

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

На правах рукопису

Смачило Іван Ігорович

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

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

14.01.03 – хірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

доктор мед. наук, професор

Дзюбановський Ігор Якович

Тернопіль - 2007

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень.....	4
Вступ.....	5
Розділ 1 ІШЕМІЧНО- РЕПЕРФУЗІЙНИЙ СИНДРОМ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ЛІКВІДАЦІЇ ОБТУРАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).	10
1.1 Патогенез зрушень в печінці при ішемічно-реперфузійному синдромі.....	10
1.2 Основні принципи корекції ішемічно-реперфузійних зрушень	22
Розділ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ.....	29
2.1 Методики дослідження.....	29
2.2 Клінічна характеристика хворих на обтураційну жовтяницю.....	31
Розділ 3 МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ПРИ ЗМОДЕЛЬОВАНІЙ ОБТУРАЦІЙНІЙ ЖОВТЯНИЦІ.....	37
3.1 Структурні зміни в печінці до декомпресії жовчних проток.....	37
3.2 Структурні зміни в печінці після декомпресії жовчних проток.....	38
3.3 Структурні зміни в печінці в умовах корекції ішемічно-реперфузійного синдрому корвітином.....	40
Розділ 4 ОКИСЛЮВАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ.....	43
4.1 Показники хемілюмінесценції при гострій, тривалій та хронічній обтураційній жовтяниці.....	43
4.2 Показники хемілюмінесценції після медикаментозної корекції у хворих на обтураційну жовтяницю	51

Розділ 5 ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧНИХ ПРОТОК.....	62
5.1 Функціональний стан печінки при обтураційній жовтяниці.....	62
5.2 Функціональні зміни в печінці після корекції реперфузійного синдрому та хірургічної декомпресії жовчних проток.....	81
Розділ 6 ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ.....	116
АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	131
ВИСНОВКИ.....	148
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152
ДОДАТКИ.....	174

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

ЖП – жовчні протоки

ЛФ – лужна фосфатаза

ОЖ – обтураційна жовтяниця

ПН – печінкова недостатність

ІХЛ – ініційована хемілюмінесценція

СХЛ – спонтанна хемілюмінесценція

L-FABP – протеїни, зв'язані жирними кислотами печінки

АФК – активні форми кисню

ВРО – вільно радикальне окислення

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ВСТУП

Актуальність теми. Прогресивний розвиток медичних технологій обумовлює нові способи діагностики та лікування обтураційної жовтяниці. Впровадження їх в практику дозволило відчутно знизити кількість ускладнень у цієї категорії хворих, проте летальність після оперативних втручань, проведених на висоті обтураційної жовтяниці, залишається високою і складає 7-42 % [1-9]. Однак розвиток науки до цього часу не дав однозначної відповіді, що лежить в основі функціональних зрушень печінки після декомпресії жовчних проток [10].

При обтураційній жовтяниці завжди виникають функціональні зрушення в печінці. Основним проявом таких зрушень численні хірурги вважають печінкову недостатність, а виконання оперативного втручання, в тому числі і малоінвазивного, значно підвищує ризик прогресування цього ускладнення [11, 12]. З одного боку, саме оперативне втручання, а з іншого - тяжкість доопераційного стану хворого, причиною якого є характер основного захворювання, тривалість і інтенсивність жовтяниці, яка приводить до виникнення у більшості хворих таких ускладнень, як холангіт, цироз печінки, енцефалопатія, печінково-ниркова недостатність, біліарний сепсис та ін., є основними причинами негативних наслідків лікування [13-15].

На думку багатьох авторів [16, 17], причиною морфологічних і функціональних зрушень в печінці є одномоментна декомпресія жовчних проток, після якої настає реперфузія паренхіми печінки [10]. Саме цьому процесу відводиться ключова роль в розвитку печінкової недостатності після відновлення прохідності жовчних проток [10]. Проте в літературі немає чіткої відповіді на питання стосовно ролі цього синдрому при обтураційній жовтяниці, його тривалості та адекватних методів профілактики і корекції.

Тому оцінка доопераційного стану хворого та глибини деструктивних змін в печінці після ліквідації холестазу, пошук методів профілактики ішемічно-

реперфузійного синдрому, розробка нових способів його лікування, зниження ризику хірургічного втручання є надзвичайно актуальним.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри хірургії, травматології та ортопедії з малоінвазивними технологіями та хірургічними дисциплінами ФПО Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського „Розробка методів підвищення безпеки та ефективності оперативного лікування основних хірургічних захворювань у віковому аспекті та під дією малих доз радіації” № держреєстрації 0104U004517.

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

Завдання дослідження.

1. Визначити основні патогенетичні фактори у розвитку ішемічно-реперфузійного синдрому при обтураційній жовтяниці до та після її ліквідації.
2. Дослідити взаємозв'язок між ступенем тяжкості печінкової недостатності та ступенем цитолізу гепатоцитів на основі маркера їх пошкодження у хворих з обтураційною жовтяницею.
3. Вивчити морфологічні зміни печінки в умовах експериментально змодельованої обтураційної жовтяниці до і після її ліквідації, дослідити вплив окремих лікарських середників на перебіг реперфузійного пошкодження печінки в експерименті та в клініці.
4. Розробити алгоритм вибору об'єму оперативного втручання у хворих на обтураційну жовтяницю залежно від ступеня пошкодження гепатоцитів, ефективності перед- та післяопераційної корекції реперфузійного синдрому.

Об'єкт дослідження. Ішемічно-реперфузійне пошкодження печінки

Предмет дослідження. Клініко-експериментальне обґрунтування впливу ішемічно-реперфузійного синдрому на печінку у пацієнтів з обтураційною

жовтяницею, медикаментна корекція, вибір способу декомпресії жовчних проток.

Методи дослідження.

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

Наукова новизна одержаних результатів дослідження.

Встановлено основні чинники розвитку та етапність проявів ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки після декомпресії жовчних проток у хворих з обтураційною жовтяницею.

За допомогою маркера пошкодження печінки L-FABP визначено цитолітичну активність гепатоцитів у хворих на обтураційну жовтяницю до і після оперативного втручання.

Визначено залежність між вираженістю реперфузійного пошкодження у хворих із різним рівнем білірубінемії та тривалістю обтураційної жовтяниці.

Вперше обґрунтовано доцільність застосування на етапах хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю корвітину для медикаментної корекції реперфузійного синдрому і як його наслідку – печінкової недостатності.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено і впроваджено в клініку спосіб медикаментної корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки шляхом внутрішньовенного

введення корвітину в до- та післяопераційному періодах при операційному лікуванні хворих з обтураційною жовтяницею.

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

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

Впровадження результатів досліджень.

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

Особистий внесок здобувача.

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

медикаментозну та хірургічну тактику при лікуванні хворих на обтураційну жовтяницю.

Апробація результатів дисертації.

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

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

РОЗДІЛ 1

ІШЕМІЧНО- РЕПЕРFUЗІЙНИЙ СИНДРОМ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ЛІКВІДАЦІЇ
ОБТУРАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Патогенез зрушень в печінці при ішемічно-реперфузійному синдромі

Одним із актуальних питань сучасної клінічної хірургії є проблема обтураційної жовтяниці (ОЖ). Доказом цього є неухильний ріст хворих з ураженням гепатобіліарної системи, висока летальність при цій патології, низька якість життя пацієнтів після проведеного лікування [18, 19]. Основною причиною летальності є розвиток печінкової недостатності (ПН) в післяопераційному періоді [20, 21]. Розвиток малоінвазивних технологій, вдосконалення існуючих методик внесли свої корективи в стратегію при порушенні прохідності позапечінкових жовчних проток (ЖП) [22-27], однак не принесли повного розуміння патогенезу розладів при обтурації ЖП та після її усунення [10]. На думку багатьох авторів, причиною морфологічних і функціональних зрушень в печінці є одномоментна декомпресія ЖП [28-33]. Після виконаної декомпресії Дяченко В.В. [34] відмітив наявність запального процесу в дрібних ЖП, наслідком чого є утворення численних недренованих залишкових порожнин, котрі підтримують явища холангіту в післяопераційному періоді і є причиною розвитку ПН. Гідравлічна теорія пояснює процес розвитку ПН, як наслідок коливання тиску жовчі, що приводить до механічної деструкції структури печінкових балок [10, 35]. Багато авторів вважають причиною розвитку ПН викид в кров'яне русло токсичних продуктів після посилення кровотоку в печінці, та всмоктування токсичної жовчі в кишківнику, що викликає ендогенну інтоксикацію [35, 36]. Токсичну дію на печінку має і білірубінмоноглюкуронід,

котрий є складовою частиною застійної жовчі [37]. Але жодна з цих теорій не дає повного розуміння процесів, котрі виникають в печінці після ліквідації ОЖ. Зараз все більше вчених схиляються до думки, що ключова роль в наростанні ПН належить реперфузії паренхіми печінки [10, 14]. Тому основною причиною розвитку ПН при ОЖ доцільно було б вважати ішемічно-реперфузійний синдром. Саме цьому процесу ми вирішили присвятити свою роботу і в'яснити, чи дійсно має місце цей синдром при лікуванні хворих на ОЖ, та встановити його роль при декомпресії жовчних проток.

Сама назва ішемічно-реперфузійний синдром несе в собі послідовність виникнення двох періодів: періоду ішемії та реперфузії. Відтак, двоетапність даного процесу спонукає розглядати ішемію як комплекс пошкоджуючих факторів, котрі виникають в період компресійного стиснення під час холестазу і посилюються чи набувають незворотніх змін при відновленні кровотоку в печінці, після ліквідації ОЖ [38].

