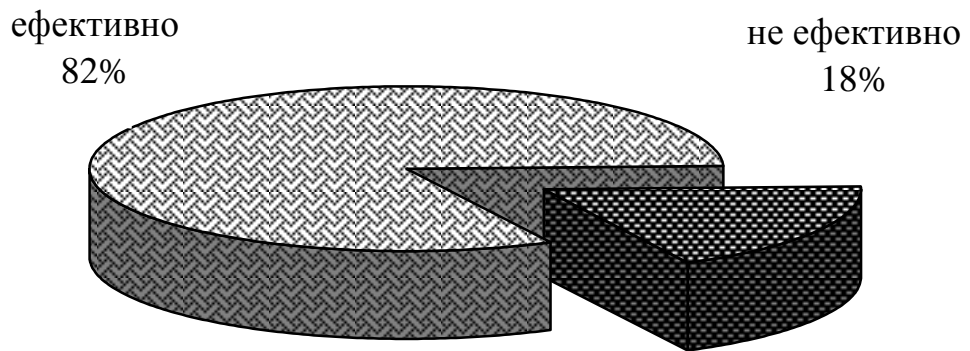


Рис. 5.12. Ефективність ендоскопічного стентування жовчних проток при пухлинних жовтяницях

Нами проведено клінічні спостереження та аналіз результатів лікування у 82 хворих, яким виконані малоінвазійні жовчовідвідні операції у клініці кафедри госпітальної хірургії ІФДМУ з 2003 по 2005 рік. Дослідну групу склали 55 хворих, яким проведено ендоскопічне ретроградне біліарне стентування (ЕРБС), 6 хворих, яким проведено черезшкірне черезпечінкове ендобіліарне стентування (ЧЧЕБС), 5 хворих, які перенесли лапароскопічне ендобіліарне стентування (ЛС ЕБС), та 16 хворих, які перенесли ендобіліарне стентування лапаротомним доступом (ЛТ ЕБС). Для біліарного стентування застосовували набори „Valton”(Польща), пластикові біліарні стенти „MIT Ltd” (Росія), а також ендобіліарні стенти „Каммед” (Україна) типу „pig tail”. Використовували стенти діаметром 8-10 фр. У якості контрольної групи використали результати обстеження 10 хворих, яким проведено лапаротомічну холецистоентеростомію (ХЕС). Ефективність лікування оцінювали за комплексом клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень, включаючи доплерографічне дослідження печінкового кровотоку. Функціональний стан печінки оцінювали за

інтегральним показником Q (за Е.Г. Мачуліним [10]). Порівнювали також тривалість операції, кількість невдалих спроб, частоту ускладнень, тривалість виживання.

Серед дослідної групи у 38 хворих виявили пухлину головки підшлункової залози, у 18 хворих – пухлину позапечінкових жовчних проток, у 6 – рак фатерового соска, у 9 – пухлину ворітної зони печінки.

Ендоскопічне біліарне стентування проводили відразу після ЕРПХГ. Підтверджений рентгенологічно та сонографічно діагноз пухлинної обструкції жовчних проток вважали показанням до даного виду біліарної декомпресії. Провідник вводили у проксимальному напрямку на максимальну глибину. Стент діаметром 7 фр відповідно до інструментального каналу дуоденоскопа вибирали достатньої довжини для фіксації його дистального кінця у вічку фатерового соска (рис. 5.13). Про ефективність втручання судили за поступленням жовчі у дванадцятипалу кишку.

Рис. 5.13. Холангіограма хворого Л. Карта стаціонарного хворого № 304604. Д-з: Рак позапечінкових жовчних проток. Блок проксимальної частини холедоха. Ендоскопічне біліарне стентування

Серед хворих досліджуваної групи проведено 6 операцій ЧЧПБС. Після успішної тонкоголкової пункції жовчної протоки під сонографічним контролем, використовуючи пункційну насадку з наступною контрольною холангіографією, накладали мікрохолангіостому за Сельдінгером. Отримавши достатній дебіт жовчі через 2-3 дні, після премедикації наркотичними анальгетиками та під місцевим знеболюванням під рентгенологічним контролем проводили дилатацію холангіостоми до діаметра 8-10 фр розширювачами наростаючого діаметра. При цьому намагалися проникнути провідником нижче місця пухлинної обструкції. Про успішність втручання свідчило проникнення контрасту у дванадцятипалу кишку. Встановлення стента супроводжувалось незначними больовими відчуттями. Ускладнення виникли у 2 хворих: кровотеча та підтікання жовчі у черевну порожнину. Обидва ускладнення викликали необхідність лапаротомії.

ЛС ЕБС проводили після діагностичної лапароскопії та встановлення нелперабельності пухлини, яка викликала блок відтоку жовчі. З метою удосконалення технології операції нами запропоновано спосіб лапароскопічного стентування жовчних проток при пухлинній обструкції дистального відділу холедоха, який полягає у тому, що стент з провідником проводиться через міхурову протоку у дванадцятипалу кишку. Після видалення провідника і рентгенологічного підтвердження пасажу контрасту стент фіксується лігатурою до міхурової протоки, а зовнішній кінець виводиться назовні через контрапертуру. Пасаж жовчі відбувається через боковий отвір у стенті. Через зовнішній кінець стента можна провести у післяопераційному періоді промивання стента і жовчних проток для профілактики його тромбування при гемобілії, яка часто спостерігається після реканалізації місця звуження. На 2-3 день після операції зовнішній кінець стента вкорочується, заглушається і фіксується під шкірою у правому підребр'ї.

ЛТ ЕБС застосовували у 16 хворих, яким не вдалося встановити стент ендоскопічним ретроградним шляхом, або діагноз неоперабельної пухлини позапечінкових жовчних проток був встановлений під час лапаротомії. У більшості з них (12) виявляли пухлинну обструкцію III-IV рівня за Bismuth. У 4 хворих виявлено рак жовчного міхура з проростанням у праву долю печінки та субтотальною інвазією у позапечінкові жовчні шляхи. Серед 16 хворих, яким проведено даний варіант жовчовідвідного втручання у 8 хворих стент введено в гепатикохоledoх, ще у 6 хворих стентовані обидві печінкові протоки, у двох хворих стент вдалося провести лише у праву печінкову протоку. Стентування проводили через холедохотомічний розріз у супрадуоденальному відділі холедоха. Після рентгенологічного підтвердження функціонування стента холедох зашивали наглухо.

Хворим контрольної групи (10), у яких діагностовано пухлинний блок дистального відділу холедоха, провели ХЕС, використавши серединний лапаротомний розріз (8), та правобічний параректальний мінідоступ (2). Параректальний розріз проводили після лапароскопічної ревізії та підтягування до місця планованої мінілапаротомії початкового відділу голодної кишки. В усіх 10 хворих співустья формували двохрядним вузловим швом з міжпетельним анастомозом за Брауном. Довжина біліодигестивного анастомозу коливалася від 1,5 до 2 см.. Перед виконанням операції в усіх випадках проводили інтраопераційну холецистохолангіографію з метою підтвердження прохідності міхурової протоки.

Нами проведено порівняння окремих показників ефективності та інвазивності дренуючих біліарну систему втручань (табл. 5.10). Аналіз вказує на те, що ендоскопічне стентування має ряд переваг, зокрема, дає найбільший вигаш у часі, не потребує загального знеболення, рідко супроводжується ускладненнями. Середня тривалість виживання серед хворих, які перенесли малоінвазійні паліативні декомпресійні втручання склала  $310 \pm 115$  днів проти  $220 \pm 106$  днів при відкритих паліативних операціях ( $p > 0,05$ ).

Метод черезшкірного пункційного стентування жовчних проток давно займає важливе місце у арсеналі жовчовідвідних втручань. Даний метод характеризується мінімальною інвазивністю, швидким виконанням та короткочасністю перебування хворого у стаціонарі.

Таблиця 5.10

**Порівняння різних видів жовчовідвідних операцій**

Метод дренуючої операції	Тривалість операції (хв)	Загальне знеболювання	Невдачі (%)	Ускладнення (%)	Тривалість госпіталізації (л/д)
ЕРБС (n = 55)	58±13	-	25,0	4	5,1±1,5
ЧЧПБС (n = 6)	32±8	-	40,0	20,0	17,8±2,4
ЛС + БС (n = 5)	110±15	+	33,3	20	7,3±1,4
ЛТ + С (n=16)	135±16	+	12,5	25	10,5±3,1
ХЕС (n=10)	108±20	+	0	10,0	12,3±2,5

Лапароскопічне біліарне стентування має єдину перевагу перед ендоскопічним стентуванням – можливість проведення біопсії. Однак технічна складність проведення стента з лапароскопічного доступу зумовлює значний відсоток невдач.

Лапаротомічне ендобіліарне стентування іноді є єдиною можливим способом забезпечити жовчовідведення, коли інші методи невдали.

Холецистоентеростомія є класичним методом паліативного дренивання жовчних проток при пухлинах дистального відділу холедоха і головки підшлункової залози. Задовільні безпосередні результати,

надійність та безпечність виконання операції загальновідомі. Недоліком даного методу дренування жовчної системи є складність проконтролювати достатню прохідність міхурової протоки, обмеженість її застосування лише при оклюзії дистального відділу холедоха. На відміну від „стентових” способів декомпресії, ХЕС забезпечує швидке зниження біліарного тиску через відносно великий діаметр білідигестивного співустя, а також великий градієнт тиску між жовчним міхуром та просвітом кишки. Імовірно, вказані особливості даного виду біліарної декомпресії створюють передумови для виникнення СБД у хворих з тривалою ОЖ та наявністю печінковоклітинної недостатності.

Аналіз впливу режиму декомпресії на виникнення печінкових дисфункцій у клінічних умовах обмежених. Оскільки безпосереднє вимірювання біліарного тиску при відсутності зовнішнього доступу до біліарної системи затруднене, ми досліджували непрямі ознаки біліарної компресії печінкової паренхіми, зокрема за доплерографічними показниками.

Для вивчення ступеня впливу різних способів біліарної декомпресії на динаміку печінкового кровотоку проводили доплерографічне дослідження загальної печінкової артерії з визначенням індексу периферичного опору у різні терміни після операції (табл. 5.11). Визначали динаміку зміни периферичного судинного опору у залежності від виду хірургічної декомпресії жовчних проток.

Дослідження характеристик периферичного судинного опору після біліарної декомпресії показує, що після операції спостерігається чітка тенденція до зниження даного показника. Водночас, характер зниження периферичного опору судинного русла після біліарної декомпресії залежить від виду декомпресійного втручання. Методи дренування жовчних проток, які забезпечують швидке зниження біліарного тиску (ХЕС), викликають більш виражений характер гемодинамічних зрушень, які можна характеризувати як „шоковий”, у той час, як повільний темп декомпресії



викликає більш поступову адаптацію судинного тонусу і характеризується повільною динамікою зниження периферичного судинного опору.

Таблиця 5.11

**Динаміка індексу периферичного опору за даними доплерографії загальної печінкової артерії при різних способах біліарної декомпресії**

Характер дренуючої операції	Індекс периферичного опору				
	До операції	3-5 год після операції	I доба після операції	II доба після операції	III доба після операції
ЕРБС (n=55)	0,92±0,04	0,84±0,09*	0,78±0,12*	0,72±0,09*	0,66±0,08*
ЧЧПБС (n=6)	0,88±0,02	0,78±0,12*	0,77±0,09*	0,68±0,07*	0,58±0,15*
ЛС + БС (n=5)	0,90±0,07	0,72±0,08*	0,65±0,04*	0,67±1,20*	0,57±0,05*
ЛТ + БС (n=8)	0,87±0,08	0,75±0,06*	0,71±0,08*	0,68±0,07*	0,63±0,09*
ХЕС (n=10)	0,93±0,17	0,52±0,03*	0,54±0,08*	0,51±0,09*	0,60±0,12*

Примітки:

\* - достовірність відмінностей ( $p < 0,05$ )

\*\* - відмінність недостовірна ( $p > 0,05$ )

Різна швидкість зниження периферичного опору при альтернативних способах біліарної декомпресії добре помітна при графічному відображенні результатів дослідження (рис. 5.14).

Різке зниження гідростатичного тиску у перші години після хірургічного втручання, як видно, є найбільш характерною функціональною ознакою білідигестивних анастомозів. Проте, немає жодних досліджень,

які б підтвердили корисний характер такої швидкої декомпресії. Натомість, з точки зору профілактики СБД, більш позитивний вплив на функціональний стан печінки слід було б очікувати від методів „повільної” біліарної декомпресії.

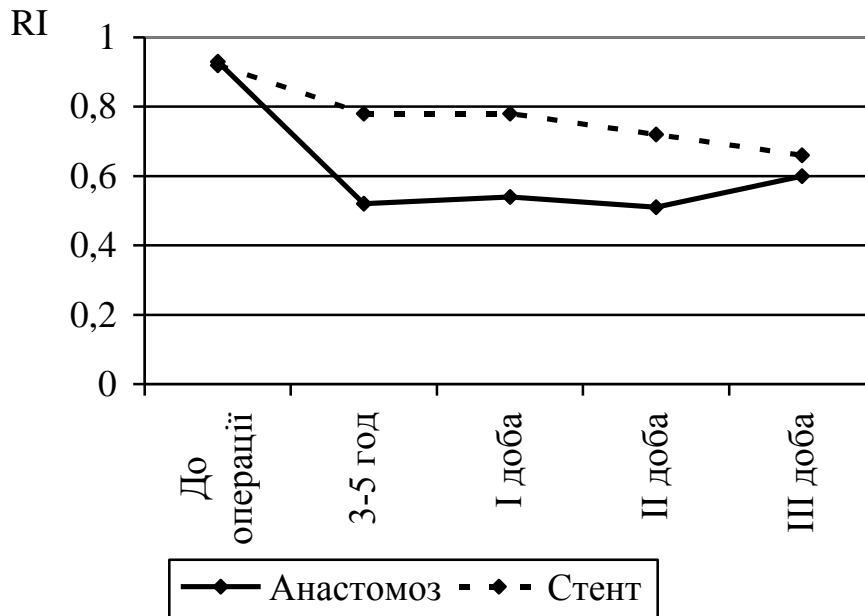


Рис. 5.14. Характер зниження індексу периферичного опору після різних методів біліарної декомпресії

Зниження біліарного тиску є основною метою паліативних хірургічних втручань при ОЖ пухлинного генезу. Природнім є прагнення хірургів досягти біліарної декомпресії тим методом, який дає більш швидкий ефект. Клінічні спостереження свідчать, що методи малоінвазійної біліарної декомпресії, внаслідок обмеженого діаметру ендобіліарних стентів супроводжуються повільнішою динамікою зниження концентрації білірубіну, більш тривалим періодом регресії жовтяниці та інших клінічних і біохімічних ознак холестазу. Проте, ми не виявили наукових досліджень, які б вказували на меншу клінічну ефективність методів ендобіліарного стентування у порівнянні з традиційними методами, які передбачають накладання білідигестивних анастомозів з високим градієнтом біліарної декомпресії.

З метою порівняння швидкості нормалізації метаболічного гомеостазу після застосування різних методів біліарної декомпресії, протягом раннього післяопераційного періоду у хворих на пухлинні ОЖ, ми дослідили динаміку холестатичного, цитолітичного та гепатодепресивного синдромів в залежності від методу дренивання біліарної системи при ОЖ пухлинного генезу (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Динаміка біохімічних показників після малоінвазійної та відкритої декомпресії жовчних проток у хворих на ОЖ пухлинного генезу**

Показник	Малоінвазійна декомпресія (n=55)	Відкрита декомпресія (n=10)	Коефіцієнт достовірності
Середня швидкість зниження білірубінемії (ммоль/л за добу)	4,37 ± 0,13	7,51 ± 0,43	p< 0,05
Швидкість зниження лужної фосфатази (ммоль/л за добу)	0,28 ± 0,05	0,45 ± 0,05	p< 0,05
Зростання коефіцієнта Де-Рітиса (од/добу)	0,13 ± 0,003	0,07 ± 0,015	p< 0,05
Зниження ЛДГ сироватки крові (мкат/л за добу)	0,1 ± 0,02	0,06 ± 0,03	p< 0,05
Зростання аргінази сироватки крові (мкмоль/0,1мл за добу)	0,08 ± 0,005	0,02 ± 0,008	p> 0,05
Нормалізація протромбінової активності (діб п/операції)	5,1 ± 1,4	7,5 ± 1,2	p< 0,05
Середній приріст альбуміну сироватки (г/л за добу)	2,4 ± 0,3	1,6 ± 0,9	p< 0,05
Середній приріст добового кліренсу креатиніну (мкмоль/кг за добу)	13,4 ± 0,31	13,7 ± 1,49	p< 0,05

Як і очікувалося, у групі хворих, яким проведено ХЕС спостерігали вищу швидкість регресії холестатичного синдрому. Так, середня швидкість зниження загального білірубіну та лужної фосфатази сироватки у групі хворих, які перенесли ХЕС на 10-12 % вища. Однак клінічна симптоматика печінково-клітинної недостатності у даній групі хворих була більш стійкою ніж у хворих, які перенесли малоінвазійні декомпресійні операції. Дві третини хворих даної групи потребували у післяопераційному періоді лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії. У 2 хворих виникла необхідність у гемодіалізі у зв'язку з наростанням ниркової недостатності. Як правило, протягом 5-7 днів після операції спостерігали астено-вегетативні розлади, інверсію сну, нудоту, відсутність апетиту. Натомість клінічна динаміка у групі хворих, які перенесли ендобіліарне стентування відрізнялася досить швидкою, протягом 3-5 днів, нормалізацією загального стану хворих, зменшенням жовтушності шкіри та слизових оболонок, зникненням свербіння шкіри, швидким становленням перистальтики кишечника. Після малоінвазійних методів декомпресії, як правило, відсутні клінічні ознаки погіршення загального стану хворих у післяопераційному періоді. У жодного хворого дослідної групи не відмічали дестабілізації гемодинамічних показників.

Як видно з таблиці 5.12 цитолітичний синдром після малоінвазійних втручань має достовірно швидші темпи нормалізації. Зокрема відмічено кращу динаміку зростання коефіцієнта де Рітіса. Відмічено достовірно кращу динаміку нормалізації ЛДГ сироватки крові.

Швидкість нормалізації аргінази сироватки крові також краща після проведення малоінвазійної декомпресії, однак достовірність відмінностей за даним показником недостатня.

Відновлення білково-синтетичної функції печінки у хворих, які перенесли малоінвазійні методи операції також відбувається з кращою динамікою, ніж у контрольній групі, що можна розцінювати як показник

покращення метаболічної активності гепатоцитів, а також пов'язане з швидшим відновленням ентерального харчування.

Відмічено також, що у дослідній групі хворих настає швидше покращення добової екскреції креатиніну, зумовлюючи менший ризик розвитку печінково-ниркової недостатності. Краща динаміка останнього показника імовірно пояснюється більш збалансованою водно-електролітною рівновагою у хворих, які перенесли малоінвазійні операції, адже лапаротомія супроводжується закономірною дегідратацією внаслідок секвстрації рідини, порушення ентерального травлення, блювоти та мікроциркуляторних розладів.

Для оцінки функціонального стану печінки після альтернативних видів біліарної декомпресії застосували  $^{13}\text{C}$  - метацетиновий тест. Оскільки комп'ютерна інтерпретація результатів метацетинового тесту розроблена лише для хворих з дифузними захворюваннями печінки, ми не користувалися системою оцінки функціонального стану печінки у балах, як пропонується у розробників програмного забезпечення тесту. Натомість ми проводили аналіз графічних кривих, які вказують на концентрацію радіоактивного ізотопу  $^{13}\text{C}$  у послідовних порціях видихуваного повітря протягом 120 хв. Для встановлення характеристик детоксикаційної здатності здорової печінки провели обстеження групи з 5 практично здорових осіб різної статі віком від 35 до 50 років, які не мали анамнестичних, клінічних та лабораторних ознак захворювань гепатобіліарної системи.

Дослідження контрольної та дослідної групи проводили на 5 день після операції, коли повністю відновилася перистальтика кишечника і таким чином, на результат тесту не впливала швидкість засвоєння  $^{13}\text{C}$ -метацетину після перорального прийому. Відмітили різний характер елімінації міченого  $^{13}\text{C}$  ізотопу з видихуваним повітрям у дослідній та контрольній групах хворих. Так у осіб контрольної групи (здорові) крива елімінації ізотопу  $^{13}\text{C}$  мала виражений максимум між 10 та 40 хв дослідження з наступним

рівномірним зниженням концентрації мітки приблизно у 4 рази протягом 120 хв (рис. 4.14).

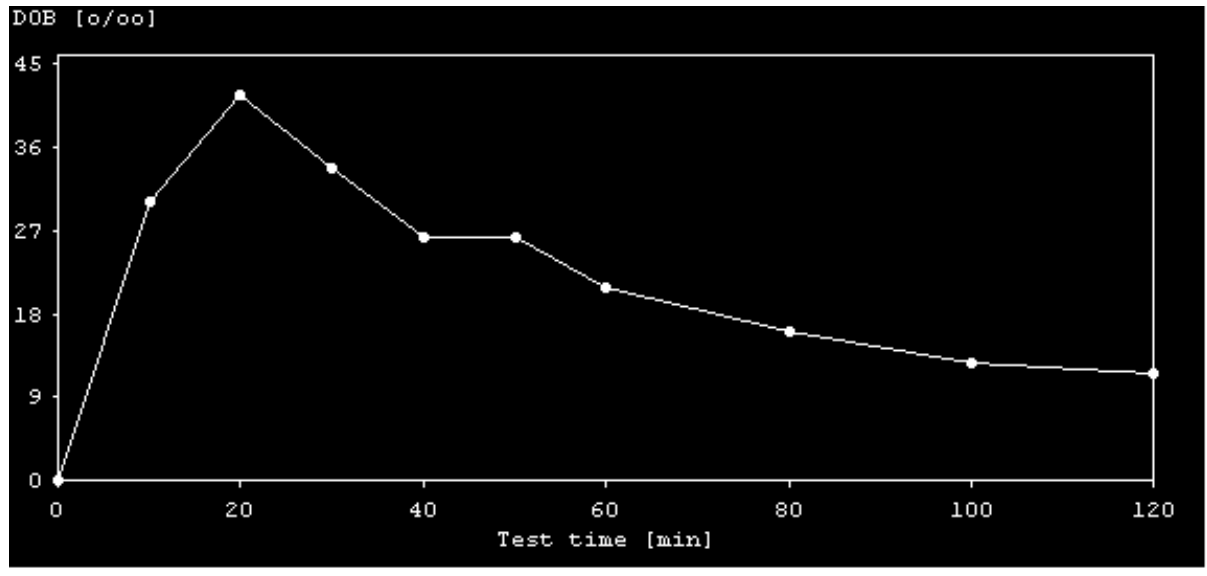


Рис. 5.15. Концентрація міченого ізотопу  $^{13}\text{C}$  при метацетиновому тесті у хворого З. Карта стаціонарного хворого № 2221804 (пацієнт з здоровою печінкою)

Характер кривої метацетинового тесту у хворих, які перенесли відкриті методи біліарної декомпресії вказував на нерівномірну динаміку концентрації ізотопної мітки у послідовних порціях видихуваного повітря (рис. 5.15). Максимальні значення амплітуди кривої були значно нижчі від норми. Протягом дослідження вміст ізотопної мітки у видихуваному повітрі у хворих даної групи знизився лише у два рази. Крива елімінації ізотопу мала платоподібну або навіть двогобу форму, яка, раніше не описана у літературних джерелах, оскільки не характерна для печінкової недостатності при дифузних захворюваннях печінки. Така форма кривої свідчить про зниження здатності печінки до утилізації цитохром-залежних метаболітів та про нерівномірні коливання функціонального стану гепатоцитів.