ПЕРІОД ІШЕМІЇ

Цей період характеризується наростанням внутрішньопечінкової жовчної гіпертензії [39-44], котра приводить до зменшення притоку крові по ворітній вені у хворих з ОЖ. Aronson D.C. і ін. в експерименті показали, що при введенні жовчі в загальну жовчну протоку вже на 3 хв. змінюється тиск в ворітній вені і зменшується притік крові до печінки [45-47]. Зменшення притоку крові через систему ворітної вени сприяє наростанню гіпоксії тканин печінки. У відповідь на нестачу кисню відбувається „артеріалізація” [48] печінкового кровотоку, але цей компенсаторний механізм є нетривалим і в неповному об'ємі компенсує нестачу кисню [49]. В підтвердження цього Платунова В.Д. та ін. відмітили, що під час холестазу, викликаного позапечінковим блоком, виникає спазм судинного русла, який зменшує об'єм циркулюючої крові печінки в середньому на 208,1 мл/хв. [50], а S. Colagrande стверджує, що кровонаповнення печінки в цей період зменшується втричі [51]. Аналізуючи дані реограм у хворих з обтураційним холестазом [52-53], автори відмітили зменшення кровонаповнення печінки, мотивуючи це зростанням пре- і посткапілярного опору. Відповідно у даній

категорії хворих порушується не тільки притік крові, але й відтік [54], зменшується лінійна швидкість току крові в ворітній вені [55].

В залежності від тривалості періоду ішемії і величини жовчної гіпертензії змінюється і кровотік в печінці. Вважають, що кровотік по ворітній вені відображає інтегральний функціональний стан печінки, а ступінь його зміни свідчить про функціональний резерв печінки [10]. Проаналізувавши кровотік печінки, Цапенко М.В. виділив 4 стадії ПН: перша - у відповідь на агресію печінка відповідає зниженням базального кровотоку. При наявності доброго функціонального резерву, тобто, при навантаженні, збільшується кровотік в печінці. Друга стадія – при переході процесу в хронічний нормалізується базальний кровотік, але функціональний резерв знижується. Третя стадія характеризує тривалість хронічного процесу з розвитком вторинного біліарного цирозу. При зниженому функціональному резерві печінки збільшується базальний кровотік. Це явище пов'язують із скидом крові по внутрішньопечінкових портокавальних шунтах [10]. Відповідно в четвертій стадії ПН знижується базальний кровотік із зниженням чи відсутністю функціонального резерву [56]. Отже, зміни кровотоку печінки залежать від тривалості ОЖ, а розширення внутрішньопечінкових ЖП, зростання градієнту тиску, приводить до компресії гепатоцитів і судин порталних трактів, сприяючи наростанню ішемії [57-60]. У відповідь на ішемію розвивається спазм пре- і посткапілярів. Наслідком цього є зниження об'ємної швидкості кровотоку, підвищення локального периферичного опору та сповільнення безперервного току крові, що є основною патогенетичною ланкою порушення регіонарної гемодинаміки, починаючи з перших днів обтурації позапечінкових ЖП.

Наростання ішемії втягує в процес ендотелій судин. Дослідження ендотелію показали, що це не пасивний бар'єр між кров'ю і тканинами, а активний орган, дисфункція якого є обов'язковим компонентом практично усіх захворювань [61-63].

Ендотеліальна вистилка регулює судинний тонус, тромбоутворення, фібриноліз, адгезію та агрегацію тромбоцитів, проліферацію та міграцію

гладком'язових клітин судинної стінки, адгезію і хемотаксис моноцитів та багато інших процесів [64]. Печінка містить велику кількість судин, стінки котрих вистилає ендотеліальний покрив. Проводячи електронно-мікроскопічне обстеження Bartos I. та інші автори [65-67], встановили, що у зоні паренхіми, яка прилягає до приносних мікросудин, синусоїдна стінка утворена безперервним нефенестрованим ендотелієм з наявністю суцільної базальної мембрани. В проміжній зоні сладовою частиною стінки є потоншений перервний ендотелій без базальної мембрани, а в просторі Діссе - зірчасті ендотеліоцити [67]. Велика кількість ендотеліоцитів утворюють вистилку лімфатичним судинам, котрі обплітають гілки ворітної вени, печінкової артерії і міждолькового ЖП [67]. Враховуючи велику площу ендотеліальної висилки в печінці, їхня регуляторна роль має велике значення при різних патологічних станах.

В умовах 20, 40 хвилин ішемії печінки відбувається фенестрація клітин ендотелію, які набувають вигляд сот, а зворотні зміни настають через 120 хв. реперфузії. Більш тривала ішемія приводить до органічних незворотніх змін в ендотеліоцитах [68].

Викликана ішемією дисфункція ендотелію приводить до вивільнення ними поліпептиду – ендотеліну-1 [69, 70]. Сам він є потужним вазоконстриктором [71, 72], а точкою прикладання його є два типи рецепторів (ЕТа, ЕТв). Вважається, що активація ЕТа-рецепторів спричиняє вазоконстрикторну дію [73], в той же час, активація ЕТв-рецептора сприяє вивільненню оксиду азоту (NO) [74]. Отже, у відповідь на ішемію, котру спричинює обтурація позапечінкових ЖП, ангіоспазм, до якого приводить дія ендотеліну-1, в тканинах печінки знижується вміст кисню. Це спонукає тканини до рефлекторного викиду в кров ацетилхоліну, гістаміну, норадреналіну, брадикініну і інших сполук, дія котрих поряд з активованими ЕТв-рецептора сприяє вивільненню ендотелієм NO [75]. Підтвердження цьому було знайдене у 1980 році, коли вперше було показано, що тільки при наявності ендотеліальних клітин підвищення дози ацетилхоліну викликало релаксацію судин, котрі піддалися попередній констрикції норадреналіном [76]. При відсутності ендотеліальних клітин у відповідь на

ацетилхолін спостерігалась вазоконстрикція чи відсутність релаксації. Це привело до відкриття ендотелійрелаксуючого фактору, котрий був ідентифікований як NO [77]. NO являє собою легко проникаючий через клітинні мембрани, живучий кілька секунд жиророзчинний газ, котрий утворюється з амінокислоти L-аргініну під дією ферменту NO-синтетази. Саме він має регуляторний вплив при дисфункції ендотелію – гальмує скоротливу функцію гладком'язових клітин, а також запобігає їх проліферації і міграції в субендотеліальний простір, сповільнює агрегацію тромбоцитів, адгезію тромбоцитів і моноцитів, запобігає окисленню ліпопротеїдів низької щільності, сповільнює синтез прозапальних цитокінів [78-80].

При тривалій ішемії здатність ендотеліальних клітин вивільнювати релаксуючі фактори, в тому числі і NO, знижується [81]. Зниження синтезу NO пов'язане з різними причинами: порушення експресії і транскрипції NO-синтетази, прискорення метаболізму NO, зниження доступності запасів L-аргініну, як попередника NO, чи комбінації цих факторів. Одночасно збільшується утворення судиннозвужуючих факторів (ендотеліну, ангіотензину-II, тромбоксану, простагландину H₂ [79, 80, 81], порушуючи тим самим ендотеліальний баланс підсилення – послаблення судинного тону в бік підсилення, сприяючи наростанню гіпоксії тканин печінки [81]. Тривала ішемія і викликана нею дисфункція ендотелію судин печінки запускає процеси ремоделювання судинної стінки, адгезії і агрегації лейкоцитів, тромбоцитів і моноцитів [80, 82], порушуючи тим самим мікроциркуляцію органу [82].

В стані ішемії в гепатоцитах проходять також порушення водно-електролітного обміну. Перерозподіл іонів між клітинами і позаклітинним оточенням зумовлює зростання внутрішньоклітинного осмотичного тиску і поширення тканинного набряку [38]. За нормальних умов концентрація калію в клітині, в порівнянні з екстрацелюлярною рідиною, вища, а натрію – нижча. Цей баланс підтримується АТФ-енергозалежною мембраною транспортної системи, так званім, натрієвим насосом. Гіпоксія знижує синтез АТФ, що в кінцевому результаті приводить до порушення роботи натрієвого насоса. Іони калію

мігрують з гепатоцита в міжклітинний простір, в той же час іони натрію з притягнутою молекулою води мігрують в клітину, що в кінцевому результаті приводить до збільшення об'єму клітини. Киснєве внутрішньоклітинне голодування сповільнює процеси фосфорилування в мітохондріях, що супроводжується зниженням кількості АТФ, що приводить до активації ферментативної фосфофруктокінази, котра підсилює анаеробний гліколіз. Відбувається зміна рН за рахунок накопичення лактату. Внутрішньоклітинний іонний дисбаланс приводить до порушення білкового синтезу, полісоми вивільнюються з мембрани цитоплазматичного ретикула, утворюючи мономерні рибосоми. Внутрішньоядерний хроматин набуває зернистої структури. Зміни в клітині до цього рівня є зворотніми. Подальше наростання гіпоксії знищує гепатоцит. Мітохондрії набухають, внутрішньоклітинні мембрани фрагментуються. Наступає каріолізіс з ферментацією циркулюючої крові АсАТ і АлАТ та іншими ферментами [83-85].

Отже, холестаза сприяє ішемії печінки, а це в свою чергу приводить до зрушень як в ендотелії судин, так і до порушення функції гепатоцитів. Причому, з збільшенням тривалості жовтяничного періоду наростають і деструктивні зміни в органі.

Морфологічно зміни в печінці в ішемічний період, викликані обтурацією позапечінкових ЖП при нетривалому жовтяничному періоді, проявляються холестазом із втягненням в процес зірчатих ретикулоендотеліоцитів. Самі гепатоцити просякнуті жовчю чи некротизовані. Поширюється набряк тканин печінки і відбувається розволокнення порталних трактів з проліферацією фібробластів. При пролонгації холестазу кількість і розміри жовчних циліндрів збільшуються. Спостерігаються вогнищеві жовчні інфаркти із перифокальним запаленням і скупченням нейтрофілів і макрофагів, що приводить до розриву жовчних каналців [86].

Отже, період ішемії характеризується зростанням жовчної гіпертензії, котра приводить до гіпоксії тканин печінки. Стан гіпоксії викликає дисциркуляторні зрушення і дисфункцію ендотелію. Ендотеліальні зрушення приводять до адгезії

тромбоцитів, лейкоцитів і моноцитів, та міграції їх до гепатоцитів, а тривала гіпоксія порушує обмінні процеси в гепатоцитах, що приводить до їхньої руйнації. Причому глибина уражень в печінці залежить від тривалості ОЖ.