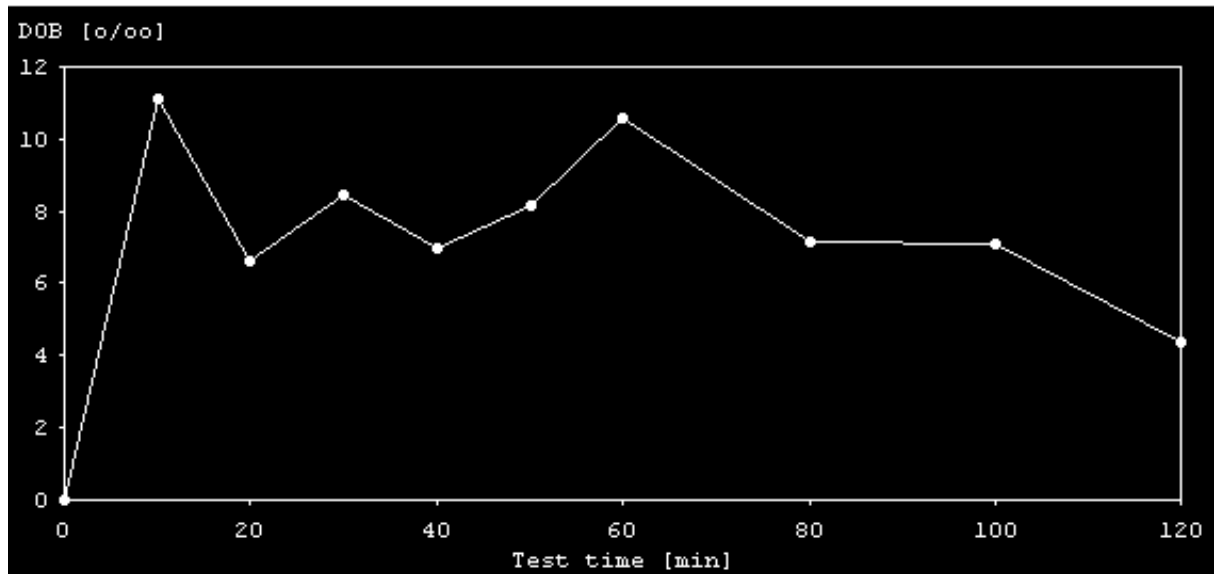


Рис. 5.16. Концентрація міченого ізотопу  $^{13}\text{C}$  при метацетиновому тесті у хворого Д. (Карта стаціонарного хворого № 1933804) після відкритої біліарної декомпресії

При обстеженні хворих, які перенесли малоінвазійні декомпресійні втручання, амплітудна характеристика кривої залишається недостатньо високою, однак максимальна концентрація  $^{13}\text{C}$  на початку дослідження та її послідовне зниження впродовж наступних 120 хв вказують на стабільну детоксикаційну здатність гепатоцитів та близький до норми тип активації цитохром-залежних метаболічних чинників гепатоцитів (рис.5.17).

Результати проведеного метацетинового тесту підтвердили припущення про більший ступінь тяжкості печінкових дисфункцій у хворих на ОЖ, які перенесли відкриті хірургічні декомпресійні втручання у порівнянні з малоінвазійними способами декомпресії жовчних проток.

Метацетиновий тест виявився інформативним та простим у застосуванні методом обстеження, який дозволяє діагностувати латентні та маніфестуючі форми печінково-клітинної недостатності у хворих на ОЖ та проводити моніторинг функціонального стану печінки після хірургічної корекції жовчовідтоку.

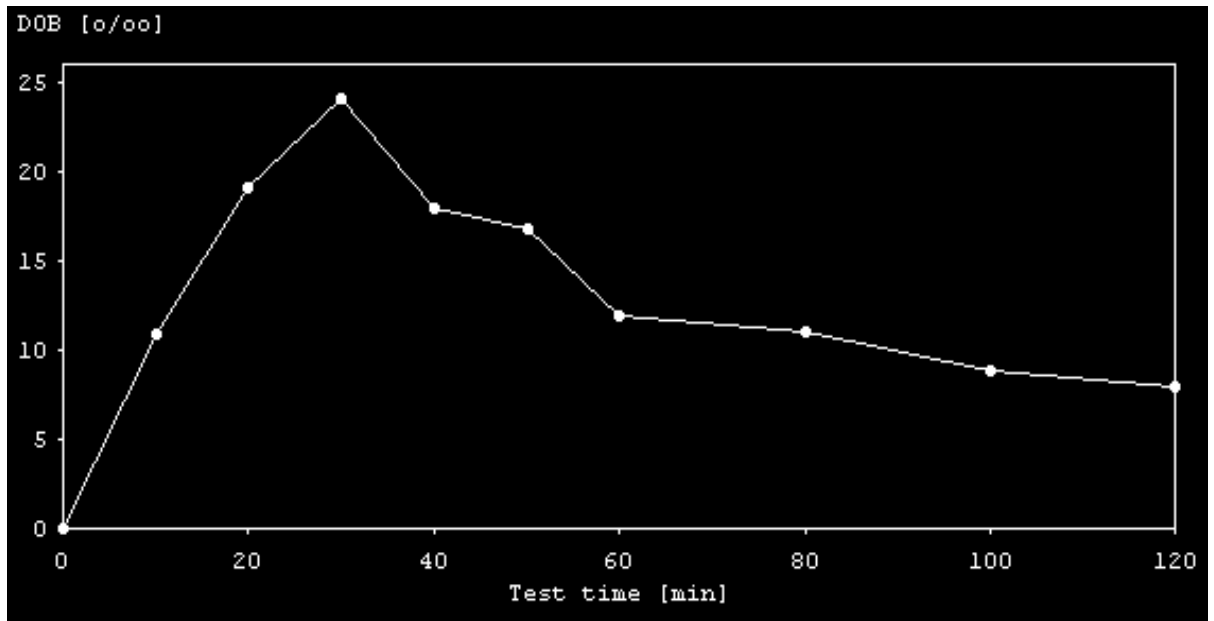


Рис. 5.17. Концентрація міченого ізотопу  $^{13}\text{C}$  при метацетиновому тесті у хворого Д. (Карта стаціонарного хворого № 489203) після ендобіліарного стентування

За результатами обстежень дослідної та контрольної груп хворих визначали інтегральний показник функціонального стану печінки за методикою Е.Г.Мачуліна [7].

Динаміку функціонального стану печінки оцінювали до операції, на 3-й та 10-й день післяопераційного періоду (табл. 5.13)

Таблиця 5.13

**Динаміка інтегрального показника функціонального стану печінки (Q) після різних методів біліарної декомпресії**

	До операції	3-тя доба після операції	10 доба після операції
Дослідна група (n=55)	2,51±0,54	1,51±0,45	1,19±0,18
Контрольна група (n=10)	2,56±1,36	2,54±0,45	1,98±0,13
Коефіцієнт достовірності	p>0,05	p< 0,001	p< 0,001



Інтегральний показник печінково-клітинної недостатності, який до операції був майже однаковий у обох групах хворих, після малоінвазійних методів лікування виявив швидші темпи нормалізації, ніж у контрольній групі хворих., що є свідченням меншого навантаження на функціональні системи печінки при операціях, які супроводжуються повільною швидкістю декомпресії.

Порівняння динаміки нормалізації індексу периферичного судинного опору у двох групах хворих виявило, що різке падіння судинного тонуусу артеріального русла печінки після „класичних” декомпресійних операцій відбувається паралельно з наростанням цитолітичного синдрому (рис. 5.17), тоді як аналогічні показники при малоінвазійній біліарній декомпресії мають більш сприятливу динаміку (рис. 5.18).

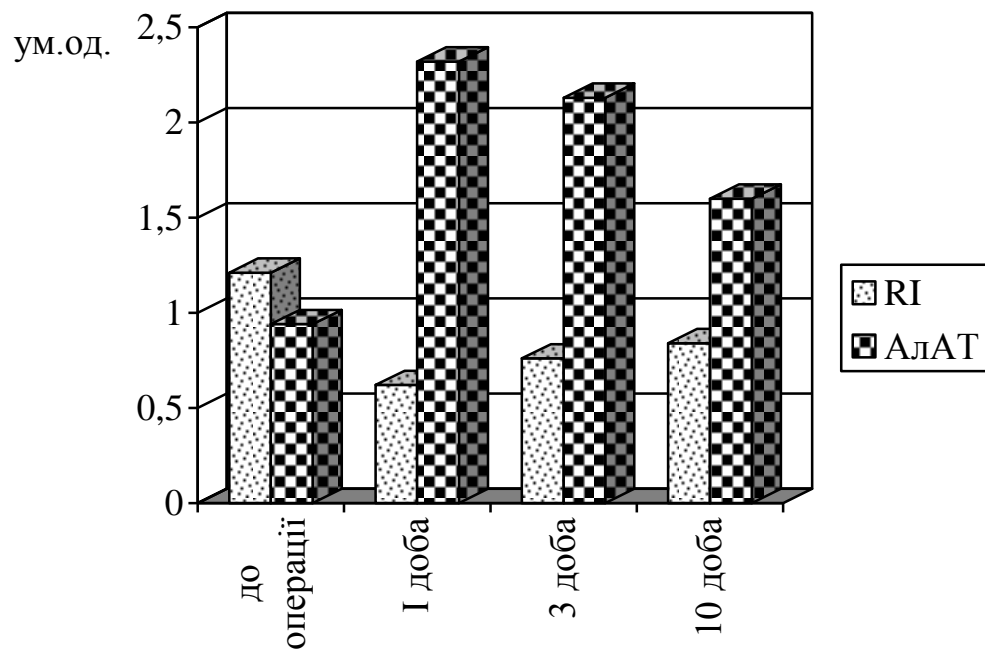


Рис. 5.18. Синхронні зміни показників гемодинамічних дисфункцій та цитолізу після відкритої хірургічної декомпресії жовчних проток

Відсутні ознаки посилення явищ цитолізу одночасно з незначними коливаннями показників судинного тонуусу свідчать про кореляцію між даними явищами.

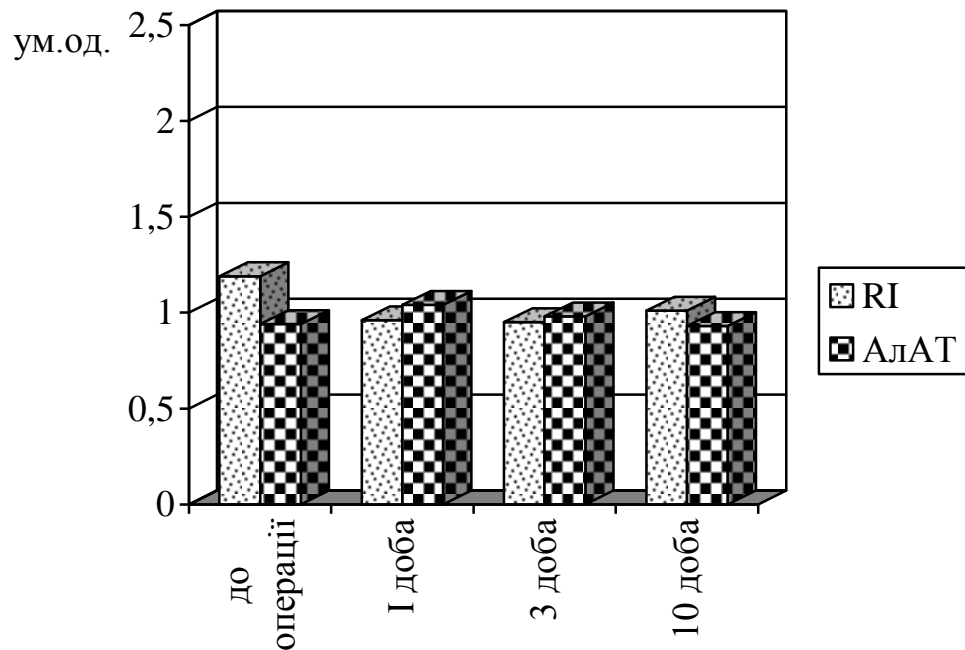


Рис. 5.19. Синхронні зміни показників гемодинамічних дисфункцій та цитолізу після малоінвазійної біліарної декомпресії

Малоінвазійні методи біліарної декомпресії здійснюють порівняно менше навантаження на мікроциркуляторне русло печінки, на відміну від відкритих операційних втручань. Подібно до загальноклінічних показників, біохімічні тести підтверджують більшу „функціональність” малоінвазійних методів біліарної декомпресії у порівнянні з класичними методами формування білідигестивних анастомозів, які створюють швидкий темп біліарної декомпресії, водночас посилюючи печінкові дисфункції.

Таким чином, дана частина дослідження свідчить про наступне:

- причиною біліарного декомпресійного синдрому є реперфузійно-оксидантний шок, який виникає внаслідок коливань судинного тонуусу у паренхімі печінки;

- несприятлива динаміка функціонального стану гепатоцитів та ріст цитолітичних явищ є вторинними і можуть бути зменшеними при застосуванні малоінвазійних способів біліарної декомпресії;
- біліарна декомпресія шляхом накладання білідигестивних анастомозів з високим градієнтом біліарної декомпресії супроводжується у післяопераційному періоді критичним падінням судинного тону резистивної ланки мікроциркуляторного русла печінки, у той час, як біліарне стентування супроводжується поступовою адаптацією судинного тону у басейні печінкової артерії;
- застосування малоінвазійних методів декомпресії жовчних проток дозволяє підвищити ефективність лікування критичних обтураційних жовтяниць як внаслідок меншої травматичності втручання, так і за рахунок підтримання стабільної гідростатичної рівноваги між біліарним та кровоносним руслом.

Результати досліджень, представлених у даному підрозділі опубліковані у кількох журнальних публікаціях, а також оприлюднені на наукових конференціях та форумах [388-395].

#### **5.4 Клінічна ефективність артеріалізації портального кровотоку у хворих на критичні обтураційні жовтяниці**

У хворих на ОЖ з тривалістю холестазу понад 2 тижні, традиційні жовчовідвідні операції супроводжуються значною частотою ускладнень. Назадовільні показники ефективності лікування хворих на ОЖ з тривалим холестазом та з наявністю печінково-клітинної недостатності спонукають до пошуку додаткових лікувальних хірургічних заходів, які на основі патогенетичного підходу можуть зменшити негативні патологічні процеси та покращити умови післяопераційної реабілітації.

Патогенетичне значення ішемії печінки при обтураційній жовтяниці підтверджене численними дослідженнями. Так у дослідженні Ю.В.Иванова и соавт. (2002) [11] показано, що підвищення паренхіматозного тиску при експериментальній ОЖ блокує кровопостачання печінкових часточок. Н.Yoshidome et al. (2000) виявили негативний вплив ішемії при ОЖ на синусоїдальні ендотеліальні клітини. Дослідження И.И.Шиманко и соавт. (1993) [166], показали клінічну ефективність внутрішньопортальної інфузії оксигенованої крові при гострій недостатності печінки. Підтримання перфузійного тиску у печінці особливо важливе при тривалих та інтенсивних жовтяницях, коли наростає інтенсивність цитолітичних та апоптотичних процесів і виникає загроза гострої печінково-клітинної недостатності. У таких хворих декомпресія жовчних проток без урахування її впливу на гемомікроциркуляторне русло печінки може викликати посилення печінкових дисфункцій внаслідок різкого перерозподілу гематотканинних градієнтів з наступним реперфузійним оксидативним стресом.

Відомі експериментальні та клінічні дослідження, які спрямовані на корекцію ішемічного стану печінки хірургічним шляхом, тобто за допомогою артеріалізації портального кровопостачання печінки [30].

Застосування тимчасової артеріалізації портального кровотоку при обтураційних жовтяницях запропоноване понад 20 років тому (Є.И.Гальперин и соавт. 1978 [13]). Однак, операція не набула поширення у практичній хірургії. Одною з причин є проблеми технічного характеру. Зокрема, у первинному варіанті автори пропонували накладання шунта між променевою артерією та розбужованою пупковою веною, що є досить травматичним, складним у виконанні та незручним для хворого.

Нами запропоновано використати для шунтування близьку за розміщенням до печінки нижню надчеревну артерію (Деклараційний патент України №36394 від 16.04.01). Накладання тимчасового силіконового шунта між артерією та розбужованою пупковою веною може бути виконане з верхнього серединного лапаротомного доступу під час проведення основного етапу операції, спрямованого на біліарну декомпресію та відновлення пасажу жовчі у кишечник (рис. 5.20). Для цього у розбужовану пупкову вену вводиться гепаринізований силіконовий підключичний катетер максимально можливого діаметра. Аналогічний катетер вводиться у відпрепаровану нижню надчеревну артерію, яка проходить на рівні пупка по задній поверхні прямого м'яза живота. Для профілактики кровотечі після наступного видалення катетера на артерію накладається провізорна лігатура, кінці якої виводяться на шкіру. Артеріальний і венозний катетери з'єднують між собою через коннектор з різьбовими канюлями, що дозволяє контролювати прохідність катетерів та промивати їх гепарином. Функціонування шунта підтверджується наявністю його видимої пульсації.

Накладання тимчасового надчеревно-пупочного шунта проведене нами у шести хворих з критичними обтураційними жовтяницями, які супроводжувались вираженою печінково-клітинною недостатністю. Приводимо приклад: хворий М. 76 років, карта стаціонарного хворого № 18202 поступив у стаціонар з скаргами на виражену жовтяницю, яка виникла 3 тижні тому без больового синдрому. Хворий перебував на лікуванні у інфекційній лікарні з підозрінням на інфекційний гепатит. При

госпіталізації відмічено виражену жовтушність шкірних покривів та слизових оболонок, „печінковий„ запах, явища помірної енцефалопатії, загальний білірубін 560 мкмоль/л, прямий білірубін 240 мкмоль/л, АлАТ - 3,14, АсАт - 3,0 ммоль /л. При УЗД виявлено поширені внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні протоки. Діаметр холедоха – 20 мм. Жовчний міхур об’ємом 300 мл. Головка підшлункової залози поширена у поперечнику до 4 см, щільної ехоструктури.

Рис. 5.20. Схема тимчасового надчеревно-пупкового шунта

1 – a. epigastrica inferior;

2 – v. umbilicalis

3 – силіконовий катетер

Встановлено попередній діагноз: Рак головки підшлункової залози. Обтураційна жовтяниця. Печінково-клітинна недостатність II-III ст. Після 12 год інфузійної підготовки проведене хірургічне втручання: лапаротомія, холецистоентеростомія за Брауном, пункційна біопсія головки підшлункової залози, тимчасове надчеревно-пупочне шунтування. При інтраопераційній ревізії виявлено збільшені паракавальні та парааортальні лімфовузли, у жовчному міхурі – жовч темного кольору. Інтраопераційна манометрія – базальний тиск жовчі – 340 мм вод. ст. У післяопераційному періоді проводили стандартну інфузійну та детоксикаційну терапію. Гепатопротекторних середників не призначали. Методів еферентної детоксикації не застосовували. Надчеревно-пупочний шунт функціонував 36 год без додаткового промивання гепарином. На 5 добу після операції шунт видалено без технічних труднощів з профілактичним зав'язуванням провізорної лігатури. За даними доплерівського картування під час функціонування шунта відмічена підвищена швидкість портального кровопостачання. За спектральною доплерограмою визначали динаміку індексу периферичного опору (RI). Виявлено, що після проведеного шунтування відсутнє зниження RI, яке звичайно спостерігається у ранньому періоді після біліарної декомпресії у аналогічних хворих без застосування шунта (див. рис. 4.9). Післяопераційна динаміка нормалізації показників холестатичного, цитолітичного лабораторних синдромів та показників функціонального стану печінки суттєво не відрізнялася від аналогічних хворих, однак відмічено швидке зниження ознак енцефалопатії, відсутність клінічних ознак СБД, таких, як гіпотензія та наростання цитолізу у післяопераційному періоді.

Таким чином, приведені дані свідчать про доцільність застосування тимчасової артеріалізації портального кровотоку печінки у ранньому періоді після біліарної декомпресії.

Результати застосування тимчасової артеріалізації портального кровотоку оприлюднені на науково-практичній конференції [378].

## 5.5 Гепатопротекторна терапія у хворих на обтураційні жовтяниці у післяопераційному періоді

Застосування гепатопротекторів при ОЖ вивчене недостатньо. Багатовекторний характер змін структури та функціонального стану гепатоцитів не дозволяє обрати єдиний напрямок патогенетичної медикаментозної терапії. Підготовка до операції та післяопераційне ведення хворих на ОЖ калькульозного та пухлинного генезу вимагає з одного боку обрати найбільш дієві середники, з іншого – слід уникнути поліпрагмазії та несприятливих фармацевтичних та фармакодинамічних взаємодій між ліками різних груп. Враховуючи уявлення про патогенез та наслідки розвитку синдрому біліарної декомпресії (СБД) у хворих на ОЖ під впливом дренажних жовчну систему хірургічних втручань, нами було обрано основний напрямок гепатопротекторної терапії – посилення антиоксидантної системи та уникнення надмірної активації цитокінового каскаду у процесі хірургічного лікування хворих на ОЖ з явищами печінково-клітинної недостатності. Вказаний напрямок фармакологічного впливу якраз забезпечує препарат  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти – берлітіон. Механізм його дії достатньо вивчений, однак застосування у гепатології розроблене недостатньо. Нами проведений порівняльний аналіз результатів лікування хворих на ОЖ, ускладнену печінково-клітинною недостатністю з використанням берлітіону у якості основного гепатопротекторного середника при передопераційній підготовці та у комплексі післяопераційних медикаментозних призначень.

Дослідна група складалася з 65 хворих на ОЖ пухлинного (45) та калькульозного (20) генезу з доопераційною тривалістю жовтяниці від 10 до 35 днів. Усі хворі дослідної групи мали клінічні та лабораторні ознаки печінкової недостатності II-III ступеня тяжкості. Зокрема відмічали наявність продромальних ознак печінкової енцефалопатії у вигляді швидкої



втомлюваності, емоційної лабільності, інверсії сну. Усім хворим при госпіталізації проводили комплексне обстеження, яке включало клінічні та біохімічні дослідження: загальні аналізи крові та сечі, визначення концентрації цукру крові, фракцій білірубіну, трансаміназ, лужної фосфатази, сечовини, креатиніну, протеїнограму, коагулограму. Спеціальні біохімічні дослідження включали визначення концентрації лактатдегідрогенази, середньо-молекулярних пептидів, сироваткового церулоплазміну, каталази, продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду та дієнових кон'югат. Серед інструментальних методів обстеження хворих обов'язково використовували ультразвукове дослідження та доплерографічне спектральне дослідження з визначенням показників кровотоку по печінковій артерії та периферичного опору артеріального русла печінки за В.Г.Лелюк и соавт.(1999). Спеціальні дослідження та частину загальних клінічних та біохімічних тестів повторно проводили на 2-3 добу та на 7-8 добу після операції.

Хірургічне лікування дослідної та контрольної груп хворих полягало у ліквідації непрохідності жовчних проток, шляхом видалення конкрементів з холедоха, чи накладання білідигестивних анастомозів. У випадках холедохолітотомії, операцію завершували зовнішнім дрениванням холедоха. У таких випадках у післяопераційному періоді проводили динамічну холангіоманометрію та дозовану біліарну декомпресію за розробленою нами методикою (рис. 3.6) .

Базисна післяопераційна терапія полягала у корекції об'єму циркулюючої крові за показниками центрального венозного тиску, а також підтримці водно-електролітного балансу. З метою енергетичного забезпечення та створення глікогенового резерву усім хворим протягом перших 2-3 діб після операції призначали інфузії 15 % розчину глюкози з розрахунку 1,5 г глюкози на кг маси тіла на добу з відповідною кількістю простого інсуліну. Решту дефіциту ОЦК поповнювали ізотонічним розчином хлориду натрію. Антибіотикотерапію проводили шляхом

болюсного введення добової дози фторхінолонів під час операції. У післяопераційному періоді продовжували введення того ж антибіотика двічі на день. Тривалість антибіотикотерапії залежала від наявності клінічних проявів холангіту, чи інших інфекційних ускладнень і складала у середньому 7-10 днів. Усі хворі отримували базисну гепатопротекторну терапію у вигляді щоденних інфузій 40 % розчину глутаргіну у дозі до 4 г на добу.

Дослідна група шляхом послідовного вибору була поділена на дві підгрупи. Підгрупа А, що складалася з 22 хворих на пухлинні жовтяниці та 10 хворих на холедохолітіаз, отримувала лише базисну терапію. Підгрупа Б, до якої увійшли, відповідно, 23 хворих на пухлинні жовтяниці та 10 хворих на холедохолітіаз, додатково до базисного курсу отримувала у післяопераційному періоді внутрішньовенне введення препарату ліпоєвої кислоти - берлітрон у вигляді розчину 300 МО препарату на 250 мл ізотонічного розчину хлориду натрію, двічі на день.

Як було показано раніше, під впливом тривалої обтураційної жовтяниці, у хворих відмічається зниження функціональної активності гепатоцитів, про що свідчить гіпопродукція гепатоспецифічних металоферментів, зокрема, церулоплазміну, білків, та пептидних факторів згортання крові. При тривалості жовтяниці понад тиждень спостерігається наростання цитолітичного синдрому, що свідчить про некробіотичні зміни печінкової паренхіми. Паралельно зростає концентрація середньомолекулярних пептидів, що свідчить про ендogenous інтоксикацію продуктами деградації білкових речовин. Водночас, слід відмітити, що динаміка наростання цитолізу та ендogenous інтоксикації у доопераційному періоді має повільно-наростаючий характер. Декомпресія біліарної системи під час хірургічного втручання супроводжується раптовим зниженням судинного опору у паренхімі печінки, що за доплерографічними даними, супроводжується перерозподілом часток артеріальної та портальної крові у паренхімі печінки. Спостерігається критичне зниження каталазної

активності сироватки крові і водночас – пікове зростання концентрації дієнових кньюгат та маленового диальдегіду. У таких умовах призначення берлітіону покликане знизити прояви оксидантного стресу та запобігти розвиткові печінкових дисфункцій.

У таблиці 5.14. представлено порівняння низки біохімічних показників у групах хворих, які отримували лікування з берлітіоном, та без нього.

Таблиця 5.14

**Зміни функціональних показників печінки після хірургічної  
декомпресії жовчних проток під впливом берлітіону**

Показник	Група А <sub>1</sub> (базисна терапія)		Група А <sub>2</sub> (базисна терапія + берлітіон)	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
Альбуміни (г/л)	41,6±13,6	36,4±8,6*	43,6±15,4	39,4±11,1*
Протромбіновий індекс (%)	57,6±8,4	42,9±13,6*	61,6±12,5	76,5±10,5*
Церулоплазмін (ум.од.)	23,5±18,4	13,6±8,3*	25,6±4,7	22,6±5,9*
Карбоангідраза (од. Кребса)	0,9±0,05	1,6±0,06*	0,8±0,003	0,4±0,04*
Каталаза (мг перекису водню/мл)	10,8±6,5	3,9±1,1*	9,8±1,9	7,4±1,1**
МД (нмоль/мл)	4,13±1,2	8,5±2,2*	5,23±1,7	6,1±1,4**
ДК (од.опт. густини)	1,6±0,8	10,29±3,2*	2,0±1,4	4,1±1,8**
Коефіцієнт Де-Рітиса	2,14±0,14	1,45±0,12*	1,5±0,1	1,1±0,3**

Примітки:

\* - відмінність істотна ( $p < 0,05$ );

\*\* - відмінність неістотна ( $p > 0,05$ )

Як свідчать отримані дані, застосування берлітіону у періопераційному періоді дещо змінює динаміку біохімічних та функціональних показників, пов'язаних з хірургічною декомпресією жовчних проток. Зокрема спостерігається достовірно менше виражена депресія білковосинтетичної функції та зменшення явища „відхилення” внутрішньоклітинних ферментів.

Виявлено, що під впливом берлітіону зниження каталазної активності спостерігається у меншій мірі, ніж у групі порівняння а наростання продуктів ПОЛ наскільки незначне, що має статистично недостовірний характер.

Отже, включення до комплексу післяопераційного лікування хворих на критичні ОЖ внутрішньовенних інфузій берлітіону дозволяє значно зменшити інтенсивність оксидантного ушкодження печінкової паренхіми.

Відомо, що біодоступність парентеральних середників для паренхіми печінки значно нижча від пероральних гепатопротекторів, які з кишечним кровотоком у першу чергу проникають у портальне русло [2]. Для збільшення концентрації препарату у гемоциркуляторному руслі печінки оптимальним є внутрішньопортальне введення водорозчинних гепатопротекторних середників. Тіолові антиоксиданти, зокрема – берлітіон, як і амінокислотний гепатопротектор глутаргін, можуть застосовуватися для внутрішньовенного введення не лише у периферичні судини, але і внутрішньопортально, оскільки не подразнюють ендотелію [3].

В зв'язку з цим, нами проведена експериментальна оцінка ефективності внутрішньопортальної інфузії глутаргіну та берлітіону у хворих з obturacійною жовтяницею, ускладненою латентною гепатоцелюлярною недостатністю.

З метою порівняння ефективності внутрішньовенного та внутрішньопортального введення гепатопротекторних середників ми обстежили 126 хворих з obturacійною жовтяницею пухлинного (42 %) та калькульозного (56 %) генезу. Усім хворим було проведено різні хірургічні

втручання, для відновлення пасажу жовчі у кишечник. Переважну більшість (66 %) склали малоінвазійні декомпресійні втручання (ендоскопічні холедохолітоекстракції та стентування). Серед них 10 хворих, які склали контрольну групу, отримували базисну терапію без берлітіону. Група Б<sub>1</sub>, до якої увійшли 62 хворих, отримувала берлітіон шляхом внутрішньовенних інфузій по 300 МО двічі на добу на ізотонічному розчині хлориду натрію протягом 4-5 днів з наступним переходом на таблетовану форму препарату. До групи Б<sub>2</sub> увійшли 54 хворих, яким під час хірургічного втручання виконано одночасно катетеризацію пупкової вени, що дозволило проводити внутрішньопортальні інфузії берлітіону протягом 4-5 днів у тій же дозі з наступним переходом на пероральний прийом препарату.

Усім хворим груп порівняння і контрольної групи проводили комплекс функціональних лабораторно-інструментальних досліджень, спрямованих на вивчення динаміки перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), холестази, цитолітичного, мезенхімально-запального синдромів, а також білково-синтетичної та детоксикаційної функції печінки. Безпосередньо у день операції, а також на третій, п'ятий, сьомий, та 14-й день після хірургічного втручання визначали концентрацію у периферичній крові малонового діальдегіду, дієнових кон'югат, церулоплазміну, трансферрину, лактатдегідрогенази, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, аргінази, низькомолекулярних пептидів, білірубіну, лужної фосфатази, альбумінів та протромбінової активності. Отримані результати піддані математичній обробці та статистичному аналізу. Оскільки завданням дослідження було порівняння динаміки функціональних тестів, інтерес представляли динамічні похідні величини. У кожній досліджуваній групі хворих визначали швидкість нормалізації даного показника, яку порівнювали з аналогічною величиною груп порівняння.

В усіх трьох групах хворих не виявлено статистично достовірної відмінності у швидкості нормалізації холестатичного, цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів. Практично однаковою і незначною

була динаміка білково-синтетичної функції печінки, зокрема виявлено статистично недостовірний мінімальний приріст концентрації альбуміну та протромбінового часу, що очевидно пов'язано з малою тривалістю клініко-лабораторного моніторингу. Водночас інтенсивність ПОЛ достовірно швидше нормалізувалася у хворих, які отримували внутрішньопортальні інфузії берлітіону у порівнянні з групою внутрішньовенного введення препарату і ще більше у порівнянні з контрольною групою (табл. 5.15).

Таблиця 5.15

**Швидкість нормалізації концентрації природних антиоксидантів та продуктів ПОЛ у групах порівняння (за добу)**

Показник	Контроль	Група Б <sub>1</sub>	Група Б <sub>2</sub>	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>
МД (мкмоль/мл)	2,13±0,15	3,28±0,17	5,21±0,23	<0,05	<0,01
ДК (од.опт. щільності)	0,12±0,04	0,18±0,02	0,21±0,07	<0,001	<0,005
ЦП (ум.од)	0,218±0,013	0,323±0,021	0,456±0,013	<0,05	<0,01
ТФ (ум.од)	0,023±0,034	0,042±0,011	0,074±0,032	<0,05	<0,05

Аналогічний трьохступеневий розподіл динамічних величин досліджуваних показників отримано і при порівнянні швидкості нормалізації явищ цитолізу, зокрема швидкості зниження трансаміназ, аргінази та лактатдегідрогенази (табл. 5.16). Найкращі показники отримані у групі, яка отримувала внутрішньопортальну інфузію гепатопротекторів, водночас внутрішньовенний шлях введення також досить ефективний і може розглядатися як метод вибору.

**Швидкість нормалізації концентрації цитолітичних ферментів (од.  
за добу) у групах порівняння**

Показник	Контроль	Група Б <sub>1</sub>	Група Б <sub>2</sub>	P <sub>1-2</sub>	P <sub>2-3</sub>
АЛАТ (ммоль/л•год)	0,134±0,012	0,188±0,008	0,213±0,007	<0,05	<0,05
АсАТ (ммоль/л•год)	0,025±0,056	0,018±0,021	0,021±0,034	>0,05	>0,05
ЛДГ (мкат/л)	0,149±0,038	0,223±0,123	0,358±0,043	<0,01	<0,01
Аргіназа (мкмоль/0,1мл)	0,234±0,048	0,456±0,213	0,524±0,041	<0,01	<0,01

Таким чином, отримані нами результати дослідження свідчать, що:

- швидкість функціональної реабілітації печінки у хворих на обтураційні жовтяниці після хірургічної декомпресії жовчних проток напряму залежить від післяопераційної медикаментозної підтримки;

- включення до комплексу лікувальних заходів у післяопераційному періоді інфузій глутаргіну та препарату  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти - берлітіону забезпечує покращення динаміки нормалізації ПОЛ та зниження цитолізу гепатоцитів;

- порівняно кращі клінічні результати забезпечує внутрішньо-портальне введення гепатопротекторних препаратів глутаргіну та берлітіону через катетеризовану пупкову вену у дозі 300 МО двічі на добу протягом 4-5 днів з наступним переходом на пероральні форми;

Результати досліджень, поданих у даному підрозділі були опубліковані у фахових журналах [398, 399].

## РОЗДІЛ 6

### ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВІДКРИТИХ ТА МАЛОІНВАЗІЙНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНІ ЖОВТЯНИЦІ

#### **6.1 Вплив хірургічної тактики на якість життя хворих з обтураційними жовтяницями калькульозного генезу**

Основний варіант малоінвазійної хірургічної тактики при калькульозному холециститі ускладненому холедохолітіазом – двохетапне ендоскопічне втручання, що полягає у поєднанні ендоскопічної папілотомії з літоекстракцією та лапароскопічної холецистектомії. Перевагою є мала інвазивність методики і відсутність ускладнень, характерних для лапаротомії. Кількість хворих, успішно вилікуваних з застосуванням даної тактики щороку зростає. Якщо у період з 1996 до 2002 року малоінвазійна тактика застосована у 18 % хворих на холедохолітіаз, а ефективність її у цей період складала у середньому 75,8 %, то протягом 2003-2005 років у клініці проведено 179 малоінвазійних втручань з приводу холедохолітіазу, що склало 84 % від загальної кількості хворих, що поступили з даним захворюванням. Ефективність даного виду хірургічної тактики підтверджують статистичні показники роботи клініки. У 75 % хворих було досягнуто санації загальної жовчної протоки вже після першого втручання і тільки у 12 % хворих жовчні шляхи було сановано повторною процедурою ендоскопічної літоекстракції. У 6 % хворих конкременти вийшли самостійно після проведеної папілотомії. У 5 хворих (2,8 %) літоекстракція проведена лапароскопічним шляхом.

Важливою перевагою малоінвазійної хірургічної тактики є швидке відновлення якості життя пацієнтів. Оцінка віддалених наслідків різних видів хірургічної тактики проведена нами через 3 місяці та через рік після



виписки з стаціонару. Якість життя оцінювали у 52 хворих, які перенесли холедохолітотомії відкритим способом (група А) та 40 хворих, яким було застосовано двохетапну малоінвазивну тактику (група Б). Для порівняння аналогічне дослідження проведено у 10 здорових осіб.

Оцінка якості життя хворих на обтураційну жовтяницю, які перенесли хірургічні операції проведена за допомогою опитувальника SF-36 [367]. Результати бальної самооцінки різних аспектів якості життя представлені у таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

**Якість життя пацієнтів через 3 місяці після застосування різних видів хірургічної тактики при холедохолітазі**

Шкала	Здорові (n=10)	Група А (n=52)	Група Б (n=40)
1	2	3	4
1.RF-Фізична активність	98,5±1,06	42,3±3,04	77,13±2,23
2.RP-Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	86,3±12,3	20,2±4,32	64,13±12,20
3.BP-Фізичний біль	88,4±7,30	43,7±12,04	68,66±5,71
4.GH-Загальне сприйняття здоров'я	75,4±5,90	25,4±6,43	57,79±8,51
5.VT-Життєздатність	69,3±5,04	23,4±5,83	47,88±4,13
6.SF-Соціальна активність	80,0±8,60	31,4±5,04	75,33±8,12
7.RE-Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	81,7±14,8	26,35±4,8	72,12±4,15
8.MH-Психічне здоров'я	70,2±6,28	43,6±5,80	67,33±7,18
9.SH-Порівняння самопочуття з попереднім роком	57,5±6,40	21,4±3,81	47,12±4,76

Примітка. Для всіх груп порівняння  $p < 0,001$

Відкриті хірургічні втручання через 3-місячний період більш ніж у два рази знижують показник фізичної активності PF, а показник RP у хворих зменшився більш ніж у чотири рази, відображуючи різке підвищення ролі фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності. Зниження показника соціальної активності майже у два рази свідчить про суттєву редукцію соціальної активності хворих. Різко вираженою у обмеженні життєдіяльності була і роль емоційних проблем: показник RE знизився у хворих майже у 2,5 рази. На цьому тлі відмічалось виражене зниження показників загального сприйняття здоров'я (GH), енергійності, настрою і життєздатності (VT), психічного здоров'я (MH). Звертає увагу виражене погіршення самопочуття пацієнтів у порівнянні з минулим роком (CH).

Як свідчить аналіз отриманих даних, через 3 місяці після операції якість життя пацієнтів за всіма концепціями суттєво краща після малоінвазивної тактики лікування холедохолітазу (рис. 6.1).

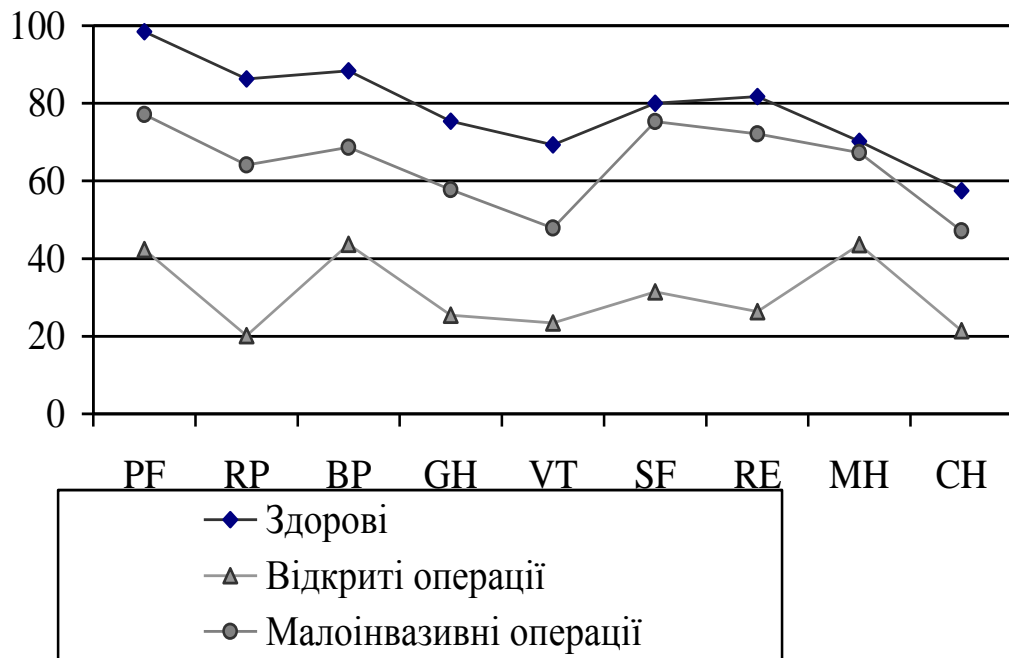


Рис. 6.1. Показники якості життя у здорових осіб і пацієнтів на 3 місяць після відкритих та малоінвазивних операцій при холедохолітазі

Водночас у цей період у хворих, які перенесли малоінвазійні втручання все ще зберігається певна відмінність самооцінки якості життя у порівнянні зі здоровими людьми. Це стосується як показників фізичної активності, так і оцінки емоційно-психічної сфери. Такий характер відповідей пацієнтів свідчить, що повної фізичної та соціальної реабілітації за трьохмісячний період переважно не відбувається. Низька самооцінка у цей період має досить типовий характер. Переважна більшість опитуваних характеризують цей період, як стан неповного одужання.

Аналіз аналогічних оцінок якості життя у тих самих групах пацієнтів через рік після операції виявляє дещо інший розподіл (табл. 6.2). Зокрема, відмічається суттєве покращення оцінки якості життя у обох досліджуваних групах. За деякими критеріями даний показник наближається до самооцінки здорових осіб. Слід відзначити також певне зближення між якістю життя у обох групах у віддалений період спостереження (рис. 6.2).

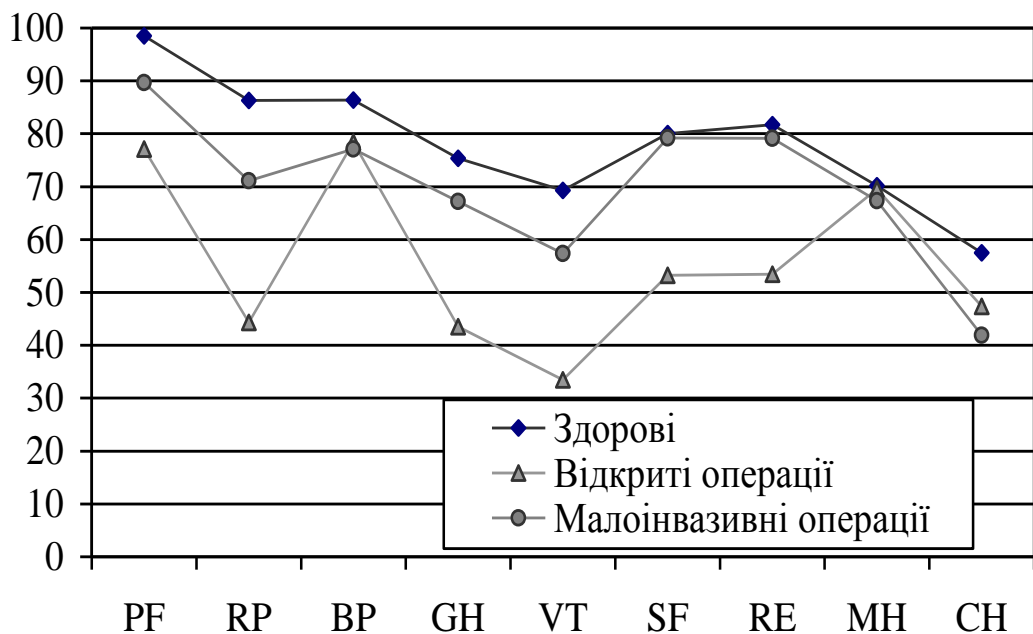


Рис. 6.2. Показники якості життя у здорових осіб і пацієнтів через рік після відкритих та малоінвазійних операцій при холедохолітазі

**Якість життя пацієнтів через рік після застосування різних видів  
хірургічної тактики при холедохолітазі**

Шкала	Здорові (n=10)	Група А (n=52)	Група Б (n=40)
1	2	3	4
1.RF-Фізична активність	98,5±1,06	77,13±2,12	89,66±12,44*
2.RP-Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	86,3±12,3	44,32±3,42	71,13±2,22
3.BP-Фізичний біль	86,4±7,30	78,43±4,32	77,12±4,80**
4.GH-Загальне сприйняття здоров'я	75,4±5,90	43,55±3,44	67,19±3,21
5.VT-Життєздатність	69,3±5,04	33,5±4,73	57,35±3,03
6.SF-Соціальна активність	80,0±8,60	53,24±4,24	79,23±2,32*
7.RE-Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	81,7±14,8	53,45±3,12	79,12±4,15*
8.MH-Психічне здоров'я	70,2±6,28	69,6±5,10*	67,33±7,18**
9.CH-Порівняння самопочуття з попереднім роком	57,5±6,40	47,4±5,35	41,92±5,16**

Примітки: \* - відмінність з 1 неістотна ( $p>0,05$ ),

\*\* - відмінність між 2 і 3 неістотна ( $p>0,05$ )

Таким чином, переваги малоінвазійних методів лікування холедохолітазу з точки зору впливу на різні критерії якості життя пацієнтів спостерігаються як у трьохмісячний термін після лікування, так і на протязі року. Однак у більш віддалені терміни спостереження самооцінка якості життя при різних тактичних підходах зближується.

## **6.2 Порівняння якості життя хворих на пухлинні обтураційні жовтяниці після різних методів паліативної декомпресії жовчних проток**

Паліативні хірургічні втручання при неоперабельних пухлинах панкреатобіліарної зони, які викликали ОЖ продовжують життя хворих за рахунок відновлення жовчовідтоку у кишечник. Тривалість виживання після декомпресійних втручань коливається від 2-х до 18 місяців у залежності від швидкості пролонгації пухлинного процесу, появи віддалених метастазів, рецидиву обтураційної жовтяниці та виникнення інших ускладнень. За нашими даними, тривалість виживання хворих при різних варіантах тактики відрізняється мало, складаючи при відкритих паліативних втручаннях у середньому  $(7,5 \pm 3,5)$  місяця, а при ретроградному ендоскопічному стентуванні жовчних проток –  $(10,3 \pm 3,8)$  місяця ( $p > 0,05$ ). Враховуючи сказане, зростає важливість якісних характеристик життя хворих, їх суб'єктивної оцінки самопочуття, фізичної, психічної та соціальної активності.

Для оцінки віддалених наслідків малоінвазійних методів біліарної декомпресії проведено психометричний аналіз впливу різних варіантів хірургічної тактики при обтураційних жовтяницях пухлинного генезу на якість життя хворих.

Оцінка віддалених наслідків різних видів хірургічної тактики проведена через місяць та через 6 місяців після виписки з стаціонару. Якість життя оцінювали у 34 пацієнтів, що перенесли накладання білідигестивного анастомозу відкритим способом (група А) та 15 хворих, яким було застосовано малоінвазійну тактику (група Б). Структура хірургічних втручань у групі А характеризується переважною більшістю холецистоентеростомій (ХЕС) за Брауном (24), у 8 пацієнтів проведено ХЕС за Ру (8). У 2 хворих накладання білідигестивного анастомозу

поєднували з гастроентеростомією для попередження дуоденальної непрохідності. Серед малоінвазивних втручань (група Б) застосовували ендоскопічне стентування холедоха (8 хворих), холангіостомію у поєднанні з мікрогастростомією (2), лапароскопічне стентування холедоха (3), холецистоентеростомію з лапароскопічною асистенцією (2). У якості контрольної групи дослідження якості життя проведено у 10 здорових осіб.

Оцінка якості життя хворих, які перенесли хірургічні операції проведена за допомогою опитувальника SF-36.

У результаті проведеного інтерв'ювання пацієнтів та статистичної обробки даних отримали результати, представлені у таблиці 6.3

Таблиця 6.3

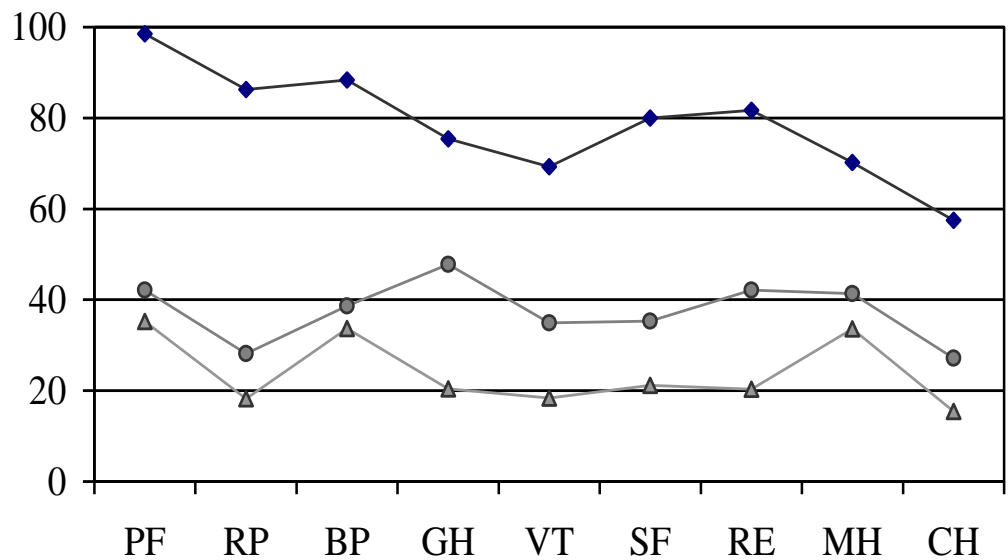
**Якість життя через місяць після застосування різних видів хірургічної тактики при пухлинній обтураційній жовтяниці**

Шкала	Здорові (n=10)	Група А (n=34)	Група Б (n=15)
1	2	3	4
1.RF-Фізична активність	98,5±1,06	35,1±3,03	42,13±2,63
2.RP-Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	86,3±12,3	18,2±5,12	28,13±4,25
3.BP-Фізичний біль	88,4±7,30	33,7±11,14	38,66±3,51
4.GH-Загальне сприйняття здоров'я	75,4±5,90	20,4±2,44	47,49±4,33
5.VT-Життєздатність	69,3±5,04	18,4±5,32	34,88±3,32
6.SF-Соціальна активність	80,0±8,60	21,2±3,14	35,33±5,64
7.RE-Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	81,7±14,8	20,3±3,8	42,12±6,46
8.MH-Психічне здоров'я	70,2±6,28	33,6±4,85	41,33±3,43
9.SH-Порівняння самопочуття з попереднім роком	57,5±6,40	15,4±4,51	27,12±5,64

Примітка. Для всіх груп порівняння  $p < 0,001$

Відкриті хірургічні втручання у 4-тижневий період більш ніж у три рази знижують показник фізичної активності PF, а показник RP у хворих зменшився більш ніж у п'ять разів, відображуючи різке підвищення ролі фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності. Значне зниження показника соціальної активності майже у шість разів свідчить про суттєву редукцію соціальної активності хворих. Різко вираженою у обмеженні життєдіяльності була і роль емоційних проблем: показник RE знизився у хворих майже у 7 разів. На цьому тлі відмічались виражене зниження показників загального сприйняття здоров'я (GH), енергійності, настрою і життєздатності (VT), психічного здоров'я (MH). Звертає на себе увагу виражене погіршення самопочуття у порівнянні з минулим роком (CH).