ПЕРІОД РЕПЕРФУЗІЇ

Після проведеної декомпресії ЖП настає період реперфузії. В літературі він ще зустрічається як період реваскуляризації [38]. Швидке падіння тиску в внутрішньопечінкових ЖП приводить до швидкої зміни внутрішньопечінкового кровотоку [87]. Ці зміни залежать від тривалості ОЖ. Шевчук М.Г і співав. [10] відмічали деяке зниження загальної печінкової перфузії в післяопераційному періоді у хворих із двотижневою обтурацією позапечінкових ЖП. При тривалості ОЖ понад 2 тижні відмічено критичне зниження печінкової перфузії. Тоді як у хворих з тривалим холестазом, після декомпресії спостерігається виражений дисбаланс артеріально-портального співвідношення, явища недостатнього кровопостачання змінюються неефективною гіперперфузією [10]. В основному об'єм перфузії зменшується за рахунок зменшення припливу крові по ворітній вені. А притік артеріальної крові навпаки збільшується [88]. Після швидкої декомпресії ЖП відбувається також депонування крові в печінці, що зменшує об'єм циркулюючої крові. А тому гепато-портальний кровообіг може бути нижчим, ніж в нормі [89-90]. Обмеження припливу крові, багаті токсичним вмістом, від органів черевної порожнини по системі ворітної вени ймовірно служить захисним механізмом печінки. Дисбаланс артеріально-портального співвідношення, збільшення притоку крові багаті киснем, є причиною розвитку функціональних і деструктивних змін в тканинах печінки, що в сукупності з операційною травмою приводить до виникнення ПН [10, 91, 92]. Підтвердженням деструктивних змін в печінці після ліквідації ОЖ і наростання ПН в цей період служить експеримент, проведений Passini С. Змодельовавши ОЖ шляхом перев'язування загальної жовчної протоки, одній групі тварин після восьмижневого холестазу автор провів накладання біліодегистивного анастомозу. Внаслідок цих операцій усі тварини загинули. Іншій групі з

восьмитижневим холестазом автор наклав гастро-ентеральне співустя. Усі тварини цієї групи залишились живими [10]. Провівши цілком успішно дренажну операцію на ЖП у 43 % випадків Г.Н. Андреев спостерігав явища тривалого холестазу в післяопераційному періоді. А в 54 % при обстеженні печінки спостерігалась картина хронічного холестатичного гепатиту і цирозу печінки [93]. Richter et al. припустили, що зміни, котрі настають в печінці після ліквідації ОЖ, виникають в наслідок ішемічно-реперфузійного синдрому аналогічно, як у кінцівках після відновлення кровотоку при краш-синдромі, чи в серці після операціях на ньому [94]. Це спонукало нас вивчити деструктивні процеси в печінці, котрі відбуваються в пост декомпресійному періоді.

Отже, зміни гемодинаміки після ліквідації ОЖ впливають на ендотелію печінки. Приплив крові підвищує тиск в судинах, розтягуючи ендотелій, що спричиняє напруження зсуву (shear stress) [95]. Механічна дія на цитоскелет клітин приводить до зміни активності деяких мембраноасоційованих сигнальних систем, що є пусковим сигналом до активності ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), результатом чого є постішемічна вазодилатація. На початку реперфузії ендотелій залежна вазодилатація є універсальною відповіддю на відновлення кровотоку і розглядається як показник функціонального стану ендотелію [96]. Внутрішньоклітинним відголосом напруження зсуву є активація клітинних протеїназ, які, передавши сигнал ядру клітини, стимулюють експресію гена eNOS, що приводить до додаткового синтезу eNOS і кількісного збільшення оксиду азоту. У відповідь ендотелій, як регулятор балансу кровоплину, зменшує синтез ендотеліну-1 [97] і активує синтез тромбомодуліну і тканинного активатора плазміногену [98], покращуючи тим самим реологічні властивості крові. Ці процеси приводять до підсилення кровоплину при реперфузії. Не виключено, що і порушення процесу карбоксилювання вітамін К-залежних факторів згортання при позапечінковому холестазі є захисною реакцією.

Покращення притоку артеріальної крові і покращення реологічних властивостей крові веде до збільшення вмісту кисню в тканинах. В результаті

цього починається процес активації виділення активних форм кисню (АФК), сприяючи вільно радикальному окисленню (ВРО) в тканині печінки. Порушення взаємодії про- і антиоксидантних систем викликає окислювальний стрес. На думку Скулачева В.П. [99], ризик „окислювального стресу” – це ціна, яку приходится платити аеробним організмам за більш ефективну біоенергетику. Джерелом активних форм кисню є мітохондрії, котрі містять як мінімум дев’ять відомих сайтів, які можуть продукувати радикал супероксид-аніона, попередника АФК [100, 101]. Це приводить до продукції активного кисню в дихальному ланцюгу. Виділений в цьому процесі активний кисень (O_2^-) [102], спричинює зміни ліпідного складу мембрани мітохондрії і вивільнення з неї білка-самогубця, котрий, попадаючи в цитозоль, приводить до апоптозу гепатоцита [103]. Утворення вільних радикалів відбувається і під час ішемії, але нестача кисню обмежує цей процес, тому найбільше значення отримує саме в умовах реперфузії [104]. Усі АФК, за даними Владімірова Ю.А., діляться на три категорії [105], первинні радикали мають регуляторну і помірну антимикробну дію. Представниками цієї категорії є NO і супероксид OO^- . Під дією супероксиддисмутази, останній, як правило перетворюється в перикис водню H_2O_2 , а в подальшому в гіпохлорид ClO. При недостатній нейтралізації супероксида залишки його, взаємодіючи з NO, утворюють пероксинітрит чи переводять тривалентне залізо Fe^{3+} в двовалентне Fe^{2+} , котре при взаємодії з H_2O_2 , HClO і ліпоперекисями утворюють гідроксильний радикал OH^* або ліпоксильний радикал LO^* , як наслідок перикисного окислення ліпідів (ці процеси окислення проходять і з іншими змінновалентними металами, наприклад міддю.) Утворені радикали, як і пероксинітрит, відносяться до категорії вторинних радикалів. Саме ця категорія має сильновиражену токсичну дію. При взаємодії вторинних радикалів з антиоксидантами утворюються третинні радикали, дія котрих може бути різноманітною [105]. Таким чином, покращення припливу крові до печінки після ліквідації ОЖ стимулює активацію утворення АФК. Регулятором даних процесів виступає відкрита українським вченим І.Я. Горбачевським, ксантинооксидаза. При чому, при дефіциті кисню, в печінці ксантинооксидаза діє як

ксантиндегідрогеназа [106, 107]. Ксантинооксидаза і ксантиндегідрогеназа присутні практично в усіх тканинах організму, але найбільше - в печінці, а саме в цитозолі гепатоцитів, Купферовських клітинах і ендотелії [108, 109]. Функція обох ферментів - перетворювати гіпоксантин в ксантин, а далі в сечову кислоту. В процесі цих реакцій, активатором котрих виступає ксантинооксидаза, вивільнюються АФК. Активована ж реакція ксантиндегідрогеназою, не виділяє гідроксильний радикал, а відповідно реакція не є токсичною для гепатоцитів [110, 111]. Кисневозалежна форма ферменту – ксантинооксидаза, сприяє окисленню не тільки ксантину, але й цистеїну і навіть NO [112]. В літературі наведені дані про те, що ксантинооксидаза каталізує окислення біля 30 аліфатичних і ароматичних альдегідів, що сприяє виділенню великої кількості АФК [113]. В подальшому АФК і гідроперикиси ліпідів включаються в передачу сигналу через клітинну мембрану до ядра, виконуючи при цьому регулюючу роль в процесах проліферації, апоптозу, клітинної адгезії, згортання крові та ін. [114-121]. Проникнувши в ядро, клітини АФК приводять до фрагментації ДНК і руйнування життєво важливих білків клітини. Клітина гине шляхом апоптозу, а тривалість апоптозу завершується через 3-12 годин [122, 123]. Окрім АФК, в період реперфузії різко підвищується рівень продуктів гідролізу мембранних ліпідів – вільних жирних кислот і продуктів перекисного окислення ліпідів. Усі окислені і не окислені жирні кислоти, приводять до дисбалансу іона Ca^{2+} , який спричиняє вмонтовування окислених ліпідів в мембрану ендотелія і активацію процесів ПОЛ [38]. Отже, відразу після ліквідації жовтяниці збільшується приток крові до печінки, що приводить до підвищення рівня АФК. Останні, проникаючи в ядро клітини, викликають їхній апоптоз або інтенсифікують процеси окислювальної деструкції ліпідів, білків, нуклеїнових кислот і ін. Саме ці процеси є основною причиною цитотоксичного впливу на гепатоцит в цей період. Утворені в великій кількості токсичні продукти катаболізму білків і недоокисленні продукти вимиваються в системний кровотік, що підсилює ендогенну інтоксикацію [106, 109, 110-111, 114].