Як видно з приведених даних, через 4 тижні після операції якість життя за всіма концепціями суттєво краща після малоінвазійної тактики лікування пухлинних жовтяниць (рис. 6.3).



—◆— Здорові —▲— Відкриті операції —●— Малоінвазивні операції

Рис. 6.3. Показники якості життя у здорових осіб і пацієнтів через місяць після відкритих та малоінвазійних операцій при пухлинних жовтяницях

Відмічено, що 4 тижневий період у хворих, що перенесли малоінвазійні втручання все ж зберігається суттєва відмінність самооцінки якості життя у порівнянні зі здоровими людьми. Це стосується як показників фізичної активності, так і оцінки емоційно-психічної сфери. Такий характер відповідей пацієнтів свідчить, що повна фізична та соціальна реабілітація за цей період практично недосяжна.

Аналіз аналогічних оцінок якості життя у тих самих групах пацієнтів через 3 місяці після операції виявляє дещо інший розподіл (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

**Якість життя через 3 місяці після застосування різних видів хірургічної тактики при обтураційних жовтяницях пухлинного генезу**

Шкала	Здорові (n=10)	Група А (n=34)	Група Б (n=15)
1	2	3	4
1.RF-Фізична активність	98,5±1,06	47,33±5,16	59,56±42,04*
2.RP-Роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	86,3±12,3	24,22±5,32	41,43±4,62
3.BP-Фізичний біль	86,4±7,30	48,35±4,46	57,72±5,68**
4.GH-Загальне сприйняття здоров'я	75,4±5,90	23,35±2,44	37,49±5,23
5.VT-Життєздатність	69,3±5,04	23,25±3,27	27,35±3,43
6.SF-Соціальна активність	80,0±8,60	23,23±4,25	29,23±4,52*
7.RE-Роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	81,7±14,8	23,35±2,52	39,32±6,14*
8.MH-Психічне здоров'я	70,2±6,28	39,3±4,13*	47,54±5,16**
9.SH-Порівняння самопочуття з попереднім роком	57,5±6,40	17,4±3,34	31,95±7,53**

Примітка. Для всіх груп порівняння  $p < 0,05$



За окремими оцінковими шкалами відмічається деяке покращення оцінки якості життя у обох досліджуваних групах. Однак у цей період все ж зберігається чітка диференціація між пацієнтами, які перенесли відкриті та малоінвазійні хірургічні втручання (рис. 6.4).

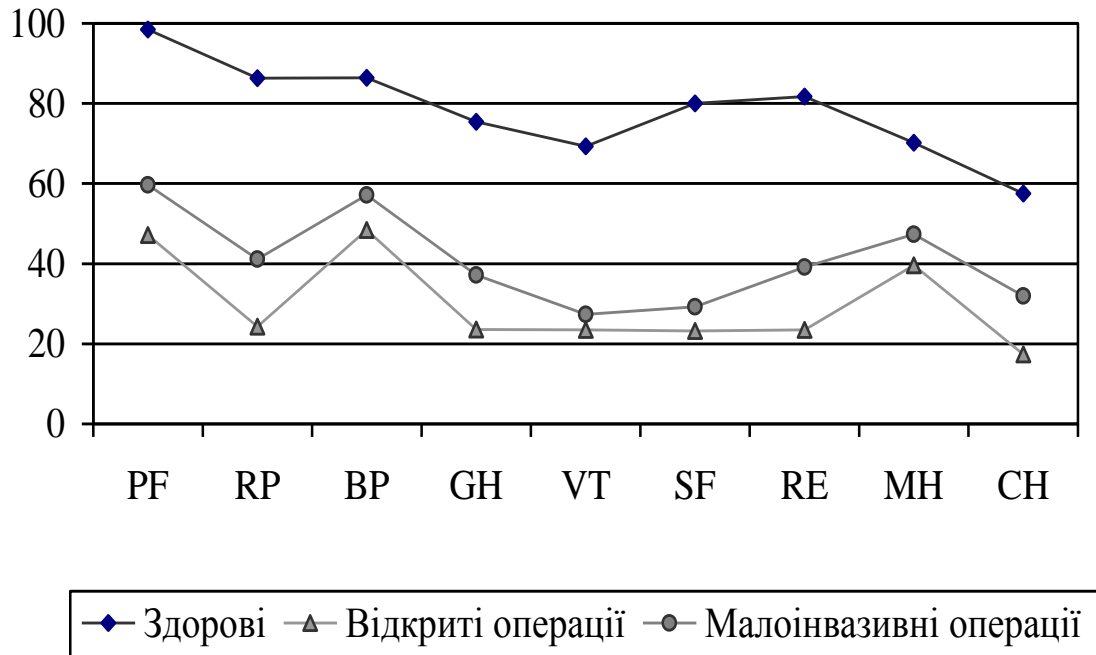


Рис. 6.4. Показники якості життя у здорових осіб і пацієнтів через 6 місяців після відкритих та малоінвазійних операцій при пухлинних жовтяницях

Таким чином, малоінвазійні паліативні втручання при ОЖ пухлинного походження супроводжуються меншим впливом на показники якості життя хворих у порівнянні з традиційними відкритими паліативними операціями. Переваги малоінвазійних методів лікування обтураційних жовтяниць пухлинного генезу, з точки зору впливу на різні критерії якості життя, спостерігаються як у кількатижневий термін після операції, так і на протязі 3-х місяців. Можливості паліативної малоінвазійної декомпресії

жовчних проток та подібні функціональні результати при меншій частоті ускладнень та летальності, дозволяють вважати дану тактику пріоритетною при пухлинній обтураційній жовтяниці.

Результати дослідження віддалених наслідків відкритих та малоінвазійних хірургічних втручань при ОЖ калькульозного та пухлинного генезу були опубліковані у двох статтях у фахових журналах [396, 397].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність проблеми вибору оптимального методу хірургічного лікування обтураційних жовтяниць висловлена багатьма авторами [1-8]. Сучасна хірургія позапечінкових жовчних проток володіє великим арсеналом діагностичних, хірургічних та мініінвазивних втручань, які однак не завжди дозволяють уникнути розвитку післяопераційних ускладнень та летальності. За даними ряду авторів утримується високою летальність після операцій на висоті жовтяниці, складаючи подекуди від 9,2 до 25 % [1-4]. Інші дослідники вказують на значний ріст кількості хворих, які з запізненням отримують хірургічну допомогу внаслідок пізнього звертання, або через помилки на діагностичному етапі [5,6]. Незаперечним залишається той факт, що успіх лікування хворих з критичним ступенем тяжкості обтураційної жовтяниці залежить від правильного визначення лікувальної тактики, вибору об'єму та характеру хірургічного втручання на жовчних шляхах, програми післяопераційної інтенсивної терапії.

За нашими даними, протягом останнього десятиріччя має місце зростання кількості хворих з критичними ступенями тяжкості обтураційної жовтяниці, як серед хворих з доброякісними причинами біліарної обструкції, так і серед тих, у кого жовтяниця викликана пухлинним ураженням позапечінкових жовчних проток. За матеріалами нашої клініки частка обтураційних жовтяниць II-III ступня тяжкості зросла з 18,5 % у 1995 році до 38,3 % у 2004 році. Ця тенденція ще більше виражена серед жовтяниць пухлинного генезу (відповідно 22,6 і 40,8 %).

Основною причиною смерті хворих з обтураційною жовтяницею є наростання печінкової недостатності після виконання хірургічного втручання на жовчних шляхах. Так, серед хворих з ОЖ які знаходились на

лікуванні у клініці за період з 1993 по 2002 рік, післяопераційна летальність складала від 6,4 % при жовтяницях непухлинного генезу до 20,1% при жовтяницях пухлинного генезу. Водночас понад 70 % у структурі причин летальності складала прогресуюча печінкова недостатність. Отримані нами дані співпадають з опублікованими результатами інших авторів [8].

Основною тенденцією біліарної хірургії останнього десятиліття стало широке запровадження мініінвазивних лікувальних технологій. Однак їх результати у хірургії жовчних проток до цього часу є предметом дискусій та наукових досліджень. Основною метою як відкритих, так і малоінвазивних операційних втручань при обтураційних жовтяницях є біліарна декомпресія та відновлення пасажу жовчі у кишечник. Ще у 1976 році були опубліковані дослідження Э.И.Гальперина и соавт., які вказували на наростання печінкової недостатності після виконання декомпресійних операцій на жовчних шляхах[13]. За кілька десятиліть проведено багато експериментальних та клінічних досліджень щодо причин, проявів та лікування синдрому біліарної декомпресії [14-24]. Однак, механізм порушення функціонального стану печінки при обтураційній жовтяниці і досі залишається складним і суперечливим. Слід погодитися з точкою зору Е.Г.Мачулина (2000), який вважає, що ішемізована тканина печінки є джерелом високоактивних токсичних речовин пептидної природи, які беруть участь у поглибленні та посиленні патологічного процесу у печінці та поширенні його на інші органи [10]. Безумовно, має рацію і І.Я.Дзюбановський з співавт. (2005), висловлюючи думку про патогенетичну роль реперфузії печінкової тканини у генезі синдрому біліарної декомпресії[402]. Вирішивши поглибити вивчення патогенетичних та клінічних аспектів даного синдрому, ми застосували сучасні методи клінічного дослідження, зокрема біліарну манометрію, доплерометрію печінкового кровотоку, комплекс біохімічних тестів та патоморфологічне дослідження прижиттєвих біоптатів печінки на різних

фазах біліарної декомпресії. Це дало змогу сформувати та обґрунтувати концепцію виникнення і розвитку печінкових дисфункцій під впливом біліарної декомпресії (рис.7.1).

Біліарна манометрія, як додатковий функціональний метод дослідження, переживає у даний час друге народження. На відміну від класичних дискретних способів реєстрації біліарного тиску, прогрес комп'ютерних технологій вимірювання та моніторингу тиску жовчі дозволяє отримати функціональні параметри жовчних проток, які недосяжні при використанні інших діагностичних методик. У процесі виконання роботи нами запропоновано принципово новий спосіб дослідження функцій біліарного тракту – динамічну біліарну манометрію (позитивне рішення на корисну модель). Стендове моделювання та клінічне застосування даного методу дозволило визначати не лише фізичну величину біліарного тиску, як у класичних методах, але і визначати пружно-еластичні властивості жовчних проток, ступінь їх прохідності, а також моторну активність сфінктерного апарату. Приведені нами манометричні характеристики біліарної системи при різних методах хірургічної декомпресії вказують, що найбільші коливання внутрішньопротокового тиску спостерігаються у хворих, яким проведено зовнішнє дронування загальної жовчної протоки з некерованою декомпресією. Небезпека ускладнень, пов'язаних з декомпресією біліарної системи, найбільша між 10-тим та 20-тим днями з часу виникнення блоку жовчовідтоку, оскільки у цей період утримується максимальна біліарна гіпертензія. Ці дані узгоджуються з опублікованими результатами досліджень інших авторів [10, 381]. Розуміння того, що не лише біліарна гіпертензія, але і різке зниження біліарного тиску мають патогенетичне значення у виникненні та поглибленні печінкових дисфункцій привело до висновку про необхідність дозованого дронування жовчних проток, особливо у хворих з тривалими жовтяницями та ознаками печінкової недостатності.

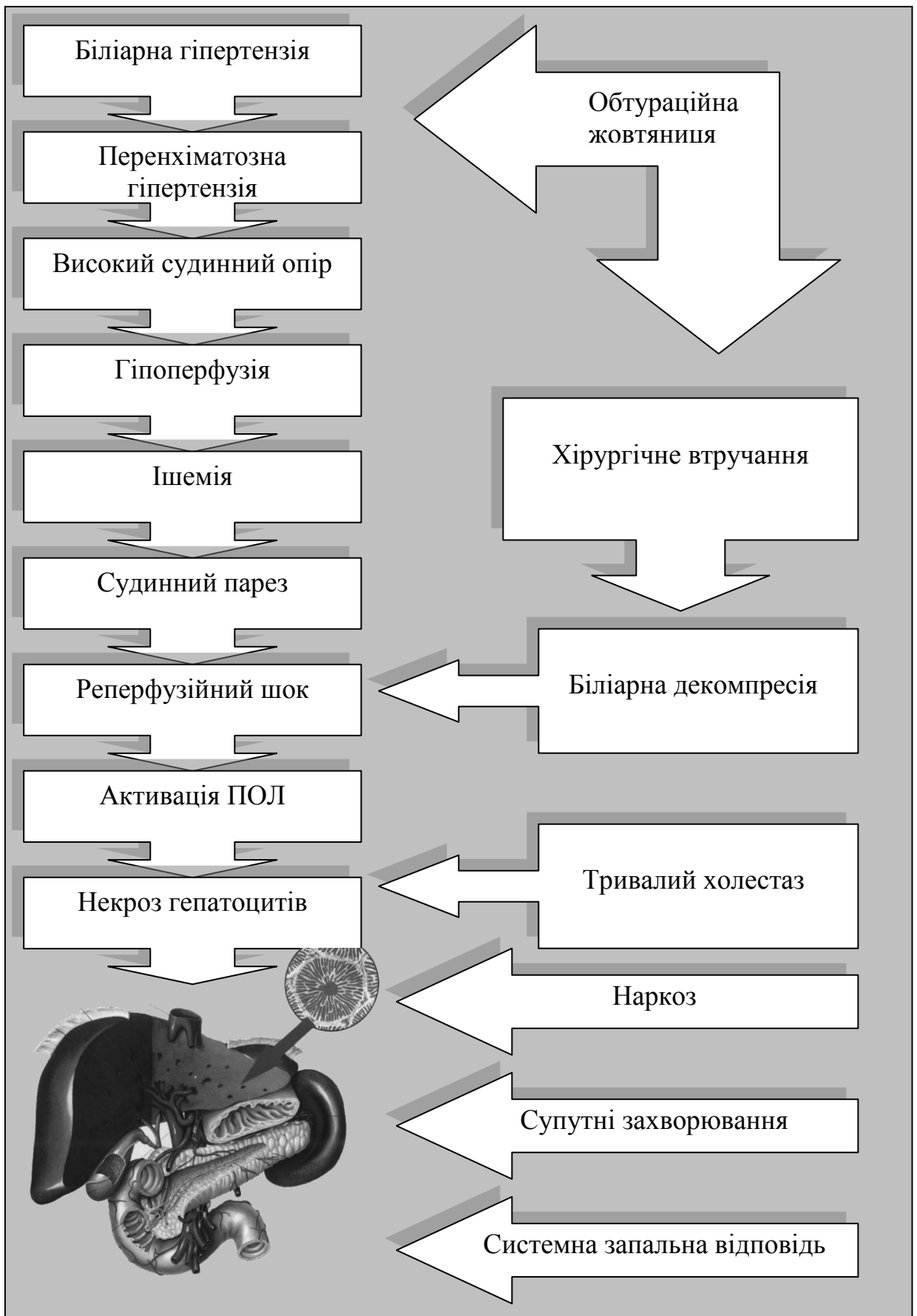


Рис. 7.1. Схема патогенезу синдрому біліарної декомпресії

Цей висновок узгоджується з думкою Е.Г.Мачулина (2000), що чим триваліший холестаза, тим повільніше та більш дозовано повинна здійснюватися декомпресія жовчних проток [10]. Ряд авторів запропонували технічні пристрої для дозування градієнта тиску у дренажній системі [9, 15, 88, 222]. Однак більшість з вказаних пристороїв громіздкі та технічно складні. Запропонована нами методика дозованого дренажу жовчних проток є простою та доступною для використання у будь-якому хірургічному стаціонарі, оскільки не потребує додаткового обладнання і монтується з стандартної інфузійної системи. Дозоване дренажу жовчних проток достовірно прискорює швидкість нормалізації дисметаболических розладів при обтураційній жовтяниці, ускладненій печінково-клітинною недостатністю.

В.В.Дяченко (1997) вперше висловив думку, що швидка біліарна декомпресія викликає явище „злипання” дрібних жовчних проток, що призводить до утворення дрібних недренованих залишкових порожнин у жовчній системі, які підтримують холангіт у післяопераційному періоді [9]. Ряд дослідників розвинули думку про виникнення синдрому системної запальної відповіді у хворих на обтураційну жовтяницю [167-173]. Наші дослідження підтвердили, що незалежно від наявності клінічної картини холангіту при позапечінковому холестазі відбувається активація прозапальних цитокінів. Можливо викид цитокінів викликаний не лише ендотоксинами внаслідок бактеріальної контамінації чи транслокації кишечної мікрофлори. Не виключено, що токсичні пептидні сполуки, що виникають при розпаді гепатоцитів, також є активаторами запальної відповіді. Такий підхід дозволяє пояснити отримані нами кореляційні взаємозв'язки між концентрацією цитокінів та ступенем холестазу. Результати досліджень рівня цитокінів у післяопераційному періоді нами використано для обґрунтування переваг малоінвазивних методів декомпресії жовчних проток. Доведено, що операційні втручання з збереженням автономності біліарного та кишкового простору викликають

менше напруження цитокінової реакції імунокомпетентних клітин, ніж хірургічні втручання з формуванням білідигестивних анастомозів, чи порушенням бар'єрної функції сфінктера Одді. Водночас ми прийшли до переконання, що у хворих з критичним рівнем холестазу способи хірургічної біліарної декомпресії, які супроводжуються виникненням великого градієнта гідростатичного тиску, супроводжуються більшою активацією системної запальної відповіді. Наші узагальнення співпадають з висновками ряду вітчизняних та зарубіжних авторів[171-173].

Розвиток синдрому біліарної декомпресії далеко не вичерпується активацією локальної та системної запальної відповіді після проведення хірургічних декомпресійних втручань. На нашу думку, що узгоджується з точкою зору ряду дослідників, під впливом декомпресійних втручань першочергові зміни виникають у системі мікроциркуляції печінки[327, 328, 330]. Вказане припущення спонукало нас до використання дуплексної спектральної доплерографії судин печінки для дослідження розладів мікроциркуляції під впливом декомпресійних хірургічних втручань. Неінвазивність даного дослідження дозволяє застосувати його і у хворих, яким проведено малоінвазійні способи декомпресії жовчних проток, зокрема ендобіліарне стентування. Таким хворим складно провести манометричні дослідження біліарної системи, тому доплерографія судин печінки є чи не єдиним способом оцінки впливу декомпресійних операцій на функціональний стан печінкового кровотоку. Проведені нами дослідження виявили, що при obturaційних жовтяницях, які тривають менше двох тижнів спостерігається лише незначне зниження загальної печінкової перфузії внаслідок зменшення притоку крові по ворітній вені, яке у значній мірі компенсується „артеріалізацією” кровопостачання печінки. Біліарна декомпресія при „некритичних” жовтяницях веде до відновлення загального об'єму перфузії печінки та нормалізації співвідношення його портальної та артеріальної часток. При obturaційних жовтяницях, які тривають понад 2 тижні, спостерігається значно більше



зниження печінкової перфузії. Зокрема, спостерігається зростання периферичного судинного опору на 80-130 %, що викликає значний перерозподіл крові у спланхнічному басейні та спричинює ішемічну фазу мікроциркуляторних розладів печінки. Після декомпресійних операцій у хворих з тривалими жовтяницями, спостерігається виражений дисбаланс артеріально-портального співвідношення, явища недостатнього кровопостачання змінюються неефективною гіперперфузією за рахунок артеріовенозного шунтування. Якщо у хворих з короткочасною та неінтенсивною жовтяницею декомпресія жовчних проток викликає поступову нормалізацію печінкового кровотоку, то тривала та інтенсивна жовтяниця супроводжується постдекомпресійними реперфузійними розладами. Дані нашого дослідження підтверджують точку зору І.Я.Дзюбановського з співавт. (2005) про ключову роль реперфузійних явищ у патогенезі поглиблення печінкової недостатності у післяопераційному періоді[402].

Проведені нами сучасні функціональні дослідження печінкового метаболізму дозволили встановити низку біохімічних маркерів синдрому біліарної декомпресії. Наші дослідження показують, що моніторинг післяопераційної динаміки біохімічних маркерів холестазу та цитолізу дозволяє виявити постдекомпресійні дисфункції печінки тривалістю від кількох годин до 3-5 діб післяопераційного періоду. Встановлено, що високоспецифічними тестами для діагностики синдрому біліарної декомпресії можна вважати зниження сироваткової концентрації холінестерази та аргінази, а також зростання у післяопераційному періоді концентрації лужної фосфатази сироватки крові. У хворих з тяжким холестазом виявляється гіпоальбумінемія та диспротеїнемія, однак зміни білкового спектру крові та зниження активності синтезу протромбіну є інертними і малоспецифічними, що не дозволяє застосовувати ці тести для діагностики синдрому біліарної декомпресії. Отримані нами дані співпадають з точкою зору ряду дослідників [173, 250].

Нашу увагу привернули публікації про високу чутливість та специфічність дихальних функціональних досліджень, зокрема  $^{13}\text{C}$ -метацетинового тесту для діагностики функціонального стану печінки. Неінвазивність та простота інтерпретації даного тесту робить його привабливим для застосування у клінічній практиці при обстеженні хворих з обтураційною жовтяницею, яка супроводжується недостатністю печінки. Однак, усі попередні публікації стосуються діагностичних можливостей даного тесту при дифузних захворюваннях печінки [316]. Ми вперше застосували  $^{13}\text{C}$ -метацетиновий тест для обстеження хворих на обтураційні жовтяниці. Єдиним обмеженням є неможливість його застосування у хворих в день операції внаслідок неможливості перорального прийому субстрату. Ми успішно використовували вказаний дихальний тест перед операцією та з 3-го дня після операції. У хворих з критичним терміном жовтяниці виявлено прогресуюче зниження функціональної здатності печінки з 3 по 5 день післяопераційного періоду, навіть при відсутності інших проявів печінкових дисфункцій, що на нашу думку, підтверджує розвиток синдрому біліарної декомпресії у цей період. Таким чином, наші результати підтверджують високу діагностичну цінність  $^{13}\text{C}$ -метацетинового тесту, зокрема і для діагностики постдекомпресійних дисфункцій печінки у хворих на обтураційну жовтяницю.

Сучасних досліджень морфологічних змін печінки при обтураційній жовтяниці відомо багато. Деякі дослідники висловлюють сумніви у специфічності патологічних змін на ультраструктурному рівні [230]. Відомі дослідження, які висвітлюють характерні патогістологічні та субклітинні зміни у тканині печінки під впливом біліарної декомпресії [10]. Переважна більшість публікацій присвячена експериментальним дослідженням. Ми вважали необхідним дослідити вплив запропонованої нами хірургічної тактики та гепатопротекторної терапії на морфологічні прояви холестазу на субклітинному рівні та виявити морфо-функціональні паралелі з проведеними біохімічними дослідженнями. При цьому було встановлено,

що декомпресійні хірургічні втручання при застосуванні засобів профілактики постдекомпресійних печінкових дисфункцій супроводжуються покращенням структурної організації гепатоцитів, в першу чергу їх ядерного, енергетичного, білоксинтезуючого апаратів, що, вірогідно, зумовлює покращення й вуглеводного та ліпідного обмінів. Дане твердження відповідає експериментальним дослідженням, проведеним іншими авторами [10, 36]. Водночас, ми доповнили відомі раніше результати ілюстрацією того, що режим біліарної декомпресії впливає на вираженість структурно-морфологічних та функціональних розладів паренхіми печінки. Зокрема, при недозованій швидкій декомпресії у хворих з критичною жовтяницею спостерігаються більш глибокі дистрофічні та некробіотичні розлади структурних елементів гепатоцитів та холангіоцитів, які відповідають за різні види метаболізму. Режим дозованої та малоінвазійної біліарної декомпресії, натомість, супроводжується дещо меншим ступенем структурних розладів на субклітинному рівні та кращими умовами для відновлення нормальної організації клітинних структур.

Багато дослідників ставили собі за мету оцінити вплив різних клінічних та патобіохімічних предикторів на прогноз виживання хворого на обтураційну жовтяницю [341, 342]. Серед існуючих систем оцінки прогнозу наслідку хірургічного лікування немає універсального методу, придатного для цієї мети. Для створення такої системи у якості прототипу ми обрали шкалу Renson, яка застосовується для визначення прогнозу летального наслідку при гострому деструктивному панкреатиті [400]. За результатами проведеного мультифакторного логістико-статистичного аналізу, предикторами „критичності” обтураційної жовтяниці слід вважати: тривалість жовтяничного періоду понад 2 тижні; рівень загального білірубіну сироватки крові понад 300 мкмоль/л; появу клінічних ознак гнійного холангіту; наявність гідрохолії („білої жовчі”) у жовчних протоках; зростання цитолітичних ферментів (зокрема АлАТ – понад 2

ммоль/л); зростання концентрації середньомолекулярних пептидів понад норму; зростання креатиніну сироватки крові понад норму; зниження протромбінової активності за Квіком нижче 60 %. Більшість з вказаних факторів приводилися у публікаціях різних авторів [342]. Однак, ми спробували визначити ціну кожного з вказаних предикторів і шляхом регресійного аналізу встановили, який внесок кожного з них у інтегральний прогноз, що являє собою імовірність летального наслідку. Розроблена нами прогностична шкала дозволяє на лише прогнозувати наслідок операції, але і визначати ступінь критичності хворого для об'єктивізації вибору хірургічної тактики.