Найбільшому руйнівному впливу вільних радикалів кисню піддаються

ендотеліоцити [124]. Деструкція ендотеліальної вистилки створює усі умови до стимуляції адгезії лейкоцитів і інших формених елементів крові, а також дає можливість до проникнення формених елементів крові до вогнищ ураження гепатоцитів [124]. Процесу адгезії та міграції лейкоцитів передують їх крайове положення в судинному руслі. Багато авторів порівнюють цей процес з прокатуванням клітин крові по ендотелію [125]. Лейкоцити, здійснюючи транссудинну міграцію до вогнищ уражених гепатоцитів, взаємодіють з клітинами ендотелію, активуючи їх, з послідуною експресією на їх поверхні адгезивних молекул, селективних до відповідного класу лейкоцитів [126]. Jourdan J. відмітив, що існує три типи адгезивних молекул: P-селектин, L-селектин і E-селектин [127]. P-селектин знаходиться в еритроцитах, а його вихід і експресія на ендотеліоцитах, як в артеріях так і венах, активується вільними радикалами кисню, тромбіном, компонентами комплементу, гістаміном, перекисами водню [127]. Взаємодія P-селектину з сіалірованим олігосахаридом (Lewis X), котрий знаходиться на поверхні нейтрофільних гранулоцитів і моноцитів, приводить до адгезії останніх на поверхні ендотелію [124-127]. Джерелом L-селектину є моноклеари, після активації яких відбувається змивання останніх з активацією лімфоцитів і моноцитів, а їх органом мішенню є периферичні лімфатичні вузли [128]. Вивільнення Куперівськими клітинами в умовах гіпоксії прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-8, α -фактору некрозу пухлин (α -ФНП) [129-131], викликає експресію на ендотелію E-селектинів, котрий, окрім стимуляції адгезії лейкоцитів до ендотелію, сприяє злипанню тромбоцитів з нейтрофільними гранулоцитами в ділянках пошкодження судинної стінки, і також активує процес взаємодії моноцитів з ендотелієм [104, 132]. Адгезія тромбоцитів приводить до дисбалансу між протромбогенними і антитромбогенними факторами. При контакті тромбоциту з ендотеліоцитом збільшується його тромбогенний потенціал, який посилюється також за рахунок вивільнення тканинного тромбопластину [133]. Для підтримання коагуляційного гомеостазу активується синтез таких факторів тромборезистентності, як тромбомодулін, тромбоспондин-1, тканинний активатор плазміногена, а основне - NO [134-136]. Інhibуючий вплив NO на функцію

лейкоцитів і тромбоцитів має велике значення для пошкодження внаслідок ішемії-реперфузії, так як агрегація і взаємодія лейкоцитів з судинним ендотелієм сприяють розвитку даного синдрому [137]. В подальшому гіпоксія тканин печінки, викликана дисциркуляторними зрушеннями, дією АФК і процесом адгезії формених елементів крові, приводить до прогресивного ураження гепатоцитів. Ураження клітин печінки сприяє вивільненню великої кількості цитокінів і α -ФНП [104]. Причому, особливо активно цитокіни продукуються в печінці після порогового накопичення АФК в ядрі. За цей процес відповідає специфічний ядерний фактор транскрипції NF- κ B. Білок NF- κ B зв'язується з регуляторними генами прозапальних цитокінів та відкриває зони індукції інформативної РНК прозапальних цитокінів, α -ФНП та пептидів-хемоатрактантів для нейтрофілів та моноцитів [138, 139]. Вивільнившись у великій кількості цитокіни запускають програму міграції лейкоцитів. А індукована цитокінами експресія E-селектину на поверхню ендотелію сприяє адгезії нейтрофільних гранулоцитів [104, 127]. В досліджах *in vitro* показано, що стимуляція ендотеліальних клітин цитокінами індукує експресію E-селектину через 4-12 годин, а через 24 години вона закінчується [140, 141]. Продукція цитокінів в період реперфузії активується також в периферичній тканині. Надлишок вільних радикалів, синтезованих в печінці, викидається в периферичне русло, що стимулює периферію до синтезу цитокінів, порушуючи механізм ендотелій-залежної релаксації периферичних судин, і ще більше сприяє підсиленню тканинної гіпоксії і зрушенню окисних процесів. Крім того, порушення кровоплину по ворітній вені приводить до виникнення венозного застою в кишечнику, а ахолія - до порушення травлення і всмоктування [142]. Це сприяє підсиленню проникливості стінки для бактерій чи їх токсинів, котрі при проникненні в кров взаємодіють з CD-14 рецептором імунокомпетентних клітин, запускаючи синтез цитокінів.

Накопичення нейтрофільних гранулоцитів в зоні деструкції веде до ендогенного вивільнення мієлопероксидази, еластази, радикалів кисню, що

сприяє пошкодженню ендотелію, активації тромбоцитів, інактивації антитромбіну, вазоконстрикції. А моноцити, окрім цього, вивільняють цитокіни і тканинний фактор [143-148]. Зруйнувавши ендотеліоцит і розчинивши мембрану, нейтрофільні гранулоцити в подальшому мігрують в синусоїди. Купферовські клітини печінки індукують прискорений апоптоз мігруючих нейтрофілів, а продукти лізису при цьому надходять у кровотік [149-150].

Відомо також, що цитокіни обумовлюють складж тромбоцитів у синусоїдах і венулах, наслідком чого є погіршення печінкового кровоплину, а загибель ендотеліоцитів сприяє формуванню фібринових мікротромбів в синусоїдах [151]. При утворенні тромба, на колагенових волокнах взаємодіють тромбоцити і еритроцити, руйнуючи один одного. При руйнуванні тромбоцит вивільняє серотонін, що підсилює спазм гладкої мускулатури. А гемоглобін активує утворення кисневих радикалів (через вищеописану дисфункцію селектинів) [152]. Слід зауважити, що сам тромбін не є токсичним до гепатоцитів. Але при запаленні саме тромбін індукує активність Купферовських клітин [153].

Отже, реваскуляризація після періоду ішемії приводить до постішемичної гіперемії з наступним підвищенням гідростатичного тиску, пошкодженням тонких стінок артеріол, венул та капілярів, різким збільшенням проникливості судин, екстравазацією, гемоконцентрацією, агрегацією формених елементів та тромбоутворенням. Тому, у постішемичному періоді створюються усі умови до прогресування цитолітичного синдрому печінки, пусковою ланкою розвитку котрого є дисбаланс мікроциркуляції [154-157].

1.2. Основні принципи корекції ішемічно-реперфузійних зрушень

ОЖ є одним із складних ускладнень достатньо великої кількості захворювань. Тяжкість ОЖ полягає в різноманітті патологічних наслідків, викликаних порушенням природного відтоку жовчі, що приводить до розвитку інтоксикації і

значних зрушень гомеостазу, з функціональною дезорганізацією життєво важливих органів і систем організму аж до розвитку поліорганної недостатності і загибелі хворого [28]. Тому, в основу лікувальної стратегії покладений принцип найбільш фізіологічного відновлення току жовчі [158-160].

Основним методом ліквідації непрохідності позапечінкових ЖП є хірургічний [10]. Сукупність негативних наслідків швидкої декомпресії ЖП у 20-90% прооперованих хворих сприяє переходу субклінічної ПН в клінічно виражену, наслідком якої є високий, до 52-70 %, рівень післяопераційних ускладнень. Летальність у даної категорії хворих сягає 5,4-10 % [161]. Висока летальність та велика частота розвитку ускладнень визначають необхідність вдосконалення діючих розробок і впровадження нових засобів діагностики та лікування ОЖ [162].

Технологічний ріст не залишив поза увагою і хірургічну сферу. Впровадження малоінвазивних методик дозволило зменшити негативний вплив операційної травми [163]. Проте залишається небезпека ускладнень, викликана декомпресією ЖП. Шевчук М.Г. із співав. [10], проводячи внутрішньопротокову манометрію позапечінкових ЖП відмітили, що найвищі показники визначаються на 10-20 годину ОЖ. Відповідно і реперфузія, викликана у цей період, буде найвищою. Тому для зменшення негативного впливу швидкого скидання жовчі при тривалому жовтяничному періоді хірурги застосовують апарати і пристрої для дозованої біліарної декомпресії. Тривалість проведення декомпресії різноманітна, в основному 1-3 доби [10, 164]. Паралельно з проведенням дозованої декомпресії ЖП Хілько С.С. і співавтори [165] вводили пацієнтам з середнім і важким ступенем ПН в доопераційному /дві години до оперативного втручання/ і в післяопераційному /48 годин після ліквідації холестазу/ озонований ізотонічний розчин натрію хлориду і перфторан. Результатом цієї методики було швидше одужання пацієнтів даної категорії за рахунок нормалізації показників ПН, мотивуючи цей феномен зменшенням токсичного впливу ішемії. Для запобігання ускладнень, викликаних одномоментним оперативним втручанням, на першому етапі використовуються декомпресійні маніпуляції, а після відновлення

функції печінки виконуються подальші оперативні втручання [166, 167].

Для зменшення впливу гіпоксії в період ішемії багатьма хірургами застосовуються антигіпоксанти, що забезпечують ефективну передопераційну підготовку, тим самим зменшивши прояви реперфузії. Безперечно центральне місце серед антигіпоксантів займає розчин глюкози. Енергетично неекономне окислення жирних кислот замінюється більш економним субстратом – глюкозою. Але мембрани клітин мало проникні до проміжних продуктів гліколізу, що знижує цінність глюкози в умовах гіпоксії [168, 169].

Зараз є багато робіт, присвячених антигіпоксичним властивостям солей янтарної кислоти [170, 171], дія котрої компенсує метаболічний ацидоз. Янтарна кислота стимулює синтез відновних факторів в клітині, збільшує оксигінацію внутрішньоклітинного середовища, стабілізує функцію мітохондрій, є індуктором синтезу деяких білків, впливає на іонний обмін в клітині. Доказана перевага янтарної кислоти в швидкості окислення перед іншими субстратами. В умовах гіпоксії НАД- залежний транспорт електронів в дихальному ланцюгу уповільнюється, а продукція ендogenous сукцинату (янтарної кислоти) збільшується за рахунок активності сукцинатдегідрогеназ. Саме процес окисного дезамінування, в процесі котрого утворюється янтарна кислота, і відбувається в печінці в умовах її гіпоксії. Проте, уражена печінка не спроможна продукувати достатню кількість сукцинату, тому екзогенне поступлення останнього позитивно впливає на оксигінацію гепатоцитів. Янтарна кислота має також позитивний вплив на синтез гамааміномасляної кислоти в головному мозку, що запобігає активації проявів енцефалопатії при ураженій печінці. [170, 171]. На нашому ринку препаратом вибору, котрий містить янтарну кислоту є „Реамберин”, що з успіхом використовується при ураженні печінки різної етіології.

Антигіпоксичний ефект мають також вітаміни групи В. Тіамін і похідна від нього кокарбоксілаза входять в склад багатьох клітинних дегідрогеназ, котрі є каталізаторами окисного декарбоксілування кетокислот. Але їхня проникливість в клітину шляхом дефосфорилування потребує додаткових затрат енергії. Тому препарати даної групи можуть бути застосовані в комплексній терапії, але як не

основний препарат вибору [172].

Закордонним аналогом цієї групи є піридоксин гліоксілат – Glio-6. Цей препарат в умовах гіпоксії викликає активацію анаеробних процесів в тканинах і одночасно нормалізує аеробні процеси, що обумовлює його позитивний вплив в перфузійних процесах [173].

Неповним був би огляд антигіпоксантив без похідних пурину. Проникаючи в клітину (гепатоцит, міоцит, клітини каналцевого епітелію нирок) діюча речовина, інозин, підвищує енергетичний їх баланс. Тому основне призначення рибоксину, як похідного пуринів, підвищувати стійкість печінки до гіпоксії [174]. Але при призначенні цього препарату на фоні уже розвиненої гіпоксії очікувати швидкого результату не слід, оскільки його позитивна дія проявляється лише через декілька днів [174].

Для підтримки високого рівня обміну необхідне активне протікання процесів глюконеогенезу в печінці. Ферменти глюконеогенезу відносять до короткоживучих білків, а тому необхідним є постійний їхній синтез. Саме біметил є тим препаратом, котрий підсилює синтез цих ферментів. Але відсутність ін'єкційних форм даного препарату значно обмежує ширину його застосування [175].

Окрім антигіпоксичного ефекту багато препаратів мають і мембраностабілізуючий ефект. Для мітохондрій цей ефект допомагає попереджувати розбалансованість дихального ланцюга, стабілізувати окисні процеси. Вважається, що саме мембраностабілізуючий ефект відіграє найважливішу роль в стабілізації клітини. Саме аскорбіновій кислоті і альфа-токоферолу приписуються вищезгадані властивості. При їх застосуванні також відбувається інактивація перекисного окислення ліпідів [172, 176].

До арсеналу антигіпоксантив також відносять амінокислоти. Стабілізаційний ефект виявлено у глютаміну, аспарагіну і цистеїну. Кінцево механізм захисного впливу цих сполук не з'ясований. Вважають, що амінокислоти активують процеси окисного фосфорилування, а глютамінова кислота має стабілізуючий вплив на цикл Кребса. Проте, надмірне вживання амінокислот може призвести до активації

нейротоксичного ефекту за рахунок наявності в комплексному препараті глутамінової і цистеїнової амінокислот [177, 178].

Спроможність перфторвуглеводних сполук діяти на різні рівні транспорту кисню дозволяє застосовувати його в якості антигіпоксанта [179].

Для корекції порушеного метаболізму при синдромі реперфузії, як правило, використовують різноманітні підходи:

а) перфузія реоксигенованої печінки розчинами вазодилітаторів. Дефіцит продукції NO в ендотеліальних клітинах печінки приводить до вазоконстрикції, а відповідно до підвищення внутрішньопечінкового тиску. Застосування неселективних вазодилітаторів, таких як ізосорбід-5-мононітрат, знижують портальну гіпертензію, але відзначаються низькою внутрішньопечінковою дилатацією і системною гіпотензією. Застосування ж селективних активаторів eNOS чи NO, таких як NO – V-pyrro/NO NCX-1000 є більш доцільним, але вони знаходяться на етапі експериментальної перевірки [180]. До відкриття NO існувало багато препаратів донаторів NO, які з успіхом застосовуються і зараз [181]. До них належать нітрофурани – фурацилін, фурагін; похідні сідноніміна – сіднокарб, сіднофен; антипротозойні препарати – метранідазол, нітазол, тінідазол; антигіпертинзивні засоби – клонідин, гуанфацин. Проте величина ефекту для печінки залишається нез'ясованою;

б) використання антиоксидантів, гальмуючи утворення вільних радикалів і зниження синтезу вазоконстрикторів. Одним із хімічних середників, що успішно перехоплює кисневі радикали, інгібує ліпоксигеназу і стимулює виділення NO, є селен. Застосування препаратів, котрі містять селен, запобігає руйнації білків, ДНК, біомембран, ліпопротеїни і самі клітини від згубного впливу окисного стресу [182];

в) мембраностабілізуюча група препаратів. α -ліпоева кислота /спа-ліпон, берлітін/: застосувавши цей препарат Резанов Д.Ю. із співавторами відмітили позитивний вплив даного середника у хворих з ОЖ. При внутрішньовенному крапельному введенні в дозі 600 мг 2 рази на добу на протязі 10 днів відмічено зменшення токсичного впливу жовчних кислот, покращення енергетичних

процесів в клітинах, прискорення процесів нормалізації показників функції печінки і гемостазу, що дозволило їм рекомендувати його для застосування в комплексній терапії хворим з ОЖ [183]. Антиоксидантні властивості має також і оліфен, котрий з успіхом був використаний при деструктивних панкреатитах [184], перитонітах [185], в торакальній хірургії [186]. Окрім зниження рівня вільно радикальних потенціалів, оліфен має антиагрегантну дію, запобігаючи адгезії і агрегації тромбоцитів [187];

г) Для лікування системних зрушень використовуються методи, направлені на виведення із системного кровотоку токсичних метаболітів, а з холедоха - токсичної жовчі [188], і котрі сприяють розвитку поліорганної недостатності при реперфузії [142, 188, 189]. Важливе місце серед методів активної детоксикації займає гемосорбція (видалення із крові різних токсичних продуктів і регуляція гомеостазу шляхом контакту крові з сорбентом поза організмом) [189]. Початковий рівень токсинів після проведеної гемосорбції відновлювався тільки через 30-34 години [190]. Фіксувавши на сорбенті суміш фрагментів живих донорських гепатоцитів, Сабиров Б.У із співавтором проводили гепатосорбцію по вено-венозному контуру на протязі 2-3 годин [191]. Це призвело до значного зниження ендотоксикозу і ознак ПН. У зв'язку з депонуванням токсинів в мікроциркуляторному руслі, цими ж фахівцями пропонується спосіб передсорбційної мобілізації токсинів з допомогою інфузій реополіглюкіна і альбуміну, чи проведення аутоультрафіолетового опромінення крові. Ендоскопічне втручання часто закінчується назобіліарним дренажуванням з подальшим використанням дренажної системи для холангіосорбції. Бріскін Б.С. [142] в якості сорбента використовував препарат, який містив пектин. Сам препарат є соком столового буряка, котрий автори вводили крапельно в жовчні шляхи протягом 5 діб, і паралельно цей же препарат використовували в якості ентеросорбента, вводячи його в доопераційний і післяопераційний період. Таким чином, автори запобігали розвитку холангіту при ОЖ, ентеросорбція зменшувала прояв інтоксикаційного синдрому, а портальний кровотік у хворих

нормалізувався на 5-7 добу лікування. Також в якості сорбентів при ОЖ використовується препарат СИАЛ [192].

Основний напрямок вищеописаних стратегій полягає в зменшенні впливу гіпоксії, продуктів окислення, запальних цитокінів, стабілізації клітинних мембран, зменшенні впливу перекисного окислення ліпідів, попередження синдрому швидкого скидання. Але відомо, що короткі періоди ішемії в дореперфузійний період мають профілактичний вплив на ішемічно-реперфузійний синдром в печінці. Медикаментозна вазоконстрикція в доопераційний період благоприємно впливає на подальший перебіг розвитку реперфузійного синдрому. [193].

Отже, провівши огляд лікувальних методик і медикаментозної корекції ішемічно-реперфузійного синдрому при лікуванні хворих з ОЖ, переконуємось, що немає адекватної методики, котра могла б запобігти деструктивним зрушенням в печінці після ліквідації холестаза. Тому будь-яка лікувальна тактика, наслідком котрої є зменшення проявів ПН в післяопераційному періоді, є доцільною і актуальною в сьогоденні. Запобігти реперфузійному ушкодженню печінки інвазивним шляхом важко, оскільки при тривалій жовтяниці відразу ж після розкриття гепатико-холедоха виділяється незначна кількість жовчі, і в перші години, а інколи і доби виділення її зовсім мізерне. Крім того, процес утворення переважаючої частини вільних радикалів кисню має ендогенне походження, а активація припливу артеріальної крові після декомпресії є пусковим механізмом некерованого хірургічним шляхом процесу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

Робота виконана на базі кафедри хірургії та малоінвазивних ендоскопічних технологій ФПО Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського і складається з двох частин: експериментальної та клінічної.

2.1 Методики дослідження

Експериментальні дослідження виконані на 54 білих щурах лінії „Вістар”, масою від 250 до 340 г, яких утримували в одному приміщенні при постійній температурі 18-22 ° С на стандартному режимі віварію. Залежно від термінів ОЖ та корекції в післяопераційному періоді всі тварини були поділені на 3 експериментальні групи (таб.2.1).

Операції на тваринах проводились з дотриманням всіх правил асептики і антисептики. За 20 хвилин до початку операції внутрішньоплеврально вводили кетамін (6 мл/кг маси щура). Після того проводили лапаротомію довжиною до 1-1,2 см, знаходили гепатодуоденальну зв'язку і в її товщу вводили 0,2 мл 0,5 % розчину новокаїну для додаткової анестезії і гідравлічного препарування складових елементів. ОЖ моделювали шляхом перев'язки загальної жовчної протоки нерозсмоктуючою монофіламентною ниткою фірми GORE-TEX, що не викликало вираженої реакції очеревини і дозволило нам легко знаходити місце перев'язки загальної жовчної протоки при повторних оперативних втручаннях. Для ліквідації холестазу тваринам проводилась повторна лапаротомія, під

кетаміновим знечуленням, із пересіченням нитки, що дозволило нам відновити фізіологічний пасаж жовчі.