Якщо для підпечінкового холестазу некритичного рівня вибір лікувальної тактики переважно може вичерпуватися визначенням оптимального способу жовчовідведення, то при критичних обтураційних жовтяницях слід виходити з пріоритетності відновлення функціонального стану печінки. Ця мета може бути досягнута рядом додаткових заходів, які доповнюють дренажні хірургічні втручання. До таких заходів належить: застосування повільного темпу біліарної декомпресії; переважне використання малоінвазійних хірургічних технологій.

Для ефективного лікування хворих на ОЖ калькульозного та пухлинного походження, на думку більшості дослідників, слід враховувати три принципові аспекти: своєчасність хірургічного втручання, вибір адекватної хірургічної тактики, проведення повноцінної медикаментозної підготовки та комплексного післяопераційного лікування[134-136].

Існуючий розподіл ОЖ на три ступені тяжкості за інтенсивністю білірубінемії та тривалістю жовтяничного періоду (за М.Е.Ничитайло и соавт. (2005) [381]) базується на якісній відмінності між перебігом патологічного процесу до двохтижневої тривалості ОЖ та до досягнення рівня білірубіну сироватки крові 200 мкмоль/л. На думку авторів даної класифікації, після перетину цієї межі виникають явища печінково-клітинної недостатності, які мають спочатку субклінічний характер, потім

починається їх маніфестуючий перебіг, а через певний проміжок часу виникає явище незворотньої трансформації патологічного процесу та його генералізації. Наші дослідження практично співпадають з приведеними твердженнями. У процесі роботи ми визначали, як критичний, рівень гіпербілірубінемії 300 мкмоль/л, що однак не вважаємо принциповим.

Якщо у лікуванні хворих на ОЖ I та II ступенів тяжкості основним фактором ефективності лікування є своєчасність проведеної біліарної декомпресії, то при досягненні III ступеня тяжкості у основі правильного вибору хірургічної тактики повинна бути повноцінна гепатопротекторна супроводжуюча терапія одночасно з оптимальним набором послідовних мініінвазивних, хірургічних та детоксикаційних процедур.

Основною проблемою у виборі хірургічної тактики при важких ОЖ є наявність явища погіршення стану хворого після біліарної декомпресії. Виникає дилема у виборі хірургічної тактики: швидка та необмежена за градієнтом гідростатичного тиску біліарна декомпресія може призвести до наростання печінкової недостатності та смерті хворого, а проведення передопераційних мініінвазивних декомпресійних втручань часто відтягує і без того прострочену „повноцінну” хірургічну корекцію, збільшуючи ступінь ризику виникнення ускладнень.

Вибір оптимальної хірургічної тактики у такій ситуації вимагає визначення чітких критеріїв діагностики та прогнозування синдрому біліарної декомпресії, а також розробки заходів його профілактики та лікування. Враховуючи даний аспект проблеми, необхідний диференційований підхід до вибору діагностичної та лікувальної стратегії у хворих з ОЖ не лише в залежності від етіології жовтяниці, але і відносно ступеня її тяжкості.

Діагностична програма при ОЖ на нашу думку повинна включати три принципово різних етапи:

- встановлення етіології та рівня обтурації біліарного тракту;

- діагностика функціонального стану та резервних можливостей печінки;
- оцінка стану інших органів та систем.

Існуючі алгоритми діагностики жовтяниць побудовані переважно на диференціації обтураційних, паренхіматозних та гемолітичних різновидів даного синдрому [11]. Ми вважаємо, що сучасні методи діагностики дозволяють швидко пройти даний етап діагностичного процесу і зосередитися на оцінці функціонального стану печінки з метою вибору гепатопротекторної хірургічної тактики та медикаментозного супроводу. При обтураційній жовтяниці I-II ступеня тяжкості калькульозного генезу діагностична програма базується на результатах УЗД та ЕРПХГ. Ці методи є визначальними для встановлення діагнозу та переходу до адекватного лікування. Некритичний рівень жовтяниці пухлинного генезу дозволяє зосередитися на встановленні операбельності пухлини за результатами сучасних методів діагностичної візуалізації КТ та МРТ. Натомість, при встановленні критичного ступеня обтураційної жовтяниці, діагностична програма розширюється за рахунок функціональних та біохімічних печінкових тестів. Конкретний набір функціональних та біохімічних досліджень може змінюватися у залежності від можливостей лікувального закладу, однак обов'язковий мінімум обстежень, крім загальноприйнятих фракцій білірубіну та трансаміназ, на нашу думку, повинен включати: лужну фосфатазу, коагулограму, протейнограму, спектральну доплерографію печінкової артерії. Застосування біліарної манометрії у процесі обстеження та лікування хворих на даному етапі розвитку хірургії є необхідним, оскільки існуючі методи візуалізації біліарної патології обмежено описують функціональний стан біліарної системи, особливо порушення пружно-еластичних властивостей жовчовивідної системи та моторну активність сфінктерного апарату. Виявлені закономірності змін біліарного тиску у процесі динамічної біліарної манометрії дають нову діагностичну інформацію. Застосування ДБМ доповнює інформацію,

отриману іншими методами клініко-інструментального дослідження і дозволяє підвищити ефективність діагностики.

Вибір хірургічної тактики повинен базуватися на пріоритеті мінімального пошкоджуючого впливу факторів хірургічного втручання на функціональний стан печінки та жовчних проток. Погоджуючись з іншими авторами, ми також вважаємо, що оптимальна хірургічна тактика при obturaційних жовтяницях, спричинених холедохолітіазом чи пухлинними процесами жовчних проток та суміжних органів, включає раціональне поєднання декомпресійних, відновних та реконструктивних процедур, які мають мету відновити природну, чи близьку до природної структурно-функціональну систему жовчовідтоку при мінімальному ушкодженні функціонуючої паренхіми печінки[135]. Різні за етіологією жовтяниці у випадку їх значної тривалості та інтенсивності до певної міри втрачають свої специфічні особливості. В умовах, які виникають у процесі лікування ускладнених та довготривалих obturaційних жовтяниць, першочергове значення займає функціональність та мінімальна травматичність лікувальних технологій. Травматичність хірургічного втручання у біліарній хірургії залежить не лише від інвазивності хірургічного доступу. Факторами інвазивності слід вважати також і порушення нормальних анатомічних співвідношень та функціональних взаємодій між суміжними органами – печінкою, біліарним трактом, підшлунковою залозою та кишечником. Зокрема, ендоскопічна папілотомія з літоекстракцією є малоінвазійним втручанням за доступом, але, як операція, яка порушує автономність біліарної системи є більш інвазивною ніж холедохотомія з літоекстракцією. Дана точка зору співпадає з роботами В.И.Мамчича и соавт. (2000), які вперше висловили дану тезу [5]. Другим важливим патогенетичним фактором інвазивності декомпресійного хірургічного втручання є синдром біліарної декомпресії, який пов'язаний з швидким зниженням біліарного тиску. Запропоновані нами заходи профілактики

постдекомпресійних печінкових дисфункцій мають на меті запобігти розвиткові ускладнень у значної частини хворих на обтураційні жовтяниці.

Проведений нами аналіз безпосередніх та віддалених результатів різних видів хірургічних втручань при ОЖ дозволяє визначити місце кожного з них у запропонованому алгоритмі діагностики та лікування ОЖ.

До системи заходів, спрямованих на профілактику та лікування синдрому біліарної декомпресії належить:

- пріоритетне застосування малоінвазійних хірургічних втручань, зокрема ендоскопічних методів літоекстракції при холедохолітазі та ендоскопічного стентування жовчних проток при пухлинних жовтяницях, які не підлягають радикальним операціям;
- у випадках, коли наявні покази до зовнішнього дренивання жовчних проток необхідне використання методів дозованої біліарної декомпресії;
- застосування антиоксидантних середників, зокрема берлітіону та глутаргіну, у субмаксимальних дозах з переважним внутрішньопортальним введенням;
- у випадках підтвердженого за результатами спектральної доплерографії печінкової артерії зниження печінкової перфузії більш ніж на 50 % показана корекція печінкової перфузії шляхом тимчасового надчеревно-пупкового шунтування.

Сучасна хірургічна гепатологія знаходиться перед необхідністю стандартизації тактичних алгоритмів, створення найбільш ефективних схем лікування хворих на обтураційні жовтяниці. Запропоновані нами алгоритми діагностики та лікувальної тактики при ОЖ різного генезу дозволили підвищити ефективність лікування хворих як за безпосередніми, так і за віддаленими наслідками комплексного хірургічного лікування, що переконливо доведено проведеними нами дослідженнями.



## ВИСНОВКИ

Дисертація представляє теоретичне узагальнення, клінічне обґрунтування та нове вирішення важливої наукової проблеми сучасної хірургії: забезпечення кращих результатів лікування хворих на obturacійні жовтяниці доброякісного та пухлинного генезу, зниження частоти ускладнень та летальності, покращення якості життя хворих на підставі встановлення патогенетичних особливостей виникнення та перебігу синдрому біліарної декомпресії у хворих на obturacійні жовтяниці, які перенесли хірургічні втручання, дослідження його впливу на функціональний стан печінки у взаємозв'язку з системною запальною відповіддю та поліорганною недостатністю, а також показниками метаболічного гомеостазу, шляхом удосконалення діагностики, застосування динамічної біліарної манометрії, доплерографічного дослідження параметрів печінкового кровоплину, пріоритетного використання малоінвазійних хірургічних декомпресійних біліарних втручань, дозованого дренивання жовчних шляхів та корекції перфузії печінки, а також гепатопротекторного медикаментного лікування у післяопераційному періоді.

1. Проведений ретроспективний аналіз показав, що у 40 % хворих на obturacійну жовтяницю калькульозного генезу після застосування традиційної хірургічної тактики - холедохотомії із зовнішнім біліарним дрениванням, та у 65 % хворих на obturacійну жовтяницю пухлинного генезу після виконання лапаротомних втручань з накладанням білідигестивних анастомозів у післяопераційному періоді розвивається печінкова недостатність, спричинена, виникненням синдрому біліарної декомпресії.

2. Ускладнений перебіг післяопераційного періоду у хворих на obturacійну жовтяницю пов'язаний зі ступенем тяжкості та тривалістю

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

3. У хворих з критичним холестаазом настає зниження рівня печінкової перфузії на 45-60 %, яке після недозованої біліарної декомпресії змінюється вираженим дисбалансом артеріально-портального співвідношення. Частка артеріальної крові у загальній печінковій перфузії зростає до 70 %. Синдром біліарної декомпресії супроводжується переходом від недостатнього артеріального кровопостачання печінки до неефективної гіперперфузії внаслідок артеріовенозного шунтування. Методи малоінвазійного низькоградієнтного дренивання жовчних шляхів супроводжуються значно меншими дисциркуляційними розладами. Вже протягом 3-5 днів відновлюється нормальне співвідношення артеріального та портального кровопостачання печінки, становлячи відповідно 40 % до 60%. Водночас нормалізується загальна печінкова перфузія без ознак реперфузійного шоку.

4. Режим біліарної декомпресії впливає на вираженість структурно-морфологічних та функціональних розладів паренхіми печінки. При недозованій швидкій декомпресії жовчних шляхів у хворих з критичною

обтураційною жовтяницею виникають глибокі дистрофічні та некробіотичні розлади структурних елементів гепатоцитів та холангіоцитів, які відповідають за різні види метаболізму. Одночасно виникає негативна динаміка цитолітичного, мезенхімно-запального синдромів, білково-синтетичної, сечовиноутворювальної та детоксикаційної функцій печінки. Режим дозованої та малоінвазійної біліарної декомпресії жовчних проток супроводжується меншим ступенем структурних розладів на субклітинному рівні та, відповідно, нижчою інтенсивністю функціональних розладів печінки.

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

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

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

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

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

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

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

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

- перед, чи після операції нижча від норми сироваткова концентрація аргінази та холінестерази;
- зросла після операції сироваткова концентрація лужної фосфатази;
- печінкова перфузія за результатами спектральної доплерографії складає менше 600 мл/хв;
- індекс периферичного опору у басейні загальної печінкової артерії більший 0,8;

- частка функціонуючих гепатоцитів за результатом <sup>13</sup>C-метацетинового тесту менша 60 %;

3. Гепатопротекторна лікувальна тактика при обтураційних жовтяницях калькульозного походження передбачає пріоритетне застосування ендоскопічної ретроградної літоекстракції, а при її неможливості, проведення передопераційного назобіліарного дренивання, а після покращення стану хворого, виконання лапаротомної літоекстракції з зовнішнім дозованим дрениванням холедоха. Зовнішнє дренивання холедоха повинно проводитися з підтриманням позитивного тиску у жовчних протоках на рівні 10-15 см вод. ст.

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

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

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

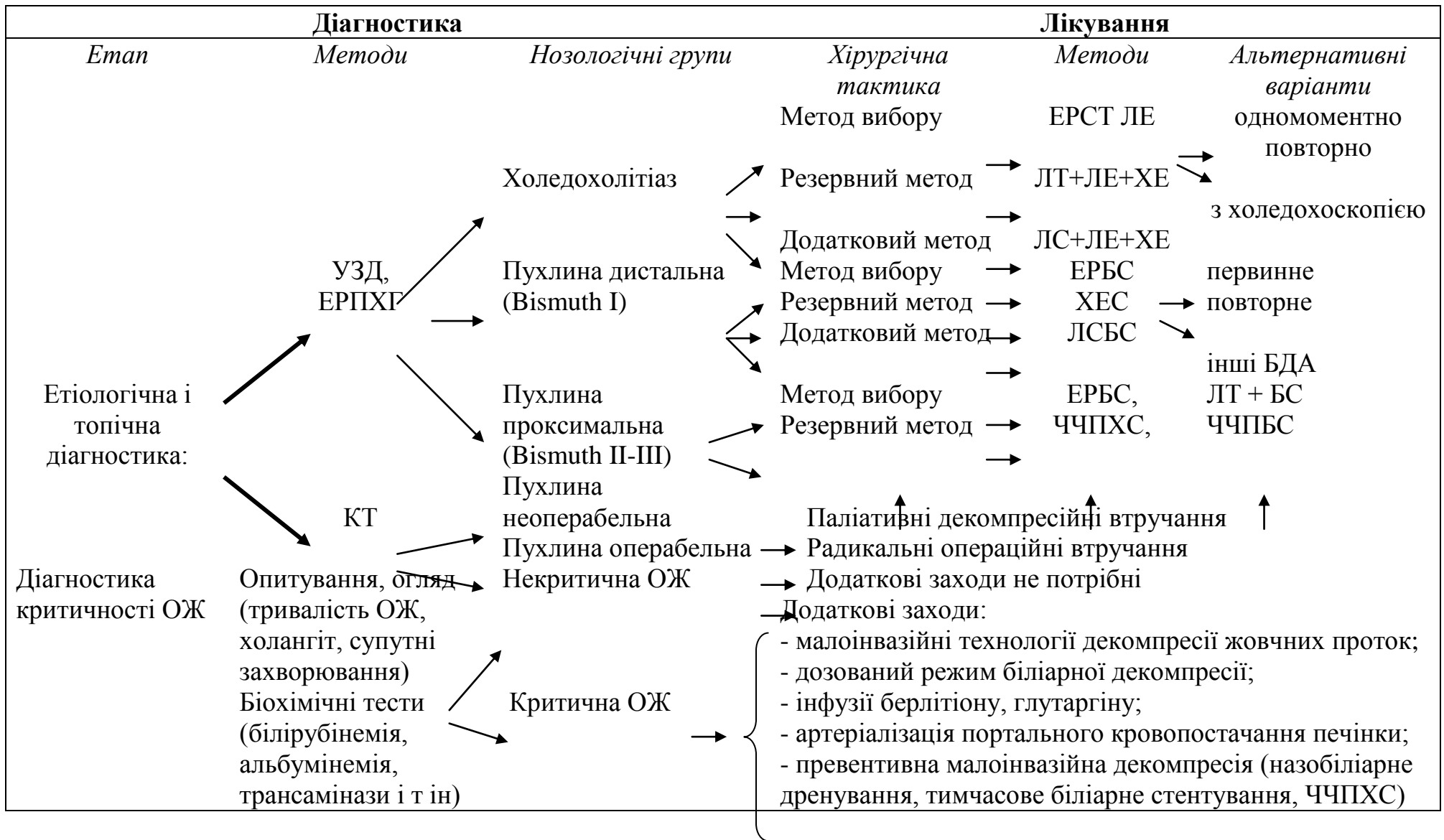


Рис.1. Алгоритм діагностики та лікування хворих на обтураційні жовтяниці

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Саенко В.Ф., Ничитайло М.Е., Дяченко В.В.* Применение малоинвазивных операций в лечении холелитиаза, осложненного обтурационной желтухой // *Клин. хирургия.* - 1996. - № 4. - С.6-7.
2. *Ничитайло М.Е., Литвиненко А.Н., Дяченко В.В.* Современные подходы к лечению холелитиаза // *Проблеми клінічної хірургії: Збірник наукових робіт, присвячений 25-річчю Інституту клінічної та експериментальної хірургії АМН України.* - К.: Клінічна хірургія, 1997. - С.120-128.
3. *Родонезская Е.В., Харченко Н.В.* Коррекция метаболических расстройств у больных с холестазом // *Лік. справа.* - 2001. - №3. - С.148-149.
4. *Павловський М.П., Попик М.П., Шахова Т.І., Підгірний Я.М.* Гнійно-септичні ускладнення жовчно-кам'яної хвороби у пацієнтів похилого та старечого віку // *Мат. Всеукраїнської науково-практичної конф. „Хірургічний сепсис”.* – Львів, 2001. – С.156-159
5. *Мамчич В.И., Паламарчук В.И., Кебало А.Б., Тарахонич А.И.* Применение цитрагенина в лечении больных с нарушением функции печени при механической желтухе // *Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.* – вип 9. – кн.4. – К., 2000. – С.353-357
6. *Дзюбановський І.Я., Янюк Т.В., Галей М.М.* Оцінка ефективності невідкладних малоінвазивних хірургічних втручань у хворих з обтураційною жовтяницею // *Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.* – вип 9. – кн.4. – К., 2000. – С.490-493
7. *Денисенко А.И.* Статистические методы, используемые для оценки тяжести состояния и прогнозирования исхода хирургических заболеваний // *Клин. хирургия.* - 1989. - №3. - С.48-50.



8. *Велигоцкий Н.Н., Велигоцкий А.Н. Обуоби Р.Б., Маслов С.П., Комарчук В.В.* Выбор хирургической тактики у больных с обструктивной желтухой и высоким риском синдрома полиорганной недостаточности // *Клин. хирургия.* - 2001. - №7. – С.10-13.
9. *Дяченко В.В.* Осложнения чрезкожных чрезпеченочных вмешательств у больных с обтурационной желтухой // *Клин. хирургия.* - 1996. - № 2-3. - С.25.
10. *Мачулин Е.Г.* Механическая желтуха неопухолевого генеза. - Минск: Харвест, 2000. - 160 с.
11. *Иванов Ю.В., Чудных С.М.* Механическая желтуха: диагностический алгоритм и лечение // *Лечащий врач.* – 2002. - №7-8. – С.126-130.
12. *Nagyvasi K., Kocsis I., Lugasi A., Feher J., Blazovics A.* Extrahepatic biliary obstruction: can silymarin protect liver function? // *Phytother. Res.* - 2002. - N3. -Vol.16. - P.78-80.
13. *Гальперин Э.И., Семендяева Е.Н., Неклюдова Е.А.* Недостаточность печени. - М.: Медицина, 1978. - 328 с.
14. *Максимлюк В.І.* До питання патогенезу «синдрому швидкого скидання» в хірургічному лікуванні обтураційної жовтяниці // *Шпитальна хірургія.* - 1999. - №2. - С.110-112.
15. *Дяченко В.В.* Чрезкожная чрезпеченочная холангиография и эндобилиарные вмешательства у больных с обтурационной желтухой // *Клин. хирургия.* - 1997. - №3-4. - С.11-14.
16. *Nakano H., Fujiwara Y., Kitamura N., Kumada K., Matsumiya A., Sakai H., Hatakeyama T., Yamaguchi M., Jaeck D.* Susceptibility to lipopolysaccharide of cholestatic rat liver produced with bile duct ligation: assessments of the mitochondrial glutathione pool and the effects of N-acetylcysteine // *Rev. Med. Interne.* - 2000. - N5. - Vol.21. - P.467-469.
17. *Dennergy P.A., McDonagh A.F., Spitz D.R.* Hyperbilirubinemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia // *Free Radical Biol. Med.* - 1995. - N4. - Vol.19. - P.395-404.

18. *Мироджов Г.К., Павлов В.Л.* Синусоидальные клетки печени: природа, функциональная характеристика и кооперативная взаимосвязь // Архив патологии. - 1991. - Т. 53, №4. - С.72-75.
19. *Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Насиров Ф.Н., Арефьев А.Е.* Ультразвуковая доплеровская оценка функционального резерва печени // Хирургия. - 1992. - №1. - С.18-21.
20. *Сигантьев В.В.* Использование пробы с дроперидолом для оценки адекватности восполнения объема циркулирующей крови и коррекции нарушений печеночного кровотока // Клин. хирургия.- 1996.- № 9.- С.28-30.
21. *Шнейвайс В.Б., Левин Г.С.* Роль свободнорадикального окисления в патогенезе острого некроза печени при висцерально-ишемическом шоке // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1996. - №2. - С.39-43.
22. *Karavias D., Tsamandas A.C., Tepetes K., Kritikos N., Kourelis T., Mirra N., Bonikos D.S., Androulakis J.* The effect of ischemia on the regeneration of the cholestatic liver. An experimental study // Hepatogastroenterology 2002. - N4. - Vol.49. - P.456-460.
23. *Yamazoe K., Yanai T., Matsuki N., Bonkobara M., Ono K., Kudo T.* Hepatic oxygen supply, energy charge, and histological findings in dogs with portal vein arterialization // J. Vet. Med. Sci. – 1997. – N11. – P.1057-1061.
24. *Yoshidome H., Miyazaki M., Shimizu H., Ito H., Nakagawa K., Ambiru S., Nakajima N., Edwards M.J., Lentsch A.B.* Obstructive jaundice impairs hepatic sinusoidal endothelial cell function and renders liver susceptible to hepatic ischemia/reperfusion // J. Hepatol. - 2000. - N1. - Vol.33. - P.59-67.
25. *Ермолов А.С., Дасаев И.А., Юрченко С.В.* Выбор лечебной тактики при обтурационной желтухе и холангите / Мат. первого московского междунар. конгресса хирургов. - М., 1995. - С.245-246.
26. *Шульгай А.Г., Слабий О.Б., Вайда А.Д., Герасимюк И.Е, Вайда Р.Й.* Способ внешнего дренирования желчевыводных путей // Клин. хирургия. - 1996. - № 9. - С.33-34.

27. *Клименко Г.А.* Холедохолитиаз (диагностика и оперативное лечение).- М.: Медицина, 2000. - 224 с.
28. *Ничитайло М. Е., Огородник П. В., Скумс А. В., Кондратюк А. П.* Видеолапароскопия в хирургии холедохолитиаза // Тезисы V Съезда Российской ассоциации эндоскопической хирургии. - М.: Медпресс, 2002. - С.156-158
29. *Tanaka M.* Bile duct clearance, endoscopic or laparoscopic? // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2002. – Vol.9. – №6. – P 729-732.
30. *Вайда Р.Й., Слабий О.Б., Герасим'юк І.Є., Шульгай А.Г., Вайда А.Р.* Спосіб артеріалізації портальної системи // Шпитальна хірургія. - 1999. - №2. - С.95-100.
31. *Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М.* Клиническая фармакология гепатопротекторов. - Тернополь: Збруч, 1995. - 272 с.
32. *Голубчиков М.В.* Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - № 2. - С. 53–55.
33. *Ничитайло М.Е., Захараши Ю.М.* Дилатация и стентирование желчных протоков у больных с обтурационной желтухой // Клін. хірургія. - 2003. - № 4-5. - С. 111.
34. *Вишневский В.А., Шадин И.М., Бруслик В.Г.* Профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с механической желтухой // Мат. Первого московского международного конгресса хирургов. - Москва, 1995. - С.250-251.
35. *Гиленко И.А.* Диагностика и лечение механической желтухи при неопухолевых заболеваниях у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. - 1989. - № 8. - С.98-101.
36. *Дасаев А.Н., Новикова А.В., Барышников А.А., Мищенко Б.Н., Перов Ю.Л.* Функционально-морфологическое состояние печени при желчнокаменной болезни // Клин. медицина. - 1983. - №1. - С.35-40.