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних тварин, використаних в дослідах

Група спостережень	К-ть тварин
Інтактні білі щурі	5
I група. Тварини з експериментально змодельованою ОЖ: тривалість холестазу 7 діб;	7
II група. Тварини з ОЖ тривалістю 7 діб, після ліквідації холестазу:	
а) через 3 години;	7
б) через 24 години;	7
в) через 48	7
III група. Тварини з ОЖ тривалістю 7 діб, після ліквідації холестазу і з корекцією корвітином:	
а) через 3 години;	7
б) через 24 години;	7
в) через 48	7

Для корекції реперфузійного пошкодження печінки ми застосували блокатор 5-ліпоксигенази - кварцетин в ін'єкційній формі – препарат Корвітин (виробник - Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод, Україна). Після розведення у фізіологічному розчині NaCl препарат в дозі 8 мг/кг вводили тваринам у хвостову вену за 2 години до початку операції і через 2, 12, 22 години після операції.

Оцінювали морфологічний стан паренхіми печінки на основі гістологічного дослідження. Для цього шматочки розміром 0,5x0,5 см з кожної центральної

частини печінкової долі фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. З приготовлених парафінових блоків робили зрізи товщиною 5-7 мкм і фарбували гематоксилін-еозином.

2.2 Клінічна характеристика хворих на обтураційну жовтяницю

Нами проведене клінічне обстеження 140 хворих з ОЖ не пухлинного генезу, результати яких були покладені в основу нашої роботи. Усі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні Тернопільської міської комунальної клінічної лікарні №2 з 2003 по 2006 рік, та хворі, які стаціонарно лікувались в хірургічному відділенні №2 Тернопільської міської комунальної клінічної лікарні швидкої допомоги впродовж 2005 року. Жінок було 86, чоловіків - 54. Вік обстежуваних хворих коливався від 18 до 87 років. Їхній розподіл відображений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих за віком

Вік хворих, роки	Кількість хворих	
	Абс. число	%
до 20	2	1,43
21-30	9	6,43
31-40	9	6,43
41-50	17	12,14
51-60	25	17,86
61-70	38	27,14
71-80	32	22,86
Більше 80	8	5,71
	Всього 140	100

Отже, ОЖ, як ускладнення захворювань гепатобіліарної системи, частіше діагностували у жінок. Цей показник в порівнянні з чоловіками наближається до співвідношення 2:1. В віковому аспекті, захворюваність була вищою в людей зрілого і літнього віку.

При поступленні хворим проводилось клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, включаючи ультразвукове дослідження, фіброгогастродуоденоскопію, при потребі - рентгенівську комп'ютерну томографію, що дозволило нам з'ясувати діагноз і встановити причину ОЖ. Етіологічними чинниками ОЖ були (таб.2.3).

Таблиця 2.3

Етіологічні чинники обтураційної жовтяниці

Причина виникнення ОЖ	Кількість хворих	
	Абс. число	%
ПХЕС, холедохолітаз	12	8,6
ЖКХ, хронічний калькульозний холецистит, холедохолітаз	115	82,14
ПХЕС, стриктура холедоха	13	9,28

14,3 % хворих до поступлення в хірургічний стаціонар лікувались в інших відділеннях терапевтичного профілю. Переважно це були інфекційні відділення. Внаслідок цього оперативні втручання проводились із запізненням, що погіршувало їх результати.

Розподіл пацієнтів за тривалістю ОЖ представлено на рис. 2.1.

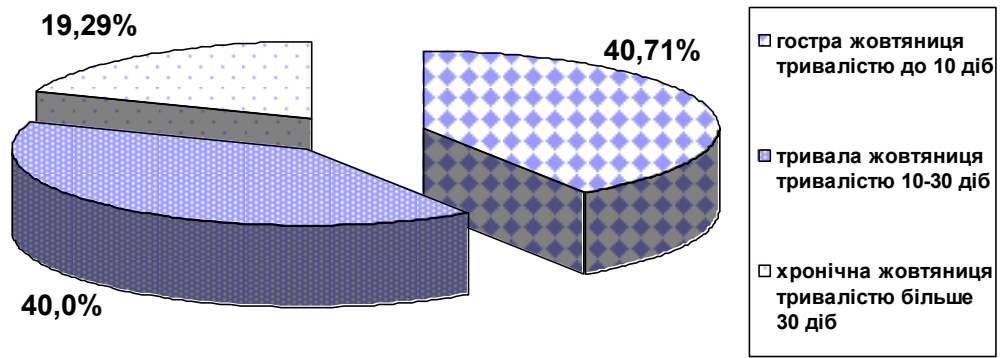
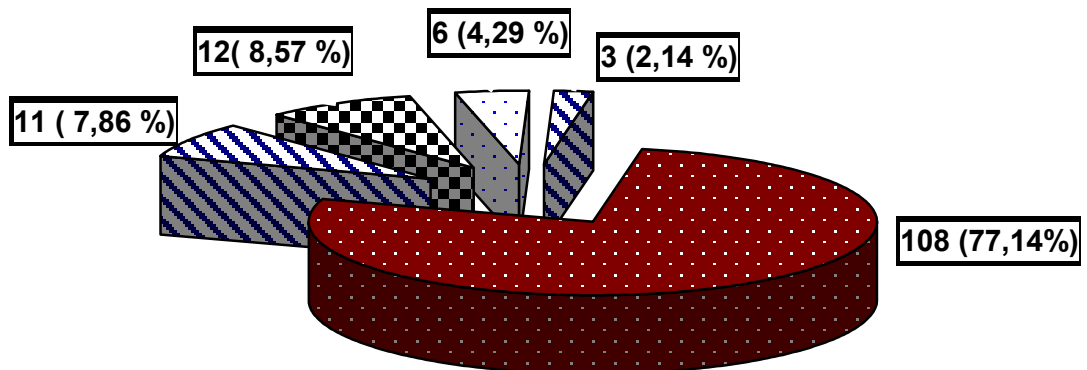


Рис.2.1. Розподіл хворих залежно від тривалості жовтяничного періоду



- Холецистектомія, холедохотомія з літоекстракцією і внутрішнім дренажуванням холедоха
- ▣ Холецистектомія, холедохотомія з літоекстракцією і зовнішнім дренажуванням холедоха
- ▤ Холедохолітомія, внутрішнє дренажування холедоха
- ЧЧПХС + ХЕ, холедохолітомія внутрішнє дренажування холедоха.
- ▥ Пункційна холецистостомія+ ХЕ, внутрішнє дренажування холедоха.

Рис.2.2. Розподіл хворих залежно від типу оперативного втручання

У табл. 2.4. представлено розподіл прооперованих пацієнтів залежно від вмісту білірубіну в сироватці крові

Таблиця 2.4

Розподіл хворих залежно від ступеня гіпербілірубінемії

Рівень білірубінемії, мкмоль/л	Кількість хворих	
	Абс. к-сть	Відносна к-сть, %
До 100	63	45
101-200	35	25
201-300	21	15
301-400	8	5,71
401-500	7	5
501-600	3	2,14
601-700	1	0,71
701 і більше	2	1,43

Відповідно до рівня білірубінемії усіх хворих на гостру, тривалу, хронічну ОЖ розділено за В.П. Зиневичем [194] на 4 групи. В першій групі рівень білірубіну в сироватці крові не перевищував 100 мкмоль/л, в другій – складав від 101-200 мкмоль/л, в третій - в межах 201-300 мкмоль/л, в четвертій групі він перевищував 301 мкмоль/л.

Для визначення ефективності лікувальної тактики хворі були поділені на 2 групи. В першу групу увійшли 68 пацієнтів з ОЖ, яким проводили традиційне, загальноприйняте лікування. Другу групу склали 72 хворих у яких лікування проводили з включенням до програми традиційного лікування корвітину, із застосуванням двохетапного хірургічного методу лікування.

Для діагностики функціонального стану печінки нами вивчено рівень загального білірубіну і його фракцій, ферментів в крові. Ферментативний спектр

охоплював визначення активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) і лужної фосфатази (ЛФ). Також визначали маркер пошкодження тканини печінки /L-FABP/

Рівень білірубіну визначали за допомогою набору реактивів для визначення загального та прямого білірубіну у сироватці крові за методом Ендрашика [195].

Активність АлАТ визначали за допомогою набору реактивів за методом Райтмана-Френкеля [196]. Принцип методу полягає в тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією АлАТ, утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-дінітрофенілгідразонів, 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот в лужному середовищі. Оскільки гідразон піровиноградної кислоти має більш високий коефіцієнт молярної екстинції, то виявляється прямопропорційна залежність оптичної щільності реакційного розчину від активності ферменту.

Активність АсАТ визначали з допомогою реактивів за методом Райтмана-Френкеля [196]. Внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією АсАТ, утворюється L-глутамінова та щавелевооцтова кислоти. Остання самовільно декарбоксилюється з утворенням піровиноградної кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-дінітрофенілгідразонів, 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот в лужному середовищі. Оскільки гідразон піровиноградної кислоти має більш високий коефіцієнт молярної екстинції, то виявляється прямопропорційна залежність оптичної щільності реакційного розчину від активності ферменту.

ЛФ визначали за допомогою набору реактивів, вміст якої оцінювали за утворенням фенолу внаслідок розщеплення лужною фосфатазою феніл фосфату [197]. Окисне сполучення фенолу з 4-амінофеназоном утворює червоний барвник, інтенсивність забарвлення якого визначається фотометрично. Активність ферменту є пропорційною до зростання оптичної щільності розчину.

Рівень L-FABP визначали за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 з використанням набору реактивів фірми Hy Cult biotechnology (Голландія)

[198]. FABP - це внутрішньоклітинні протеїни з молекулярною масою біля 15000, зв'язані жирними кислотами, яким властивий високий ступінь тканинної специфічності з винятковою локалізацією в гепатоцитах людини, і які є їх маркером пошкодження.

Для з'ясування активності ендогенних вільнорадикальних процесів в печінці ми визначали рівень спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) плазми крові хворих на ОЖ. Цей показник відображає протікання окислювальних процесів з участю радикалів і пероксирадикалів ліпідної природи, а також рівень антиоксидантної активності ліпідів, котрі мають інгібуючий вплив на ці процеси. Проте, в даних умовах вільнорадикальне окислення протікає на невисокому рівні. Тому для активації цих процесів ми використали перекис водню, який потенціює переокислення ліпідів. Оцінку проводили за отриманою світлосумою, котра вимірюється в межах часу від спалаху до виходу проби на стаціонарний режим [199]. Для визначення цих процесів в печінці ми використовували квантометричну установку, детектором в якій служив фотоелектронний помножувач ФЕП-39А, термостатований при температурі +15 °С. Інтенсивність їх визначали при температурі 37 °С. Як блок індикації використовували електронно-обчислювальний пристрій ПР-14М, за допомогою якого можна отримувати цифрову інформацію в імпульсах за певний час, а також вести графічне відображення процесу на самописці КСП-4. Перед і після кожного дослідження перевіряли фон установки.

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

РОЗДІЛ 3

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ПРИ ЗМОДЕЛЬОВАНІЙ ОБТУРАЦІЙНІЙ
ЖОВТЯНИЦІ

3.1 Структурні зміни в печінці до декомпресії жовчних проток

В макропрепаратах тканини печінки нами відмічено виражені холестатичні явища. Виявлено розширені жовчні капіляри. Наявні жовчні тромби з оточуючими псевдогландулярними структурами. Окремі гепатоцити імбібовані жовчю, частина із них - некротизована. Зірчасті ретикулоендотеліоцити частково просякнуті жовчними пігментами. Портальні тракти набрякші, частково деструкторизовані за рахунок набряку. В них наявна проліферація фіброblastів, особливо навколо розширених ЖП. В крайових зонах портальних полів відмічено проліферацію дрібних ЖП з наявними нечисленними запальними інфільтратами з включенням мононуклеарів, гістіоцитів і нейтрофільних гранулоцитів, причому перевага в цих інфільтратах належить нейтрофільним гранулоцитам (рис. 3.1).

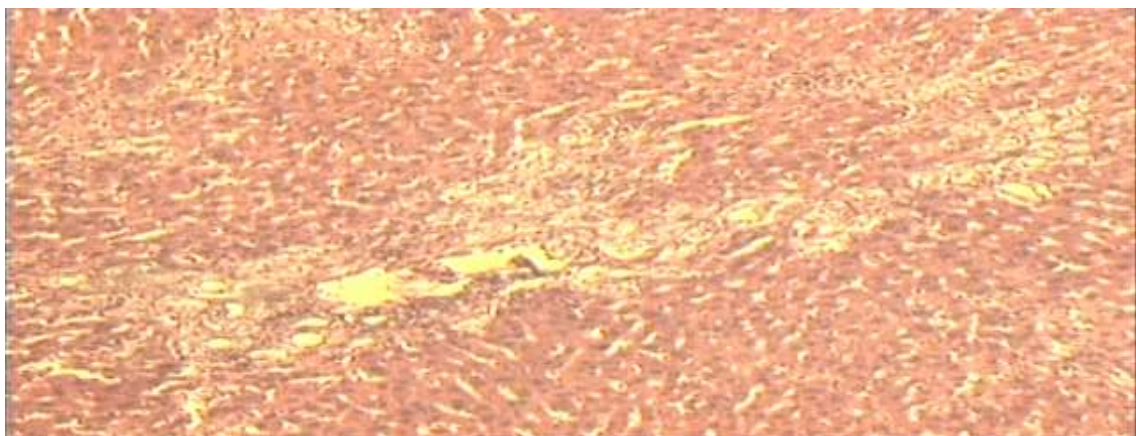


Рис. 3.1 Структура тканини печінки до декомпресії жовчних проток. Забарвлення гематоксилін-еозином. X 120.

3.2 Структурні зміни в печінці після декомпресії жовчних проток

Через 3 години після декомпресії ЖП явища холестатичного ураження в препаратах тканини печінки зберігаються. Жовчні каналці - розширені, в просвіті з жовчними циліндрами, котрі складаються із згустків останньої. В печінкових клітинах наявні жовчні краплі у вигляді зерен. Імбібіція жовчними пігментами ретикулоендотеліоцитів утримується. Цитоплазма гепатоцитів просвітлена, відмічається їх сітчаста дегенерація. Окремі гепатоцити імбібовані жовчю. Частка некротизованих клітин печінки збільшилась. Спостерігається також деструкція епітелію жовчних каналців, місцями він злущений, чи проліферує. В предуктальних полях наявні колагенові волокна, що вказує на фіброзні зміни. Портальні тракти набрякші, частково деструкторизовані за рахунок набряку. Клітинна проліферація в них інтенсивніша, здебільшого за рахунок нейтрофільних гранулоцитів.

В даній групі препаратів тканини печінки через 24 години постдекомпресійного періоду відмічено прогресування деструктивних процесів як в середині дольки, так і в портальних трактах. Границя між портальною стромою і паренхімою стирається. Кількість і розмір жовчних циліндрів не змінились. ЖП розширені, звивисті, їхній епітелій проліферований. Окремі групи клітин печінки лізовані. На місці деяких відмічається скупчення жовчі у вигляді озерців, що характеризуються в літературі, як жовчні вогнищеві інфаркти. На перефронті деструкції гепатоцитів наявні скупчення макрофагів і нейтрофільних гранулоцитів, що вказує на реактивну запальну відповідь організму. Деякі гепатоцити в стані гідропічної і балонної дистрофії. Їхнє забарвлення вказує на наявність жовчі в цитоплазмі клітин, окремі включення жовчі відмічено у вигляді крапель і зерен. Виражене набухання і проліферація ретикулоендотеліоцитів, з включенням жовчного пігменту. Портальні поля розширені, набрякші, розволокненні, інфільтровані здебільшого нейтрофільними гранулоцитами, але зустрічаються макрофаги, лімфоцити, еозинофільні лейкоцити та поодинокі змінені еритроцити (рис. 3.2).

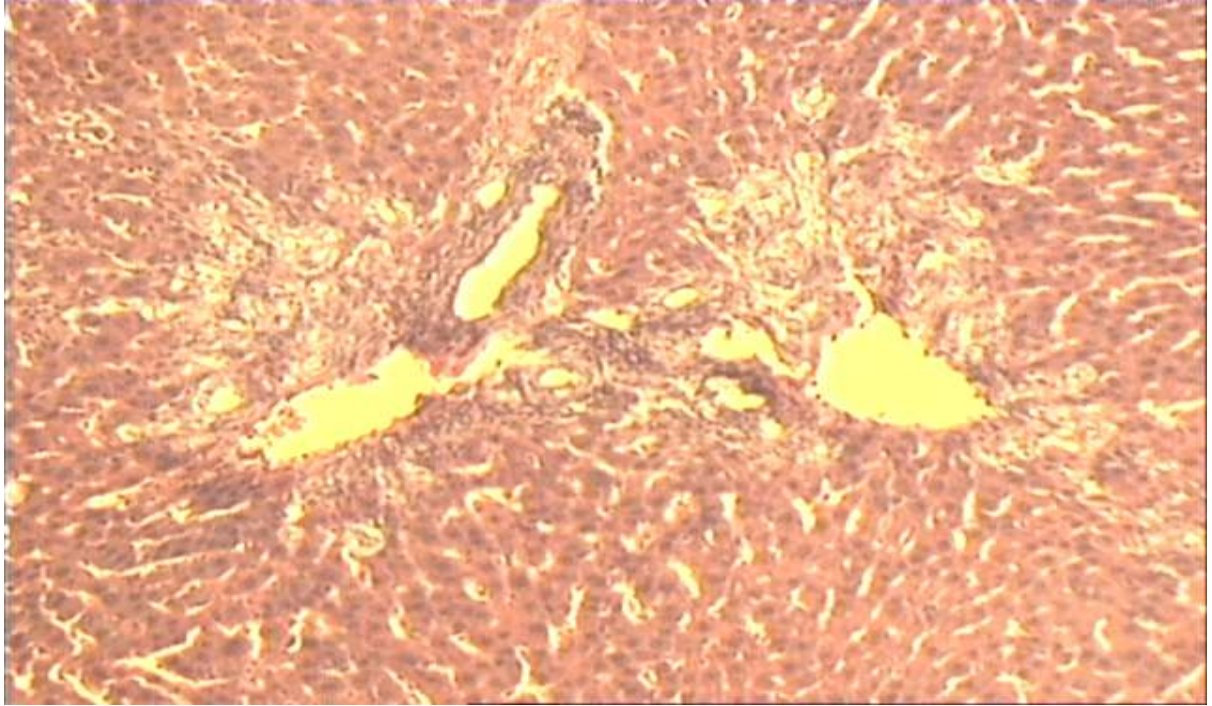


Рис. 3.2 Структура тканини печінки через 24 години після декомпресії жовчних проток. Забарвлення гематоксилін-еозином. X 200.

В групі препаратів через 48 години постдекомпресійного періоду відмічено істотні деструктивні зрушення в дольчастій структурі тканини печінки. Як і на першу добу післяопераційного періоду границя між портальною стромою і паренхімою стерта. ЖП розширені, звивисті, їхній епітелій проліферований. Жовчні циліндри не змінились в кількісному відношенні. Окремі групи клітин печінки лізовані, на місці деяких відмічається жовчні вогнищеві інфаркти, проте кількісно вони не переважають аналогічних на першу добу постдекомпресійного періоду. В ділянках деструкції гепатоцитів інфільтрація макрофагами і нейтрофільними гранулоцитами менш виражена. Портальні поля розширені, набрякші, розволокненні, помірно інфільтровані.

Отже, після декомпресії жовчних проток явища холестазу наростали до першої доби післяопераційного періоду і отримувались в подальшому. Клітинна інвазія вогнищ деструкції тканини печінки наростала до 24 години післяопераційного періоду, а в подальшому знижувалась.