37. *Цацаниди К.Н., Пугаев А.В., Крендаль А.П., Клименков А.В., Артамонова А.А.* Тактика лечения больных с механической желтухой, осложненной острым холангитом // Хирургия. - 1984. - №2. - С.8-12.
38. *Чернеховская Н.Е., Ярема И.В., Кулиш В.А.* Комбинированное лечение больных острым холециститом осложненным холедохолитиазом и механической желтухой // Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. - 2001. - №3. - Т.160. - С.90-92.
39. *Ничитайло М.Е., Насташенко И.Л., Довбенко О.В.* Эндоскопическая папиллосфинктеротомия: техника и способы выполнения // Клініч. хірургія. - 2003. - № 6. - С. 50-54.
40. *Могучев В.М., Прикупец В.Л., Плюснин Б.И., Максимов В.В.* Диагностика и лечение неопухолевой обтурационной желтухи // Мат. первого московского международного конгресса хирургов. – М.: Медицина, 1995. - С.257-258.
41. *Родионов В.В., Прикупец В.Л., Занозин Ю.Ф.* Лечение неопухолевой обтурационной желтухи и холангита у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. - 1989. - № 12. – С.72-76.
42. *Ничитайло М.Е., Огородник П.В., Огородник Я.П.* Миниинвазивная санация желчных протоков при холедохолитиазе. Результаты и профилактика осложнений // Клініч. хірургія. - 2003. - № 4-5. - С. 74.
43. *Лупальцов В.И.* Современные подходы к лечению больных с функциональными нарушениями печени в раннем послеоперационном периоде // Клініч. хірургія. – 2002 . - №5-6. - С.41-45.
44. *Максимлюк В.І.* Лапароскопічна черезшкірна черезпечінкова холецистостомія у лікуванні обтураційної жовтяниці // Шпитальна хірургія. - 1999. - №1. - С.142-144.
45. *Максимлюк В.І.* Морфофункціональні зміни печінки при обтураційній жовтяниці після декомпресії жовчних проток // Шпитальна хірургія. -1998. -№4. -С.52-54.

46. *Стасенко А.А.* Особенности гуморальных и клеточных факторов местного иммунитета у больных гнойным холангитом // *Клин. хирургия.* - 1998. - №4. - С.6-9.
47. *Ольшанецкий О.О., Кіріченко Б.Б., Кравченко О.В., Яровий А.В.* Шляхи оптимізації лікування хворих на механічну жовтяницю // *Мат. І (XVII) з'їзду хірургів України.* – К., 1994. - С.114-118.
48. *Доценко А.П., Арбер А.Л., Гогоуленко В.П.* Чрескожная чреспеченочная холангиография и холангиостомия при механической желтухе // *Вестн. хирургии им. И.И.Грекова.* - 1998. - №3. - С.24-28.
49. *Егзиев В.Н., Валетов А.И., Рудакова М.Н., Семенов М.В.* Новые технологии в лечении холедохолитиаза // *Анналы хирургической гепатологии.* -1998. -Т.3, №1. - С.84-87 .
50. *Ермолов А.С., Юрченко С.В., Дасаев Н.А.* Билиарная декомпрессия при подготовке больных с механической желтухой и холангитом к операции // *Хирургия.* - 1994. - № 9. - С.24-28.
51. *Затевахин И.И., Крылов Л.Б., Иванов А.С., Сабиров Б.У.* Лимфосорбция в лечении механической желтухи, осложненной острой печеночной недостаточностью // *Хирургия.* - 1984. - №2. - С.35-40.
52. *Laasch H.U., Martin D.F.* Menagement of benign biliary strictures // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2002.- Vol.25.-N6.-P457-466.
53. *Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д.* Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. - Тула, 2000. – 312 с.
54. *Козырев М.А.* Лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе // *Хирургия.* - 1990. - №10. - С.42-45.
55. *Лукичев О.Д., Ившин В.Г., Старченко Г.А.* Диагностика и лечение механической желтухи // *Хирургия.* - 1990. - №1. - С.10 -14.
56. *Старосек В.Н., Попов С.Н.* Диагностика заболеваний внепеченочных желчных протоков // *Клин. хирургия.* - 1996. - № 9. - С.16-17.

57. Хацко В.В., Гринцов А.Г., Кузьменко А.Е. Предоперационная подготовка больных с обтурационной желтухой желчнокаменного генеза после выполнения холециститом // Клиническая хирургия. - 1998. - № 9-10. - С.15-17.
58. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Доманский Б.В. Хирургия печени и желчевыводящих путей. - К.: Здоров'я, 1993. - 512 с.
59. Шаповальянц С.Г., Цкаев А.Ю., Грушко Г.В. Выбор метода декомпрессии желчных путей при механической желтухе // Анналы хирургической гепатологии. -1997. -Т.2.,№3 - С.117-122.
60. Ahmed A., Cheung R.C., Keeffe E.B. Management of gallstones and their complications // Am. Fam. Physician. - 2000. -N6. -Vol.61. -P.1673-1680.
61. Beers M.H., Berkow R. Hepatic and Biliary Disorders // The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.- NJ: Merck & Co, 1999. – P.1024-1048.
62. Allison M.E.M., Prentice C.R.M., Kennedy L.C. Renal factors in obstructive jaundice // Br. J. Surg. - 1979. - N2. -Vol.56. -P.392-397.
63. Bilhartz M.H., Horton J.D. Gallstone Disease and its Complications // Gastrointestinal and Liver Disease. - Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1998. - P. 948-972.
64. Cahill C.J. Prevention of postoperative renal failure in patients with obstructive jaundice: the role of bile salts // Br. J. Surg. - 1985. -N5. -Vol.70. - P.590-595.
65. Dixon J.M., Armstrong C.P., Duffy S.W., Davies G.C. Factors affecting morbidity and mortality after surgery for obstructive jaundice: a review of 373 patients // Gut. - 1983. N6. - Vol.24. - P.845-852.
66. Fogarty B.J., Parks R.W., Rowlands B.J., Diamond T. Renal dysfunction in obstructive jaundice [Review] // Br. J. Surg. - 1995. - N7. -Vol.82. -P.877-884.
67. O'Connor M. Mechanical biliary obstruction // Am. Surg. - 1985. - N4. - Vol. 51. - P.245-251.

68. *Pain J.A., Cahill C.J., Bailey M.E.* Perioperative complications in obstructive jaundice, therapeutic considerations // *Br. J. Surg.* - 1985. - N2. - Vol.75. - P.942-945.
69. *Pitt H.A., Cameron J.L., Postier R.G.* Factors affecting mortality in biliary tract surgery // *Am. J. Surg.* - 1981. - N7. -Vol.141. -P.66-70.
70. *Shaker R., Dua K.S., Koch T.R.* Gastroenterologic Disorders // *Practice of Geriatrics.*- Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1998. -P.514-515.
71. *Namias N., McKenney M.G., Sleeman D., Hutson D.G.* Trends in resident experience in open and laparoscopic cholecystectomy // *Surg. Laparosc. Endosc.* -1997. - N3. - Vol.7. - P.245-247.
72. *Lezoche E., Paganini A.M., Carlei F., Feliciotti F., Lomanto D., Guerrieri M.* Laparoscopic treatment of gallbladder and common bile duct stones: a prospective study // *World J. Surg.* -1996. - N5. - Vol.20. - P.535-541.
73. *Stoker M.E.* Common bile duct exploration in the era of laparoscopic surgery // *Arch. Surg.* -1995. - N3. - Vol.130. - P.265-268.
74. *Trus T.L., Hunter J.G.* Laparoscopic Bile Duct Techniques // *Semin. Laparosc. Surg.* -1995. - N2. - Vol. 2. - P.118-127.
75. *Arvidsson D., Haglind E., Leijonmarck C.E.* Laparoscopy possible even in cholelithiasis. Results for 96 patients from three different hospitals are reviewed // *Lakartidningen.* -1997. - N32-33. - Vol. 94. - P.2724-2728.
76. *Carrol B.J., Phillips E.H.* Laparoscopic removal of common duct stones // *Gastroentest. Endosc. Clin. North Am.* - 1993. - N 3. - P. 239-246.
77. *Czarnetzki H.D., Schulz S., Jantschulev M.* Value and technique of laparoscopic choledochus revision in choledocholithiasis // *Zentralbl. Chir.* - 1998. - N2. - Vol.123. - P.46-49.
78. *De Paula A.L., Hashiba K., Bafutto M.* Laparoscopic management of choledocholithiasis // *Surg. Endosc.* - 1994. - N 8. -P.1399-1403.
79. *Dion Y.M., Ratelle R., Morin J., Gravel D.* Common bile duct exploration: the place of laparoscopic choledochotomy // *Surg. Laparosc. Endosc.* -1994. -N6. - Vol.4. -P.419-424.

80. *Ferguson C.M.* Laparoscopic common bile duct exploration: practical application // *Arch. Surg.* -1998. - N4. - Vol. 133. - P.448-451.
81. *Gersin K.S, Fanelli R.D.* Laparoscopic endobiliary stenting as an adjunct to common bile duct exploration // *Surg. Endosc.*-1998.-N4.-Vol.12.- P.301-304.
82. *Gigot J.F., Navez B., Etienne J., Cambier E., Jadoul P., Guiot P., Kestens P.J.* A stratified intraoperative surgical strategy is mandatory during laparoscopic common bile duct exploration for common bile duct stones. Lessons and limits from an initial experience of 92 patients // *Surg. Endosc.* -1997. - N7. - Vol. 11. - P.722-728.
83. *Takada T., Yasuda H., Hanyu F.* The technique and management of percutaneous transhepatic cholangial drainage for treating an obstructive jaundice // *Hepato-Gastroenterology.* - 1995. - N4. -Vol.42. -P.317-322.
84. *Vlahcevic Z.R., Heuman D.M.* Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts // *Cecil Textbook of Medicine.*-Philadelphia, Pa:WB Saunders, 2000.-P.821-833.
85. *Kawarada Y., Higashiguchi T., Yokoi H.* Preoperative biliary drainage in obstructive jaundice // *Hepato-Gastroenterology.*-1995.- N4.Vol.42. - P.300-307.
86. *Благовидов Д.Ф., Данилов М.В., Вишневский В.А.* Вмешательства на желчных путях при чрескожном чреспеченочном доступе // *Хирургия.* - 1987. - №2. - С.131-136.
87. *Пупия В.И., Цхакая З.А., Пупия Г.В.* Чрескожная чреспеченочная холангиография, холангиостомия и эндопротезирование желчных путей при механической желтухе // *Хирургия.* - 1990. - № 10. - С.54-57.
88. *Похмурский В.В.* Приспособление для передоперационной чрескожной чреспеченочной холецистостомии при обтурационной желтухе // *Клин. хирургия.* -1998. - №1. - С.15-16.
89. *Тоскин К Д., Старосек В.Н., Попов С.Н.* Наружное дренирование желчных протоков через круглую связку печени // *Хирургия.* - 1995. - №10. - С.22-23.



90. *Усенко Л.В., Мальцева Л.О., Мосенцов М.Ф.* Діагностика початкових ознак нирково-печінкової недостатності у хворих в ранньому післяопераційному періоді: Методичні рекомендації. - Дніпропетровськ, 1998. - 20 с.
91. *Nakeeb A., Pitt H.A.* The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice // *Hepato-Gastroenterology.*-1995.- N4.Vol.42.- P. 332-337.
92. *Garg P.K., Tandon R.K.* Nonsurgical drainage for biliary obstruction // *Ind. J. Gastroenter.* - 1994. - N4. -Vol.13. -P.118-27.
93. *Muminhodzic K.* Endoscopic therapy of biliary obstruction // *Med. Arh.* - 2002. - N1.-Vol.56.- P.23-24.
94. *Nakayama T., Tamae T., Kinoshita H.* Evaluation of surgical risk in preoperative biliary drainage patients by blood chemistry laboratory data with special reference to rate of reduction of serum bilirubin levels // *Hepato-Gastroenterology.* - 1995. - N4. -Vol.42. - P.338-342.
95. *Neef B., Sinn I., Walter E.* Schwere Hamobilie nach perkutan-transhepatischer biliärer Drainage. Erfolgreiche Behandlung durch arterielle Katheterembolisation // *Zeitsch. Gastroenter.* - 1996. - N3. -Vol.34. -S.183-187.
96. *Norlander A., Kalin B., Sundblad R.* Effect of percutaneous transhepatic drainage upon liver function and postoperative mortality // *Surg. Gynec. Obstet.* - 1982. - N4. - Vol.155. - P.161-166.
97. *Karstrup S., Mygind T., Hennild V.* Percutaneous transhepatic external biliary drainage utilizing a pig tail balloon catheter // *Acta Radiol.* - 1994. - N5. - Vol.35. - P.509-511.
98. *Балалыкин А.С.* Эндоскопическая абдоминальная хирургия. - М.: ИМА-пресс, 1996. -152 с.
99. *Macmathuna P., Wite P., Lennon J.* Endoscopic sphincteroplasty: a novel and safe alternative to papillotomy in the management of the bile duct stones // *Gut.* - 1994. – Vol.35. – P.127-132

100. *May G.R., Cotton P.B., Edmunds S.E.* Removal of stones from the bile duct at ERCP without sphincterotomy // *Gastrointest. Endosc.* 1993. – Vol.39. – P. 749-752.
101. *Ingoldby C.J., EI-Saadi J., Hall R.* Late results of endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in elderly patients with gallbladder in situ // *Gut.* -1989. -Vol. 30.-P. 1129-1132.
102. *Shade R.R., Cattano C.J.* Trends in gallbladder disease and its treatment // *Hospital Medicine.* - 1992. - N10. - P. 65-78.
103. *Гепатобилиарная хирургия: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Майстренко, И.А.Нечая.* – СПб.: Специальная Литература, 1999. – 268 с.
104. *Russell R.C.* Open Operations on the Bile Duct for Stones // *Semin. Laparosc. Surg.* -1995. - N2. - Vol.2. - P.131-139.
105. *Майстренко Н.А., Стукалов В.В.* Холедохолитиаз. – СПб.: ЄЛБИ-СПб, 2000. – 228с.
106. *Traverso L.W., Roush T.S., Koo K.* CBD stones - outcomes and costs. Laparoscopic transcystic techniques other than choledochoscopy // *Surg. Endosc.* -1995. - N11. - Vol.9. - P.1242-1244.
107. *Wood T., Macfadyen B.V.* Diagnostic and therapeutic choledochoscopy // *Semin. Laparosc. Surg.* - 2000. - N4. -Vol.7. - P.288-294.
108. *Khoo D.E., Walsh C.J., Cox M.R., Murphy C.A., Motson R.W.* Laparoscopic common bile duct exploration: evolution of a new technique // *Br. J. Surg.* -1996. - N3. - Vol. 83. - P.341-346.
109. *Hyser M.J, Chaudhry V., Byrne M.P.* Laparoscopic transcystic management of choledocholithiasis // *Am. Surg.*-1999.- N 7.- Vol.65.-P.606-609.
110. *Jeyapalan M., Almeida .JA., Michaelson R.L., Franklin M.E.* Laparoscopic choledochoduodenostomy: review of a 4-year experience with an uncommon problem // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*- 2002.-N3.-Vol.12.- P.148-153.

111. *Ponchon T., Genin G., Mitchell R., Henry L., Bory R.M., Bodnar D., Valette P.J.* Methods, indications, and results of percutaneous choledochoscopy. A series of 161 procedures // *Ann. Surg.* -1996. - N1. - Vol.223. - P.26-36.
112. *Rajan K.V., Kate V., Ananthakrishnan N., Elangovan S.* Role of operative flexible choledochoscopy in calculous biliary tract disease. // *Gastroenterol.* - 2000. -N2. -Vol. 21. -P.80.
113. *Richard C.A, Lortat-Jacob J.L.* Choledochoscopy. Intraoperative endoscopy of the biliary tract // *Ann. Chir.* -1997. - N5. - Vol. 51. P.500-504.
114. *Siddique I., Galati J., Ankoma-Sey V., Wood R.P., Ozaki C., Monsour H., Rajiman I.* The role of choledochoscopy in the diagnosis and management of biliary tract diseases // *Gastrointest. Endosc.* -1999. - N1. - Vol. 50. - P.67-73.
115. *Mallery S., Van Dam J.* Advances in diagnostic and therapeutic endoscopy // *Med. Clin. North Am.* – 2000. – N5. – Vol.84. -P.1059-1083.
116. *Marks J.M., Ponsky J.L.* Advances in endoscopic evaluation of the biliary tree // *Chirurgia International.* - 1995. N10-11. -Vol.45. -P.6-9.
117. *Motson R.W., Wetter E.A.* Operative choledochoscopy: Common bile duct exploration is incomplete without it // *Br. J. Surg.*-1990.-N8.-Vol.77. -P.975-982.
118. *Nitecki S.S., Sarr M.G., Colby T.V.* Long-term survival after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. Is it really improving? // *Ann Surg.* - 1995. - Vol.221. - P.59-66.
119. *Yeo C.J., Cameron J.K., Lillemoe K.D.* Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas: 201 patients // *Ann.Surg.*-1995.-Vol.221.-P.721-733.
120. *Gudjonsson B.* Cancer of the pancreas: 50 years of surgery // *Canc.* 1987. - Vol.60. -P.2284-2303.
121. *Lai E.C., Lo C.M., Liu C.L.* Endoscopic stenting for malignant biliary obstruction // *World J. Surg.* 2001.-Vol.25.-N10.-P1289-1295.
122. *Geer R.J., Brennan M.F.* Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma // *Am. J.Surg.*- 1993.- Vol. 168.- P.68-73.

123. *Wong R.C.K., Carr-Locke D.L.* Endoscopic stents for palliation in patients with pancreatic cancer // *Pancreatic Cancer*.- NJ, WB Sanders, 1998.-P.235-252.
124. *Rossi R.L., Traverso L.W., Pimentel F.* Malignant obstructive jaundice. Evaluation and management // *Surg. Clin. North Am.*-1996.-N1.-Vol.76.-P.63-70.
125. *Padillo F.J., Canis M., Rufian S.* Tratamiento paliativo del cancer de pancreas: drenaje percutaneo versus derivacion quirurgica // *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas*. - 1992. - N5. -Vol.81. - P.337-340.
126. *McCoy D.M, Richardson B.J.* Effective palliation of malignant biliary duct obstruction // *Ann. Surg.* - 1985. - V. 201. - N 5. - P. 554-560.
127. *Malangoni M.A., McCoy D.M., Richardson B.J.* Effective palliation of malignant biliary duct obstruction // *Ann. Surg.*-1985.-N5.-Vol.201. -P. 554-578.
128. *Lygidakis N.J., Heyde M.N., Lubbers M.J.* Evaluation of preoperative biliary drainage in the surgical management of pancreatic head carcinoma // *Acta Chir. Scand.* - 1987. - N5. -Vol.153. - P.665-668.
129. *Tipaldi L.* A simplified percutaneous hepatogastric drainage technique for malignant biliary obstruction // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 1995. - N5. - Vol.18. -P.333-336.
130. *Nagino M., Hayakawa N., Nimura Y., Dohke M., Kitagawa S.* Percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with malignant biliary obstruction of the hepatic confluence // *Hepato-Gastroenterology*. - 1992. - N4. - Vol.39. - P. 296-300.
131. *Sewnath M.E., Karsten T.M., Prins M.H., Rauws E.J., Obertop H., Gouma D.J.* A Meta-analysis on the Efficacy of Preoperative Biliary Drainage for Tumors Causing Obstructive Jaundice // *Ann. Surg.* - 2002. -N1. -Vol.236. - P.17-27.
132. *Shim C.S., Lee Y.H., Cho Y.D.* Preliminary results of a new covered biliary metal stent for malignant biliary obstruction // *Endoscopy*. - 1998. -N30. -Vol.4. - P. 345-350.
133. *Sezeur A., Kracht M., Rey P.* Loss of substance in bile ducts treated by a new surgical endoprosthesis // *Br. J. Surg.* - 1987. - N 8. - Vol.74. - P.731-733.

134. *Копчак В.М., Хомяк И.В., Мишалов В.Г., Андреещев С.А., Дувалко А.В.* Желчеотводящие анастомозы в билиарной хирургии. - К.: Лига-Информ, 2004.- 123 с.
135. *Гусарев В.Ф., Балашов Г.В., Ярешко В.Г.* Организация специализированной хирургической помощи больным с механической желтухой. - К.: Здоров'я. - 1992. - 96 с.
136. *Гешелин С.А.* Неотложная онкохирургия.- К.: Здоров'я.- 1998. - 145 с.
137. *Гальперин Э.И.* Ошибки и опасности в хирургии желчных путей. - М.: Медицина, 1998.- 236 с.
138. *Каримов Ш.И., Ахмедов Р.М., Ким В.Л.* Чрескожные эндобилиарные вмешательства при механической желтухе // Хирургия. - 1991. - №10. - С.30-35.
139. *Шойхет Я.Н., Москвитина Л.Н., Слухай Е.Ю., Марьян Л.Я., Смирнов А.К.* Хирургическое лечение злокачественных опухолей билиопанкреатодуоденальной зоны // Хирургия. -2002. - №5. - С.30-33.
140. *Agnello G., Demma I., Cienova G.* Fattori di rischio nella chirurgia dell'ittero ostruttivo // Minerva Chirurgica.- 1988.- N4. - Vol. 43. - P.1173-1175.
141. *Bonnel D., Liguory C., Lefebvre L.F., Cornud F.* Percutaneous treatment of malignant hilar biliary obstruction // Gastroenter. Clin. Biol. - 1995. - N6-7. - Vol.19. - P.564-571.
142. *Friedman L.S.* The Liver, Biliary Tract and Pancreas // Current Medical Diagnosis & Treatment. - New York, NY: McGraw-Hill, 2000. - P. 656-697.
143. *Gadzijev E.M.M., Ravnic D.* Atlas of Applied Internal Liver Anatomy. - New York: Springer-Verlag, 1996. - 395 p.
144. *Gallagher T.J.J.* Postoperative Care of the Critically Ill Patients. - Baltimore, USA: Williams & Wilkins, 1995. - 640 p.
145. *Aldeano A., Sanz C., Figueras I.* Malignant obstructive jaundice -palliative treatment with expandable metallic stents // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. - 1995. - N9. -Vol.87. -P.625-631.

146. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Желчно-каменная болезнь и холецистит // Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство: Пер. с англ.- М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. С. 671-705.
147. *McGrath P.C., Sloan D.A., Kenady E.* Surgical management of pancreatic carcinoma // *Sem.Oncol.* - 1996.- Vol.23. - P. 200-212.
148. *Smilanich R.P., Hafner G.H.* Complications of biliary stents in obstructive pancreatic malignancies. A case report and review // *Dig. Dis. Sci.*- 1994.- Vol.39.- P.2645-2649.
149. *Kaufman S.L.* Percutaneous palliation of unresectable pancreatic cancer // *Surg. Clin. North Am.* - 1995. - N5. -Vol.75. -P.989-993.
150. *Kuvshinoff B.W., Armstrong J.G., Fong Y.* Palliation of irresectable hilar cholangiocarcinoma with biliary drainage and radiotherapy // *Br. J. Surg.* -1995. -N11. -Vol.82. -P.1522-1525.
151. *Lumsden A.B., Henderson J.M., Alsbaugh J.* Endotoxemia during percutaneous manipulations of the obstructed biliary tree // *Am. J. Surg.* -1989. - N5. - Vol.188. - P.21-24.
152. *Banerjee B., Harshfield D.L., Teplick S.K.* Percutaneous transcholecystic approach to the rendezvous procedure when transhepatic access fails // *J. Vase. Intervent. Radiol.* - 1994. - N6. -Vol.5. - P.895-898.
153. *Blenkharn J.I., Habib N., Mok D.* Decreased biliary excretion of piperacillin after percutaneous relief of extrahepatic obstructive jaundice // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1985. - N6. -Vol28. - P.778-780.
154. *Blenkharn J.I., McPherson G.A.D., Blumgart L.H.* Septic complications of percutaneous transhepatic biliary drainage. Evaluation of a new closed drainage system // *Am. J. Surg.* - 1984. - N 3. -Vol.147. -P.318-321.
155. *Lygidakis N.J., Brummelkamp W.H., Huibregtse K., Tytgat G.N.* Different response to preliminary biliary drainage in proximal versus distal malignant biliary obstruction // *Surg. Gynec. Obstet.* - 1987. -N4. -Vol.164. - P.159-162.

156. *Lee K.T., Tsai C.C., Ker C.G., Sheen P.C.* The management of obstructive jaundice caused by pancreatic head carcinoma and periampullary carcinoma // *J. Formosan Med. Assoc.* -1992. - N3. -Vol.91. - P.208-213.
157. *Scott H.M., Burchell A.* Effects of drugs on the hepatic microsomal glucose-6-phosphatase system // *Biochem. Soc. Trans.*-1992.-Vol.20, N1. – P.31.
158. *Tsai S.M., Lee K.T., Tsai L.Y.* Effects of S-adenosyl-L-methionine on liver damage in experimental obstructive jaundice // *Kaohsiung J. Med. Sci.* - 2001. - N9. -Vol.17. - P.455-460.
159. *Tsubono T., Tsukada K., Hatakeyama K.* Hepatic functional reserve in patients with obstructive jaundice - an assessment by the redox tolerance test // *Am. J. Surg.* - 1995. - N3. -Vol.169. -P.300-303.
160. *Гавриленко Г.А., Анненкова А.М., Рычковский Г.Ф.* Клинико-экспериментальное обоснование применения антиоксидантов в лечении механической желтухи // *Хирургия.* - 1991. - № 11. - С.35-43.
161. *Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И.* Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. - СПб.: Спецлит, 2000. - 575 с.
162. *Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В.* Некоторые аспекты патогенеза и лечения полиорганной недостаточности // *Анестезиология и реаниматология.* - 1995. - №2. - С.83-88.
163. *Лупальцов В.И., Дехтярук И.А.* Современная гепатотропная терапия в раннем послеоперационном периоде у пациентов с заболеваниями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // *Клін. хірургія.* - 2002.- №5-6. - С.42-44.
164. *Маянский Д.Н., Виссе Э., Декер К.* Новые рубежи гепатологии. - Новосибирск: Наука, 1992. - 264 с.
165. *Никифоров Б.И., Бородулин Б.П.* Принципы лечения гемокоагуляционных нарушений у больных обтурационной желтухой // *Хирургия.* - 1989. - № 1. - С.37-42.
166. *Шиманко И.И., Мусселиус С.Г.* Острая печеночно-почечная недостаточность. - М.: Медицина, 1993. - 228 с.

167. *Шевчук І.М.* Клініко-патогенетичне обґрунтування корекції тіотриазоліном стану перекисного окислення ліпідів, антиоксидантної системи та печінкової гемодинаміки у хворих на хронічні гепатити // Галицький лікарський вісник. - 1997. - Т. 4, №4. - С.115-118.
168. *Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П.* Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. Киев: Наукова думка, 1998. - 317 с.
169. *Лешин А.А., Писарев В.М., Крошнев С.Г., Тутельян А.В., Лебедев В.В.* Фактор некроза опухолей у больных с гнойно-септическими осложнениями терминальных состояний и возможности коррекции его продукции // Анестез. и реанимат. - 1994. - №5. - С.45-48.
170. *Макарова Н.П., Коничева И.Н.* Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе // Анестезиология и реаниматология. - 1995. - №6. - С.4-9.
171. *Павловський М.П., Чухлін С.М.* Інтерлейкін-1: біологічні властивості і роль у патології людини // Acta medica Leopoliensia. - 1999. - №2. - С.104-107.
172. *Biliar T.R., Curran R.D.* Hepatocyte: Kupffer Cell Interactions. - CRC Press, LLC, 1992. - 324 p.
173. *Courtoy P., Lombart C., Feldmann G.* Synchronous increase of four acute phase proteins synthesized by the same hepatocytes during the inflammatory reaction: a combined biochemical and morphologic kinetics study in the rat // Lab. Invest. - 1991. - Vol. 44, N3. - P. 105-115.
174. *Fletcher M.S., Westwick J., Kakkar V.V.* Endotoxin, prostaglandins and renal fibrin deposition in obstructive jaundice // Br. J. Surg. - 1982. - N3. - Vol.63. - P.625-629.
175. *Gouma D.J., Coelho J.C., Fischer J.D.* Endotoxemia after relief of biliary obstruction by internal and external drainage in rats // Am. J. Surg. - 1986. - N7. -Vol.151. -P.476-479.
176. *Green J., Better OS.* Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice - mechanistic and therapeutic aspects // J. Am. Soc. Neph. -1995. - N11. -Vol.5. -P.1853-1871.



177. *Houdijk A.P, Meijer C., Cuesta M.A., Meyer S.* Perioperative anti-endotoxin strategies // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* -1997. -N222. -P.93-97.
178. *Kimura F., Miyazaki M., Suwa T., Sugiura T., Shinoda T., Itoh H., Nagakawa K., Ambiru S., Shimizu H., Yoshitome H.* Anti-inflammatory response in patients with obstructive jaundice caused by biliary malignancy // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. -N4. -Vol.16. - P.467-472.
179. *Hunt D.R., Allison M.E.M., Prentice C.R.M., Blumgart L.H.* Endotoxemia, disturbance of coagulation, and obstructive jaundice // *Am. J. Surg.* - 1982. -N6. -Vol.144. -P.326-329.
180. *Liu T.Z., Lee K.T., Chern C.L., Cheng J.T., Stern A., Tsai L.Y.* Free radical-triggered hepatic injury of experimental obstructive jaundice of rats involves overproduction of proinflammatory cytokines and enhanced activation of nuclear factor kappaB // *Ann. Clin. Lab. Sci.* - 2001 .- N4. – P.383-390.
181. *Padillo F.J., Andicoberry B., Muntane J., Lozano J.M., Mino G., Sitges-Serra A., Solorzano G., Pera-Madrazo C.* Cytokines and acute-phase response markers derangements in patients with obstructive jaundice // *Hepatogastroenterology.* - 2001. -N38. -Vol.48.P.378-381.
182. *Sheen-Chen S.M., Chen H.S., Ho H.T., Chen W.J., Sheen C.C., Eng H.L.* Effect of bile acid replacement on endotoxin-induced tumor necrosis factor-alpha production in obstructive jaundice//*World J.Surg.*-2002.- N4.-Vol.26.-P.448-450.
183. *Sileri P., Morini S., Sica G.S., Schena S., Rastellini C., Gaspari A.L., Benedetti E., Cicalese L.* Bacterial translocation and intestinal morphological findings in jaundiced rats // *Dig. Dis. Sci.* - 2002. - N4. - Vol. 47. - P.929-934.
184. *Van Leenwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P.* Clinical significance of translocation // *Gut.* - 1994. - Vol. 35, 1 Suppl. - P. 28-34.
185. *Wilkinson S.P., Moodie H., Stamatkis J.D.* Endotoxemia and renal failure in cirrhosis and obstructive jaundice // *Br. Med. J.* -1976. -N2. - P.1415-1418.
186. *Swain M.G.* Cytokines and neuroendocrine dysregulation in obstructive cholestasis: pathophysiological implications // *J. Hepatol.* -2001. – N3. –Vol. 35. – P.329-337.

187. *Deneke S.M.* Thiol-based antioxidants // *Curr. Top. Cell Regul.* – 2000. – Vol.36. – P. 151-180.
188. *Konrad T., Vicini P.* Alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care* .-1999.-N2.-Vol.22.-P. 280 - 287.
189. *Balakirev M., Schoehn G., Chroboczek J.* Lipoic acid-derived amphiphiles for redox-controlled DNA delivery // *Chem. Biol.*-2000.-N10.-Vol.7.-P.813-819.
190. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы и антиоксиданты // *Вестник Рос. АМН.* - 1998. - №7. - С.43-51.
191. *Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г., Кузнецова Л.С.* Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при тканевой гипоксии у онкологических больных // *Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Матер. 2-й Всесоюз. конф.* - Гродно, 1991. - С.434-435.
192. *Burchell A., Waddell I.D.* The molecular basis of the hepatic microsomal glucose-6-phosphatase system // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1991. - Vol. 1092, N2. - P. 129-137.
193. *Goode H.F., Gowley H.C., Walker B.E.* Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock // *Crit. Care Med.* - 1995. - Vol. 23, N4. - P. 646-651.
194. *Halliwell B.* Free radicals and antioxidants // *Acts Physiol. Scand. Suppl.* - 1992. - Vol. 146. - N6. - P. 12-23.
195. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* The Antioxydants of Human Extracellular Fluids // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1990. - Vol. 280, N1. - P. 1-8.
196. *Jurko C., Jendrej J., Jablonka S.* Lipid peroxidation and enzymatic clean-up of oxygen free radicals in endotoxic shock in dogs // *Pneumon. Allerg. Pol.* - 1994. - N1, Suppl. 1. - P. 49-55.

197. *Krahenbuhl S., Talos C., Lauterburg B.H., Reichen J.* Reduced antioxydative capacity in liver mitochondria from bile duct ligated rats // *Hepatology*. - 1995. - N2. - Vol. 22. - P.607-612.
198. *Kroneck M.N.* Redox properties of blue multicopper oxidases // *Multicopper oxidases* / Ed. Mesershmidt A. - Singapoure: World Scientific, 1997. - P. 391-407.
199. *Parks D.A., Bulkley G.B., Granger N.D.* Role of oxygen-derived free radicals in digestive tract diseases // *Surgery*.- 1983. - N 3. - Vol.94. - P.415-422.
200. *Thomson A., Hemphill D., Jeejeebhoy K.N.* Oxidative stress and antioxidants in intestinal disease // *Dig. Dis*. - 1998. - Vol. 16, N3. - P. 152-158.
201. *Yurt R.W., Loury S.F.* Role of the macrophage and endogenous mediators in multiple organ failure // *Multiple organ failure* / Ed. E.A. Deitch. - N.Y.: Thieme Med. Publ., 1990. -P. 60-66.
202. *Okumura T.* Increased nitric oxide production in hepatocytes is involved in liver dysfunction following obstructive jaundice // *J. Surg. Res*. - 2002. -N1. - Vol.106. -P.31-36.
203. *Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Гомон О.Н., Белостоцкая Л.И.* Фармакологические основы фармакотерапии гипераммониемии // *Фармакол. вісник*. - 1998. - №6. - С. 13-18.
204. *Бабак О.Я.* Применение нового отечественного препарата глутаргин в гастроэнтерологии // *Сучасна гастроентерологія*. – 2003. – № 2. – С. 85-88.
205. *Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Гомон О.Н., Белостоцкая Л.И.* Экспериментальное исследование гипоаммониемической активности L-аргинаина L- глутамата при подострой интоксикации аммония хлоридом // *Соврем. проблемы токсикологии*.- 2000.- №4.- С. 17- 22.
206. *Lubec G.* 2nd International congress on amino acids and analogues // *Biochem. Med. and Metab. Biol*. - 1991.- V. 45, №2. - P. 270-273.
207. *Меркулова Ю.В., Чайка Л.А.* Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите // *Фармакология*. - 1998. - №5. - С. 34-39.

208. *Ванин А.Ф., Кубрина Л.Н., Маленкова И.В., Мордвинцев П.И.* L-аргинин – эндогенный источник оксида азота в тканях животных *in vivo* // Биохимия. - 1991. - Т. 56, вып. 5. - С. 935-939.
209. *Меркулова Ю.В., Чайка Л.А., Гомон О.Н., Белостоцкая Л.И.* Влияние оксида азота на антиоксидеские свойства аргинина глутамата при гипераммониемии // Тез. докл. VII Рос. национ. конгр. «Человек и лекарство». - М., 2000.- С. 522-523.
210. *Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Невойт А.В., Скопиченко С.В., Гуцало Е.В., Козачок Н.Н., Оседло Г.В., Козел Н.П.* Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Новые медицинские технологии. - 2002. - № 6. - С. 18-24.
211. *Moncada S., Higgs A.* The L-arginine nitric oxide pathway // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – V. 329, №27. – P. 2002-2012.
212. *Пушкарь С.И.* Влияние энтеросорбции на выраженность эндогенной интоксикации у больных с обтурационной желтухой неопухулевого генеза // *Клин. хирургия.* -1996. -№5. - С.17-19.
213. *Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В.* Методи дослідження ендегенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації.- К.: Здоров'я, 1998. - 31с.
214. *Харьков А.Л.* Эндогенная интоксикация в хирургии: современные аспекты биологии и медицины. Часть I. Генез // *Клин. хирургия.* - 1997. - №9-10. - С.84-88.
215. *Харьков А.Л.* Эндогенная интоксикация в хирургии: современные аспекты биологии и медицины. Часть III. Лечение // *Клин. хирургия.* - 1998. - №1. - С.46-49.
216. *Спас В.В., Павлович С.А., Дорохин К.М.* Оценка тяжести эндотоксикоза и эффективности детоксикационной терапии // *Клиническая лабораторная диагностика.* - 1994. - №4. - С.7-9.

217. *Молюк Е.Д., Процюк А.В.* Деякі аспекти проблеми ендогенної інтоксикації // *Клін. хірургія.* - 1993. - №1. - С.56-58.
218. *Дорохин К.М., Спас В.В.* Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // *Анестезиология и реаниматология.* - 1994. - №1. - С.56-60.
219. *Lahdenpera A., Koivusalo A.M., Vakkuri A., Hockerstedt K., Isoniemi H.* Value of albumin dialysis therapy in severe liver insufficiency // *Transpl. Int.*-2005. - Vol.17.- P. 717-723.
220. *Губський Ю.І.* Молекулярні аспекти хімічної екології: вільнорадикальні механізми токсичної загибелі клітини // *Проблеми екології та медицини.* - 1997. - Т. 1, №1-2. - С.6-9.
221. *Лобаков А.И., Ватазин А.В., Васин Ю.В.* Малопоточная мембранная оксигенация как самостоятельный метод детоксикации в лечении больных с абдоминальным сепсисом // *Анестезиология и реаниматология.* - 1995. - №2. - С.39-41.
222. *Пригуцкий О.И., Горовый А.Ф., Земсков С.В.* Чрезкожная электростимуляция печени та желчевыводящих путей на фоне активной энтеросорбции в комплексном хирургическом лечении обтурационной желтухи неопухолевого генеза // *Клин. хирургия.* - 1998. - №12. - С.5-10.
223. *Перфторан* в интенсивной терапии критических состояний / Под ред. Л. В. Усенко, Е. Н. Клигуненко. - Днепропетровск, 1999. - 56 с.
224. *Бекетова Т.П.* К обоснованию специализации функций различных по структуре гепатоцитов // *Актуальные вопросы клинической морфологии.* - М., 1992. - С.64-67.
225. *Войтенко Н.К., Дружинин В.И.* Структурные основы функциональной недостаточности печени при холецистите // *Клин. медицина.* - 1983. - №1. - С.26-32.

226. *Зайцев В.Г., Криворучко И.А., Гусак И.В.* Некоторые клеточные и молекулярные механизмы печеночной недостаточности у неотложных хирургических больных // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». - 1999. - №10. - С.73-74.
227. *Мордар Г.І., Хлус Л.М., Хлус К.М.* Анатомія, гістофізіологія та методи дослідження функцій печінки. - Чернівці: ЧДУ, 1998. - 76 с.
228. *Мяжкова Л.С., Григорьева Г.К., Склянская О.М.* Патология печени при желудочно-кишечных заболеваниях // Врач. - 1999. - №5. - С.25-26.
229. *Фадєєнко Г.Д.* Типи фіброзування як кінцеві реакції хронічних вірусних гепатитів // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. - 2000. - №1. - С.55-61.
230. *Серов В.В., Лапиш К.* Морфологическая диагностика заболеваний печени. - М.: Медицина, 1989. - 336 с.
231. *Свинцицкий А.С., Ена Я.М., Андреев А.П., Футорный С.М.* Внутрисосудистое микросвертывание крови при заболеваниях печени // Врачебное дело. - 1996. - №7-9. - С.8-12.
232. *Frazen I.N., Mackey I.R., Bell J.* Liver sinusoid cells: morphology and function // Liver. - 1995. - Vol. 5. - P. 162-172.
233. *Dessanti A., Ohi R., Hanamatsu M.* Short term histological liver changes in extrahepatic biliary atresia with good postoperative bile drainage // Arch. Dis. Child. - 1985. - №60. - P.739-742.
234. *Borgese N., Harris J.R.* Subcellular Biochemistry: Endoplasmic Reticulum. - Kluwer Academic Publishers, 1993. - 315 p.
235. *Guengerich F.P.* Reactions and significance of cytochrome P-450 enzymes // J. Biol. Chem. - 1991. - Vol. 266, N12. - P. 10019-10022.
236. *Ido M., Higashiguchi T., Tanigawa K., Kawarada Y.* Cell biological evaluation of biliary drainage prior to hepatectomy in obstructive jaundice // Hepato-Gastroenterology. - 1995. - N4. -Vol. 42. - P. 308-316.
237. *Karp G.* Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments. - Wiley: John & Sons, 1998. - 416 p.

238. *Ketterer B.* Detoxication system of the liver // *Mutagenesis.* - 1991. - Vol. 6, N5. - P. 431-437.
239. *Kinnman N., Hultcrantz R., Barbu V., Rey C., Wendum D., Poupon R., Housset C.* PDGF-mediated chemoattraction of hepatic stellate cells by bile duct segments in cholestatic liver injury // *Hepatology.*-2000. -N6. -Vol.31. -P.1285-1295.
240. *Losser M. -R., Payen D.* Mechanisms of liver damage // *Seminar in liver disease.* - 1996. - Vol. 16. - P. 357-367.
241. *Loud A.V.* A quantitative stereological description of the ultrastructure of normal liver parenchymal cells // *J. Cell. Biol.* - 1998. - Vol. 157. - P. 27-46.
242. *Luthy J., Rohr H., Roe H.* Quantitative topography of organelles in the liver // *Virch. Arch. Abt. A.* - 1998. - Vol. 393. - P. 216-225.
243. *Владыка А.С., Беляков Н.А., Шугаев А.И.* . Диагностическое значение уровня молекул средней массы в крови при оценке тяжести эндотоксемии // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* - 1986. - №8. - С.126-129.
244. *Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А.* Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации. - М., 1985. - 18 с.
245. *Николайчик В.В., Моин В.М., Курковский В.В.* Способ определения «средних молекул» // *Лабораторное дело.* - 1991. - №10. - С.13-18.
246. *Ravel R.* Liver and Biliary Tract Tests // *Clinical Laboratory Medicine.* - 6th ed. St. Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1995. –P.309-329.
247. *Lygidakis N.J., Carter F.* Structural and functional biliary tree changes secondary to extrahepatic biliary obstruction // *Endoscopy.* - 1989. - N12. - Vol.21. - P.321-323.
248. *Lyomasa S., Terasaki M., Kuriki H.* Decrease in regeneration capacity of rat liver after external biliary drainage // *Eur. Surg. Res.*-1992.- N24.- P.265-272.
249. *Mok K.T, Wang B.W, Chang H.C, Lin S.L.* External biliary drainage plus bile acid feeding is not equal to internal drainage in preserving the cellular

immunity following prolonged obstructive jaundice // *Dig. Dis. Sci.* - 2001. - №9. - Vol.46. - P.1864-1870.

250. *Ulrich C., Kruger B., Kohler H., Riegel W.* Effects of acidosis on acute phase protein metabolism in liver cells // *Miner. Electrolyte Metab.* - 1999. - Vol. 25, N4-6. - P. 229-233.

251. *Robert V. Rege M.D.* Inflammatory Cytokines Alter Human Gallbladder Epithelial Cell Absorption/Secretion//*J.Gastrointest.Surg.*-2000.- N4.-P.185-192.

252. *Крутиков С.Н., Крутиков Б.Н.* Взаимосвязь между внутрипеченочной гемодинамикой и желчеобразовательной функцией печени у больных хроническим холециститом // *Клин. медицина.* -1983. - №1. - С.32-34.

253. *Saito J.M., Maher J.J.* Bile duct ligation in rats induces biliary expression of cytokine-induced neutrophil chemoattractant // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* -2000. - N5-6. -Vol.27. -P.339-344.

254. *Utkan Z.N., Utkan T., Sarioglu Y., Gonullu N.N.* Effects of experimental obstructive jaundice on contractile responses of dog isolated blood vessels: role of endothelium and duration of bile duct ligation // *Lab. Invest.* -2000. -N5. - Vol.80. -P.697-707.

255. *White T., Benhamon J.* Liver morphology. - New York, San Francisco, London: Grune and Stratton, 2003. - 360 p.

256. *Cahill C.J., Pain J.A., Bailey M.B.* Bile salts, endotoxin and renal function in obstructive jaundice // *Surg. Gynec. Obstet.*- 1987. N5.- Vol.165. -P. 519-522.

257. *Kasiske B.L., Keane W.F.* Laboratory Assessment of Renal Disease: Clearance, Urinalysis, and Renal Biopsy // *Brenner and Rector's the Kidney.* - 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 2001. -P. 1143-1168.

258. *Takeuchi K., Iwasa M., Kaito M., Adachi Y.* Increased renal expression of bilirubin glucuronide transporters in a rat model of obstructive jaundice // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2002. - N4. - Vol.282. -P.656-662.



259. *Thompson J.N., Carolan G., Myers M.I.* The perioperative changes in glomerular filtration and renal blood flow in patients with obstructive jaundice // *Acta Chir. Scand.* - 1989. - N 9. - Vol.155. - P.465-470.
260. *Prins H.A., Meijer C., Nijveldt R.J.* High plasma levels of arginine and liver arginase in Kupffer-cell-depleted rats after partial hepatectomy // *J. Hepatol.* - 2001. - Vol. 32, N3. - P. 399-405.
261. *Бажан К.В.* Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в осіб, які зазнали впливу екстремальних факторів // *Лікарська справа.* - 1998. - №8. - С.47-50.
262. *Барабой В.А., Сутковой Д.А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. - К.: Чернобыльинформ, 1997. - Ч.1. - 202 с.
263. *Дубинина Е.Е.* Антиоксидантная система плазмы крови // *Украинский биохимический журнал.* - 1992. - Т. 64, №2. - С.3-15.
264. *Забровская И.А., Банникова М.В.* Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // *Вестн. Рос. АМН.* - 1996. - №6. - С.53-60.
265. *Зайцев В.Г., Закревский В.И.* Методологические аспекты исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма // *Вестник Волгоградской медицинской академии.* - Вып. 4. - Волгоград, 1998. - С.49-53.
266. *Колети Т.* Основы ферментативной кинетики: Пер. с англ. - М.: Мир, 2001. - 350 с.
267. *Ланкин В.З.* Метаболизм липоперекисей в тканях млекопитающих // *Биохимия липидов и их роль в обмене веществ.* - М., 1991. - С.76-95.
268. *Мальшев В.Д., Потапов А.Ф., Трепилец В.Е., Шило В.Ю.* Нарушение процессов перекисного окисления липидов у хирургических больных на этапах лечения // *Анестезиология и реаниматология.* - 1994. - №6. - С.53-59.
269. *Матюшин Б.Н., Логинов А.С.* Активные формы кислорода: цитотоксическое действие и методические подходы к лабораторному

контролю при поражении печени // Клиническая лабораторная диагностика. - 1996. - №4. - С.51-53.

270. *Оборин А.Н.* Изменение генерации свободных радикалов кислорода при шоке и их значение в необратимости патологического процесса // Клиническая хирургия. - 1995. - №6. - С.34-38.

271. *Hirata K., Ikeda S., Honma T., Furuhashi T., Katsuramaki T.* Sepsis and cholestasis: basic findings in the sinusoid and bile canaliculus // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. -2001.-Vol.8.-N1.-P.20-26.

272. *Плужников М.С., Иванов Б.С., Жуманкулов М.С.* Клиническое значение процессов перекисного окисления липидов // Вестник оториноларингологии. - 1991. - №3. - С.88-91.

273. *Тунов Л.А.* Механизмы естественной детоксикации и антиоксидантной защиты // Вестник Рос. АМН. - 1995. - №3. - С.9-13.

274. *Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Дорохов С.И.* Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. - 2001. - №2. - С.72-75.

275. *Соболева М.К., Шаранов В.И.* Диагностическая и прогностическая значимость определения диеновых конъюгатов в плазме больных сепсисом // Клиническая лабораторная диагностика. - 1992. - №9-10. - С.15-18.

276. *Подільчак М.Д., Вдовиченко В.І., Терлецька Л.М.* Перекисне окислення ліпідів і пероксидазна активність сироватки крові при захворюваннях гепатобіліарної системи // Лікарська справа. - 1996. - №1-2. - С.110-113.

277. *Шилина Н.К., Чернавина Г.В.* Соотношение показателей перекисного окисления липидов печени, плазмы и эритроцитов у больных при недостаточности функции печени // Вопр. мед. химии.- 2001. - № 2. - С.150-153.

278. *Шинкаренко Л.И., Козлов А.В., Гольдштейн Н.И.* Антиоксидантная система церулоплазмин-трансферрин при гипербарической оксигенации // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1997. - №9. - С.281-283.

279. Якубенко Е.Д., Зинкович И.И., Хрипаченко И.А. О диагностической значимости показателей перекисного окисления липидов // Актуальные проблемы современной терапии: Сб. науч. трудов.-Харьков, 2002.- С.13-15.
280. Al-Abrash A.S., Al-Quobiali F.A., Al-Akhras G.N. Catalase evaluation in different human diseases associated with oxidative stress // Saudi Med. J. - 2001. - Vol. 21, N9. - P. 826-830.
281. Atanasiu R.L., Stea D., Mateescu M.A., Vergely K. Direct evidence of ceruloplasmin antioxidant properties // Mol. Cell. Biochem. - 2002. - Vol. 189, N1-2. - P. 127-135.
282. Бурмистров С.О., Дубинина Е.Е., Шабалов Н.П. Действие билирубина *in vitro* на антиоксидантную активность и перекисное окисление липидов плазмы и эритроцитов пуповинной крови // Бюл. exper. биол. мед. - 2003. - Т.116, №7. - С.50-52.
283. Hulea S.A., Wasowicz E., Kummerow F.A. Inhibition of metal-catalyzed oxidation of low-density lipoprotein by free and albumin-bound bilirubin // Biochim. Bioph. Acta. - 2001. - N1. -Vol.1259. - P.29-38.
284. Neuzil J., Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation // J. Biol. Chem. - 2001. - N24/ -Vol.269. -P.1671-1679.
285. Olinescu R., Alexandrescu R., Hulea S.A., Kummerow F.A. Tissue lipid peroxidation may be triggered by increased formation of bilirubin *in vivo* // Res. Corn. Chem. Path. Pharm. - 2001. - N1. -Vol.84. -P.27-34.
286. Bai J., Cederbaum A.I. Mitochondrial catalase and oxidative injury // Biol. Signals Recept. - 2001. - Vol. 10, N3-4. - P. 189-199.
287. Ben Baonali A., Aube H., Maupoil V. Plasma lipid peroxidation in critically in patients: importance of mechanical ventilation // Free Radical Biol. & Med. – 2002. - Vol. 16, N2. - P. 223-227.
288. Bulkley G.B. The role of oxygen free radicals in human disease processes // Surgery. - 2002. - N3. -Vol.94. -P.407-411.

289. *Byung Pal Yu*. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species // *Physiol. Rev.* - 1999. - N 1. -Vol.74. - P.139-163.
290. *Engin A., Altan N.* Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells // *Gastroenterology.* - 2001. -N6. -Vol.118.- P.1157-1168.
291. *Halliwell B.* Free radicals and antioxidants // *Acts Physiol. Scand. Suppl.* - 2002. - Vol. 146, N6. - P. 12.
292. *Halliwell B., Gutteridge J.M.C.* The Antioxydants of Human Extracellular Fluids // *Arch. Biochem. Biophys.* - 2001. - Vol. 280, N1. - P. 1-8.
293. *Hulea S.A., Smith T.L., Wasowicz E., Kummerow F.A.* Bilirubin sensitized photooxidation of human plasma low density lipoprotein // *Bioch. Bioph. Acta.* - 2001. - N3. -Vol.1304. -P.197-209.
294. *Kharb S., Singh V., Ghalant P.S.* Role of Oxygen free radicals in shock // *J. Assoc. Physicians India.* - 2000. - Vol. 48. - P. 956-957.
295. *Loban A., Kime R., Powers H.* Iron-binding antioxidant potential of plasma albumin // *Clin. Sci. (Colch.).* - 2001. - Vol. 93, N5. - P. 445-451.
296. *Mates M.* Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology//*Toxicology.*-2000.-Vol.153,N1-3.-P.83-104.
297. *McCord J.M.* The superoxide free radical: Its biochemistry and pathophysiology // *Surgery.* - 2003. - N 3. - Vol.94. - P.412-414.
298. *Negru T., Ghiea V., Pasarica D.* Oxidative injury and other metabolic disorders in hepatic encephalopaty // *Rom J. Physiol.* - 1999. - Vol. 36, N1-2. - P. 29-36.
299. *Richter C., Kass G.E.N.* Oxidative stress in mitochondria: Its relationship to cellular Ca homeostasis, cell death, proliferation, and differentiation // *Chem. - Biol. Interact.* - 2001. - Vol. 77. - P. 1-23.
300. *Zima T., Stipe K.S., Tesar V.* Free radicals in the pathogenesis of selected diseases // *Cas. Lek. Cesc.* - 2002. - Vol. 134, N10. - P. 291-295.

301. *Астапенко В.Г., Мачулин Е.Г., Плотников Ю.В.* Клинико-биохимическая классификация печеночной недостаточности // Хирургия. - 1985. - №1. - С.30-34.
302. *Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова.* - М.: Медицина, 1987. - 288 с.
303. *Маршалл В.Дж.* Клиническая биохимия. - СПб: Невский диалект, 1999. - 368 с.
304. *Титов В.Н.* Патологические основы лабораторной диагностики заболеваний печени // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - №1. - С.3-9.
305. *Шановальянц С.Г., Гембулатов М.М., Чжао А.В.* Диагностическая ценность определения уровня молекул средней массы в плазме крови у больных с механической желтухой // Хирургия. - 1990. - №10. - С.66-70.
306. *Kuroki S., Tanaka M.* Relation of biliary bile acid output to hepatic adenosine triphosphate level and biliary indocyanine green excretion in humans // World J. Surg. - 2002. - N4. - Vol.26. - P.457-461.
307. *Czajkowski K., Wojcicka-Jagodzinska J., Romejko E., Smolarczyk R., Kostro I., Teliga-Czajkowska J., Malinowska-Polubiec A., Mrozek J.* Diagnostic values of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) examinations in the course of cholestasis // Ginekol. Pol. - 2001. - N10. - Vol.72. -P.791-796.
308. *Fiori E., Atella F., Gazzanelli S.* The usefulness of biliary drainage for restoring liver function in obstructive jaundice // Panminerva Medica. - 2002. - N4. -Vol.36. -P.171-178.
309. *Feldman M.* Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 6th ed.- Philadelphia: WB Saunders. - 1998. – 1024 p.
310. *Клиническая оценка биохимических показателей при заболеваниях внутренних органов / В.Г. Передерий, Ю.В. Хмелевский, Л.В. Коноплева и др.* - К.: Здоров'я, 1993. - 192 с.

311. *Mimura T., Hamazaki K., Sakai H., Tanaka N., Mimura H.* Evaluation of hepatic functional reserve in rats with obstructive jaundice by asialoglycoprotein receptor // *Hepatogastroenterology*. - 2001. -N3. -Vol.48. -P.777-782.
312. *Геллер Л.И., Грязнова М.В., Булгакова О.С., Козлова З.П.* Фармакометаболическая способность печени и влияние на нее панкреозимина у больных хроническим гепатитом, хроническим панкреатитом и сахарным диабетом // *Терап. архив*. - 2002. - №2. - С.67.
313. *Chen C.Y., Shiesh S.C., Lin X.Z.* Indicators of liver excretory function in patients undergoing biliary decompression for obstructive jaundice // *Hepato – Gastroenterology* . -2001.Vol.21. -№ 45. -P. 786-790.
314. *Хазанов И.А.* Функциональная диагностика болезней печени. М.: Медицина, 2003. - 304 с.
315. *Громашевская Л.Л.* Биохимические исследования при болезнях печени // *Журнал практического врача*. - 1996. - №1. - С.25-29.
316. *Передерий В.Г., Швец Н.И., Ткач С.М., Кляритская И.Л., Гдаль В.А., Передерий О.В., Швец О.В.* Место дыхательных тестов в диагностике заболеваний органов пищеварения // *Сучасна гастроентерологія і гепатологія*. - 2000. - №1. - С.21-25.
317. *Шилина Н.К.* Желчная гипертензия и хирургия желчных путей. - Волгоград, 1980. - С.92-96.
318. *Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.* The Biliary System // *Robbins Pathologic Basis of Disease*. - 5th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1994. -P. 883-896.
319. *Lygidakis N.J., Brummelkamp W.H.* The significance of intrabiliary pressure in acute cholangitis // *Surg. Gynec. Obstet*. - 2003. - N3. -Vol.161. - P.465-469.
320. *Wiener S.M., Hoyt R.F., Deleonardis J.R., Clevenger R.R., Jeffries K.R., Nagashima K., Mandel M., Owens J., Eckhaus M., Lutz R.J., Safer B.* Manometric changes during retrograde biliary infusion in mice // *Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2000. -N1. -Vol.279. -P.49-66.

321. *Corazziari E., Shaffer E.A., Hogan W.J.* Functional disorders of the biliary tract and pancreas // *Gut.* -1999. - Vol. 45 / - P. 1148-1154.
322. *Grace P.A., Poston G.J., Williamson R.C.* Biliary motility // *Gut.* - 2001. - Vol.31. - P. 571-582.
323. *Lichtenstein G.R., Dobeziés M.A.* Biliary tract dysmotility // *Curr. Treat. Opt. Gastroenterol.* - 1998. - Vol. 1. - N 1. - P. 27-34.
324. *Платунов В.Д., Шойхет Я.Н., Кацевман А.Е., Корнев В.В., Черепанов Ю.Н., Мелентьева Л.Н.* Изменение печеночного кровотока у больных с хроническим холециститом, осложненным механической желтухой // *Хирургия.* - 1984. - №2. - С.40-42.
325. *Colagrande S., Carmignani L., Pagliari A., Capaccioli L., Villari N.* Biliary obstruction and arterialization phenomena. Observations of 4 cases studied with spiral computed tomography // *Radiol. Med. (Torino).*- 2001.- N4.- Vol.101.- P.296-299.
326. *Fan Y.D., Praet M., Van Huysse J., Lelie B., De Hemptinne B.* Effects of portal vein arterialization on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat // *Liver Transpl.*- 2002. - N2.-Vol.8.-P.146-152.
327. *Noun R., Sauvanet A., Belghiti J.* Appraisal of the order of revascularization in human liver grafting: a controlled study // *J. Am. Coll. Surg.* - 2001. - N1. -Vol.185. - P.70-73.
328. *Shimizu Y., Miyazaki M., Shimizu H., Ito H., Nakagawa K., Ambiru S., Yoshidome H., Nakajima N.* Beneficial effects of arterialization of the portal vein on extended hepatectomy // *Br. J. Surg.* – 2001. – N6. – Vol.87. – P.784-789.
329. *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* Ультразвуковая ангиология. - Москва: «Реальное Время», 1999. - 288 с.
330. *Кулибаба Д.М., Цветков Э.Г., Мамедова М.В., Новожилов В.Н.* Спланхническая гемодинамика при остром холецистите и механической желтухе // *Вестник хирург.* – 2000. – Т.159. - №6. – С.25-27

331. *Хамидов П.М., Далимов К.С., Саатов Р.Р.* Оптимальный вариант артериализации печени // Медицинский журнал Узбекистана. - 2000. - №9. - С.33-36.
332. *Цапенко М.В., Вебер М., Койнн М., Мозер А., Тіде А., Генріх Г.* Феномен “реперфузійного колапсу” під час постішемічної реперфузії в експерименті // Клін. хірургія. -2000. -№4. - С.49-52.
333. *Y.Matsumoto, S.Niimoto, K.Katayama, K.Hirose, A.Yamaguchi, K.Torigoe* Effects of biliary drainage in obstructive jaundice on microcirculation, phagocytic activity, and ultrastructure of the liver in rats // J. of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.- 2002.-Vol.9.-N 3.-P. 360-366.
334. *Suzuki H., Iyomasa S., Nimura Y., Yoshida S.* Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy // Hepatology. - 2001. - N 20. - P. 1318-1322.
335. *Жилина Н.М.; Ившин В.Г.; Якунин А.Ю.* Оценка эндотоксикоза у больных с опухолевой желтухой при декомпрессии желчных путей // Вестн. нов. мед. технол. - 2001. - №1-2. – С.57-60
336. *Андреев Г.Н.; Оразбеков Н.И.; Ибадильдин А.С.; Кадырбаев Р.В.* Поражения печени при механических желтухах неопухолевого генеза и пути их коррекции // Вестн. Новгор. гос. ун-та. – 2002. - №7. – С.58-69
337. *Шахова Т.И.* Методика определения степени риска операции в абдоминальной хирургии // Актуальные вопросы клинической хирургии / Львов 2000. -С.7-9.
338. *Knaus W.A., Zimmerman J.E., Wagner D.P.* APACHE: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation: A physiologically based classification system // Crit. Care Med. - 2001. - Vol.9. - P. 591-594.
339. *Lemeshow S., Teres D., Pastides H.* A method for predicting survival and mortality of patients using objectively derived weights // Ibid. -2002. - Vol.13. - P.519-521



340. *Little J.M.* A prospective evaluation of computerized estimates of risk in the management of obstructive jaundice // *Surgery*. - 2001. - Vol. 102. - N 3. - P. 473-476.
341. *Isogai M., Yamaguchi A., Harada T., Kaneoka Y., Suzuki M.* Cholangitis score: a scoring system to predict severe cholangitis in gallstone pancreatitis. // *J. Hepatobiliary Pancreat Surg.* – 2002. – Vol.9. – P.98-104.
342. *Hui C.K., Lai K.C., Yuen M.F., Ng M., Lai C.L., Lam S.K.* Acute cholangitis--predictive factors for emergency ERCP. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2001. - N10. - Vol.15. - P.1633-1637.
343. *Kama N.A., Coskun T., Yuksek Y.N., Yazgan A.* Factors affecting post-operative mortality in malignant biliary tract obstruction. // *Hepatogastroenterology*. – 2001. – Vol.46. - P. 103-107.
344. *Shetty K., Rybicki L., Carey W.D.* The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis // *Hepatology*. - 2001. - Vol.25. - P.1049-1053.
345. *Pellegrini C.A., Allegra P., Bongard F.S., Way L.W.* Risk of biliary surgery in patients with hyperbilirubinemia // *Am. J. Surg.* - 2001. -N 1. - Vol.154. - P.111-117.
346. *Shoroh S.G.* The usage of specialized medical computing complex “Dioxip” in definition of medical tactics and choice of surgical intervention in patients with acute ailment of hepatobiliary zone // *School of Fundamental Medicine Journ.* -2001. -N1- Vol.2. - P.84-85.
347. *Weaver S.A., Stacey B.S., Hayward S.J., Taylor G.J., Rooney N.I., Robertson D.A.* Endoscopic palliation and survival in malignant biliary obstruction // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – N11. – Vol. 46. – P.2554-2558.
348. *Merli G.J., Weitz H.H., Kersey R.* Medical Management of the Surgical Patient. - Saunders W. B. Co., 1998. - 468 p.
349. *Ahuja V., Garg P.K., Goindi G., Tandon R.K.* Presence of white bile associated with lower survival in malignant biliary obstruction // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – N2. – Vol.55. – P. 1213-1219

350. *Строев Е.А., Гуца А.Л., Тарасенко С.В., Песков О.Д.* Диагностическая и прогностическая значимость мембранодеструктивных процессов при механической желтухе и флегмонозном холецистите у больных сахарным диабетом // *Клин. медицина* . – 2000. - №7 - С. 42-45
351. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excell. - Киев: “Морион”. -2000. - 320 с.
352. *Толбатов Ю.А.* Загальна теорія статистики засобами Excel. - К.: Четверта хвиля, 1999. - 224 с.
353. *Padillo F.J., Muntane J., Montero J.L., Briceno J., Mino G., Solorzano G.* Effect of Internal Biliary Drainage on Plasma Levels of Endotoxin, Cytokines, and C-reactive Protein in Patients with Obstructive Jaundice // *World Journal of Surgery*.-2002.-Vol.26.-N3.-P.239-244.
354. *Бабенко Г.О.* Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. - К.: Здоров'я, 1968. - 137 с.
355. *Бах А.Н., Зубкова С.Э.* Определение каталазы крови // *Методы биохимических исследований*. - М., 1986. - С.392-393.
356. *Mueler H., Leung H., Stinson R.* Liver alkaline phosphatase // *Human Alkaline Phosphatases*. - New York, 1995. - P. 267-275.
357. *Храмов В.А., Островский О.В., Храмова В.В., Негода В.В.* Усовершенствованный метод определения аргиназы в сыворотке крови // *Вопросы медицинской химии*. - 1984. - Т. 30, №3. - С.135-137.
358. *Коробейникова Э.Н.* Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // *Лабораторное дело*. - 1988. - №7. - С.8-9.
359. *Гаврилов Б.В., Гаврилова А.Р., Хмара Н.Ф.* Измерение диеновых конъюгатов в плазме крови по УФ-поглощению гептановых и изопропанольных экстрактов // *Лабораторное дело*. - 1988. - №2. - С.60-63.

360. *Міхнєова Н.М., Шипулін В.П.* Роль 13С-метацетинового дихального тесту у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки // *Врачебное дело.* – 2001. - № 3. – С.155-158.
361. *Ткачук О.Л., Шевчук І.М.* Динамічна біліарна манометрія: стендове моделювання та графічна інтерпретація // *Клін. хірургія.*- 2003.- №10. – С.36-40.
362. *Ткачук О.Л.* Клінічне застосування динамічної біліарної манометрії // *Вісник морської медицини.* – 2003. - №2(21). – С.310-313.
363. *Каруну В.Я.* Электронная микроскопия.- Киев: Вища школа, 1984. - 208 с.
364. *Cadranel J.,F., Pierre Rufat, Françoise Degos.* Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 32, N 3. – P. 477–481.
365. *Ware J.E.* Measuring patients` views: the optimum outcome measure. SF-36: a valid, reliable assessment of health from the patient`s point of view // *BMJ.* – 1993. –Vol.306. – P. 1429-1430.
366. *Tanaka Y., Kobayashi Y., Gabazza E.C., Higuchi K.* Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease // *Am. J. Gastroenterol.* - 2001. -N7. - P.2199 -2205.
367. *Новик А.А., Матвеев С.А., Ионова Т.И.* Оценка качества жизни больного в медицине // *Клин. медицина.* – 2000. - №2. – С. 10-13.
368. *Ткачук О.Л.* Тенденції хірургічної тактики при калькульозному холециститі, ускладненому холедохолітіазом // *Галицький лікарський вісник,* 1999. - Т.6, №3. - С.114-115.
369. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г., Кахно С.А.* Лапароскопічна холецистектомія, як “золотий стандарт” лікування хворих на жовчнокам’яну хворобу // *Вісник морської медицини.* - 1999. - №2 (6). - С.125-126.

370. *Ткачук О.Л.* До тактики хірургічного лікування непрохідності позапечінкових жовчних шляхів пухлинного генезу // Галицький лікарський вісник. - 2001. - Т.8, №1. - С.124-126.
371. *Ткачук О.Л.* Проблеми тактики хірургічного лікування обтураційної жовтяниці // Галицький лікарський вісник. - 2002. - №1. - С.92-95.
372. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г., Кахно С.А.* Лапароскопічна холецистектомія, як метод вибору у лікуванні хворих з супутньою патологією серцево-судинної системи /Мат. Науково-практичної конф. „Імунологія у хірургії” // Галицький лікарський вісник, 1999. - Т.6, №3. - С.80-81.
373. *Ткачук О.Л.* Диференційоване лікування біліарної обструкції при гострому панкреатиті. // Мат. VII Конгресу світової федерації українських лікарських товариств. - Ужгород, 1998. - Т.1. - С.102-103.
374. *Ткачук О.Л.* Досвід малоінвазивних хірургічних втручань при жовчнокам'яній хворобі // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. - 2001. - Т.5, №3. - С.23-24.
375. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г., Кахно С.А.* Шестирічний досвід малоінвазивних хірургічних втручань при жовчнокам'яній хворобі у Івано-Франківській області // Мат. міжнародної науково-практичної конф. “Малоінвазивна хірургія без кордонів” м. Тернопіль, 2001. - С.21-22.
376. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г.* Варіанти сучасної хірургічної тактики при холедохолітазі // Актуальні проблеми відновлювальної хірургії. - Тези всеукраїнської конференції за міжнародною участю. - Запоріжжя, 2001. - С.131-132.
377. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г., С.А.Кахно, О.О.Побуцький* Досвід і перспективи розвитку лапароскопічних втручань при жовчнокам'яній хворобі // Матеріали XX з'їзду хірургів України.- Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – Т.2 – С. 34-35.

378. *Ткачук О.Л.* Профілактика синдрому біліарної декомпресії як компонент хірургічного лікування механічної жовтяниці // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. - Вип.9. - Кн.4. - Київ. - 2000. - С.415-418.
379. *Ткачук О.Л.* Синдром системної запальної відповіді при обтураційній жовтяниці та його динаміка під впливом декомпресійних хірургічних втручань // Шпитальна хірургія. - 2003. - №3. - С.42-45.
380. *Ткачук О.Л.* Синдром системної запальної відповіді, як критерій прогнозу при обтураційній жовтяниці //Актуальні питання медичної науки та практики. Збірник наукових праць ЗДІУЛ. - Запоріжжя, 2003. - вип 64. - С.123-127.
381. *Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков / М.Е.Ничитайло, В.В.Грубник, А.Л.Ковальчук. – К.: Здоров'я, 2005. – 424 с.*
382. *Ткачук О.Л.* Вибір оптимального методу декомпресії жовчних шляхів при хірургічному лікуванні обтураційної жовтяниці пухлинного походження // Шпитальна хірургія. - 2004. - №2. - С.98-101.
383. *Ткачук О.Л.* Профілактика печінкової недостатності при хірургічному лікуванні тривалих механічних жовтяниць // Матеріали XX з'їзду хірургів України.- Тернопіль.:Укрмедкнига, 2002. - Том 1. – С.524-525.
384. *Ткачук О.Л.* Патогенез і профілактика синдрому біліарної декомпресії при хірургічному лікуванні механічних жовтяниць // Галицький лікарський вісник. - 2002. - №3. - С. 259-261.
385. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л.* Субклітинні зміни печінки після хірургічної декомпресії жовчних шляхів у хворих на обтураційні жовтяниці // Галицький лікарський вісник. – 2006. – №1. - С.60-95.
386. *Ткачук О.Л.* Прогнозування наслідку оперативного лікування тривалих обтураційних жовтяниць //Вісник морської медицини. - Одеса, 1999. - №2(6). - С.123-124.

387. *Ткачук О.Л.* Прогнозування наслідків хірургічних втручань у хворих з тривалими механічними жовтяницями та вибір оптимальної тактики лікування // Галицький лікарський вісник. - 2002. - №2. - С.86-89.
388. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г., Олексин В.І.* Сфінктерозберігаючі операції, як метод вибору при холедохолітіазі // VIII конгрес СФУЛТ.Тези доповідей. - Львів, Трускавець, 2000. - С.413-414.
389. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г.* Автономність біліарної системи, як умова оптимальної хірургічної корекції непрохідності жовчних шляхів // Буковинський медичний вісник. - 2001. – Т.5, №3. - С.89-91.
390. *Ткачук О.Л.* Особливості хірургічної тактики при калькульозному холециститі ускладненому необструктивним холедохолітіазом //Хірургія України. - 2002. - №2. - С.50-51.
391. *Дзвонковський Т.М., Шевчук М.Г., Кахно С.А., Семенів І.П., Боднарук І.І., Ціхонь О.В., Дзвонковська Т.Т., Ткачук О.Л.* Можливості ендоскопічних методів лікування при механічній жовтяниці різного походження // Вісник морської медицини. - 2003. - №2(21). - С.142-144.
392. *Ткачук О.Л., Дзвонковський Т.М., В.М.Дебенко* Досвід застосування малоінвазивної хірургічної тактики при холедохолітіазі // Шпитальна хірургія. - 2003. - №2. - С.129-132.
393. *Ткачук О.Л., Шевчук І.М., Месоєдова В.А.* Печінкові дисфункції після хірургічної декомпресії у хворих на обтураційні жовтяниці // Харківська хірургічна школа. - 2005. - №2 – С.107-109.
394. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.* Порівняльна оцінка паліативних жовчовідвідних втручань у хворих на механічні жовтяниці пухлинного генезу / Мат. XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – С. 299-301.
395. *Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Месоєдова В.А.* Застосування малоінвазивних паліативних жовчовідвідних втручань у лікуванні хворих на обтураційні жовтяниці пухлинного генезу // Хірургія України. - 2005, №2(14). – С. 124-125.

396. *Ткачук О.Л.* Порівняння якості життя пацієнтів, які перенесли відкриті та малоінвазивні операції з причини жовчно-кам'яної хвороби ускладненої холедохолітіазом // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.11, №2. - С.90-92.
397. *Ткачук О.Л.* Порівняння якості життя у пацієнтів, які перенесли відкриті та малоінвазивні паліативні операції з приводу обтураційних жовтяниць пухлинного генезу // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – Київ, 2004. – С.34-40.
398. *Ткачук О.Л., Шевчук М.Г., Герич Р.П., Дроняк М.М.* Стандартизація хірургічної тактики при обтураційній жовтяниці // Мат. І Всеукраїнської науково-практ. конф. „Актуальні проблеми стандартизації у невідкладній абдомінальній хірургії”. – Львів, 2004. – С.160-161.
399. *Ткачук О.Л.* Діагностично-лікувальні алгоритми при ургентних ситуаціях у хворих з синдромом жовтяниці // Науковий вісник ужгородського університету. Серія „Медицина”. – 2003. – вип.20. – С.35-37.
400. *Шевчук І.М., Ткачук О.Л., Кримець С.А.* Шляхи профілактики ранових ускладнень після лапароскопічної холецистектомії // Клін. хірургія. – 2005. - №11-12. - С.103-103.
401. *Гвоздяк М.М., Паламарчук В.І., Тарахонич О.І.* Оцінка тяжкості стану і прогноз перебігу захворювання у хворих на гострий панкреатит // Шпитальна хірургія. – 1999. - №2. – С.17-24.
402. *Дзюбановський І.Я., Смачило І.І.* Синдром реперфузії у хворих на гостру обтураційну жовтяницю // Львівський медичний часопис. – 2005. – Т. 11, №4. – С.36-39.