3.3 Структурні зміни в печінці в умовах корекції ішемічно-реперфузійного синдрому корвітином

Через 3 години постдекомпресійного періоду у тварин, котрі в передопераційний період отримали корвітин, явища холестатичного ураження зберігаються. Жовчні каналці розширені, звивисті, в просвіті - згустки жовчі. Злушення ендотелію не виражене. В печінкових клітинах наявні жовчні краплі у вигляді зерен. Імбібіція жовчними пігментами ретикулоендотеліоцитів утримується. Цитоплазма гепатоцитів просвітлена. Окремі гепатоцити імбібовані жовчю, проте їхня насиченість менша. Частка некротизованих клітин печінки залишилась приблизно на тому ж рівні. Спостерігається також деструкція епітелію жовчних каналців у вигляді проліферації. В предуктальних полях наявні колагенові волокна, що вказує на фіброзні зміни. Портальні тракти набрякші, частково деструкторизовані за рахунок набряку. Клітинна проліферація в них інтенсивніша, здебільшого за рахунок нейтрофільних гранулоцитів.

Через 24 години постдекомпресійного періоду у морфологічних препаратах печінки тварин, які отримали корегуючу терапію, відмічено менш виражену інфільтрацію уражених гепатоцитів макрофагами і нейтрофільними гранулоцитами. Деструктивні процеси в портальних трактах знизились. Границя між портальною стромою і паренхімою чіткіша. Жовчні циліндри витончені. Жовчні протоки розширені, звивисті, їхній епітелій вогнищево злущений, проліферація менш виражена. Окремі групи клітин печінки лізовані. На місці деяких відмічається скупчення жовчі у вигляді озерців, проте кількісно вогнищ дистрофій менше в порівнянні з печінковою тканиною тварин, яким не проводилась корегуюча терапія. Частина гепатоцитів - в стані гідропічної і балонної дистрофії, з наявним просякненням жовчю в цитоплазмі клітин, окремі включення жовчі відмічено у вигляді крапель і зерен. Менш виражене набухання і проліферація ретикулоендотеліоцитів, з включенням жовчного пігменту. Портальні поля - розширені, набрякші, розволоknені, інфільтровані здебільшого

нейтрофільними гранулоцитами, але зустрічаються макрофаги, лімфоцити, еозинофільні лейкоцити. Проте, інфільтрація портальних полів менш виражена в порівнянні з аналогічними препаратами печінки тварин, котрі не отримали корекції (рис. 3.3).

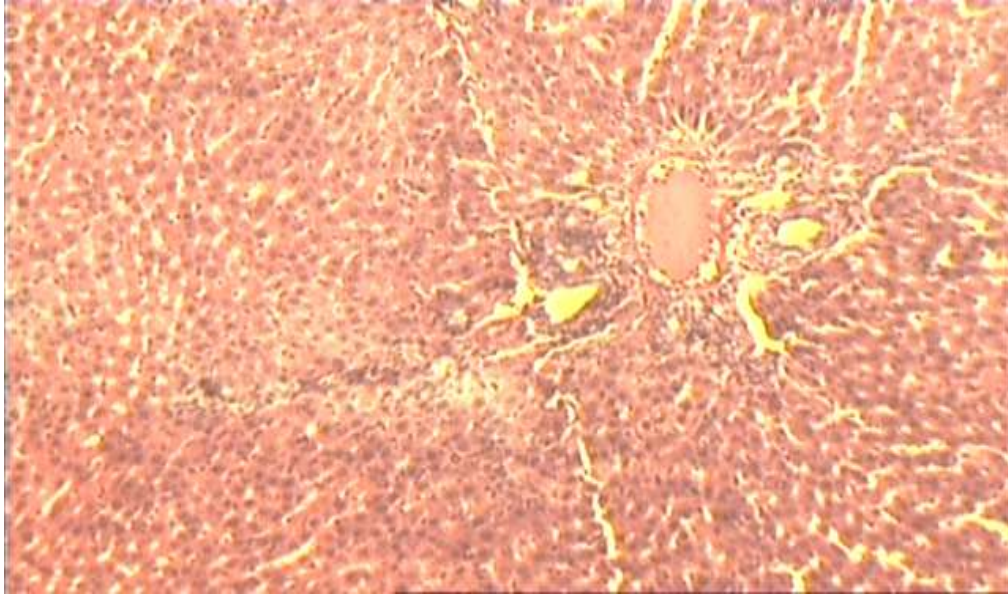


Рис. 3.3 Структура тканини печінки через 24 години після декомпресії жовчних проток з корекцією корвітином. Забарвлення гематоксилін-еозином. X 120.

У морфологічних препаратах печінки тварин, які отримали корекцію корвітином, через 48 години постдекомпресійного періоду, відмічено зниження явищ деструкції в портальних трактах. Зменшилось інфільтративне ураження структурних елементів. Кількість нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів значно менша в порівнянні з печінковою тканиною тварин, котрі не отримали корекції. Проглядається диференційна границя між портальною строною і паренхімою. Жовчні протоки залишились звивистими, проте незначно розширеними. Нечисленні групи клітин печінки лізовані, з поодинокими скупчення жовчі у вигляді озерців. Цитоплазма гепатоцитів світліша з

нечисленними включеннями жовчного пігменту. Також знизилась імбібіція останнього в ретикулоендотеліоцити. Портальні поля – незначно розширені, з розволокненнями та помірними явищами інфільтрації в них.

Отже, інтенсивність ураження печінки зростає після проведеної декомпресії ЖП до 24 години післяопераційного періоду. Ці процеси відповідають патогенетичному розвитку ішемічно-реперфузійного пошкодження, оскільки рання постдекомпресійна оксигенація тканини печінки спричиняє незначне її ураження, а подальша активація нейтрофільних гранулоцитів приводить до значного ендогенного вивільнення вільних радикалів кисню, що спонукає підсилення гепатоцитолізу.

Основні положення розділу висвітлено в публікації:

202. Смачило І.І., Дзюбановський О.І. Морфологічні зміни в печінці при змодельованій обтураційній жовтяниці // Шпитальна хірургія. - 2007. - № 4. - С. 60-62.

РОЗДІЛ 4

ОКИСЛЮВАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ

4.1 Показники хемілюмінесценції при гострій, тривалій та хронічній обтураційній жовтяниці

Для визначення інтенсивності ендогенних вільнорадикальних процесів у контрольній групі нами був проведений забір крові у 10-ти пацієнтів з ЖКХ, хронічним калькульозним холециститом. Усім хворим було проведено холецистектомію з лапаротомного доступу. Час забору крові співпадав з аналогічним у хворих на ОЖ. Для хемілюмінесцентного дослідження використовували плазму крові. Аналізуючи показники хемілюмінограми в контрольній групі встановлено, що середній спонтанний показник до операції становив 25 спалахів за 10 секунд, а після ініціювання перекисом водню – 464,275 спалахів за 10 секунд (таб.4.1). Після проведеної холецистектомії кількість спонтаннохемілюмінесцуючих спалахів на 3 годину післяопераційного періоду склала 26, а ІХЛ - 606,2. В подальшому на 1-шу післяопераційну добу рівень активності СХЛ знизився до 9, а ІХЛ - до 491,3. Тенденція до зниження окисних процесів продовжувалась в подальшому.

При гострій ОЖ з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л, рівень активності СХЛ і ІХЛ в доопераційний період суттєво не відрізнявся від нормальної величини ($P>0,05$) (таб.4.1). Через 3 години після оперативного втручання показники окислення зросли, достовірно не відрізняючись від доопераційних величин та показників норми ($P>0,05$). На 1-шу добу декомпресійного періоду

досліджувані показники знижувались, достовірно не відрізняючись від попередніх аналогічних величин ($P>0,05$).

Таблиця 4.1

Показники хемілюмінограми за 10 секунд у хворих з гострою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M\pm m$)

Група хворих	Вид люмінісценції	Число спалахів за 10 секунд						
		Перед операцією	Після операції					
			Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-га доба	V-га доба
I – білірубін до 100 мкмоль/л (n = 8)	спонтанна	24,06± 3,35	33,22± 4,78	31,72± 3,01	29,17± 3,36	15,11± 0,95**	14,28±0, 84**	12,06± 0,44**
	ініційована	481,45 ±	679,69± 88,38	521,27± 41,50	461,01± 29,67	410,10± 1,38**	277,87± 28,22**	311,65± 22,72**
II - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 8)	спонтанна	35,07± 5,63	59,07± 1,86*	42,00± 6,43	39,07± 3,34	21,20± 1,17**	23,93± 3,90**	14,00± 1,95**
	ініційована	614,60 ± 25,32*	814,46± 28,84	781,48± 23,86	569,49± 39,72	457,18± 30,39**	318,65± 20,42**	253,48± 21,68**
III - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 6)	спонтанна	41,42± 5,09*	73,08± 4,04**	91,17± 2,59**	45,17± 4,33	37,42± 6,88	24,42± 3,40**	11,42± 1,10**
	ініційована	708,02 ±	939,25± 31,72**	1113,48 ±	819,19± 21,12	683,42± 27,97	537,08± 23,14**	368,25± 30,97**
IV-білірубін >301 мкмоль/л (n = 6)	спонтанна	45,17± 4,44*	81,25± 4,21**	98,25± 2,40**	52,08± 3,32	41,25± 2,94	30,08± 2,43**	21,42± 1,90**
	ініційована	1039,4 0±	1319,29 ±	1509,28 ±	1098,46 ±	1020,02± 34,20	865,25± 28,84**	526,25± 33,78**
Контроль (n = 10)	спонтанна	25,80± 4,04	26,80± 4,08	19,50± 3,45	14,80± 5,21	13,10± 5,26	11,70± 3,60**	10,89± 2,95**
	ініційована	464,61± 25,46	606,91± 40,34	491,31± 36,30	423,91± 30,42	371,41± 29,72	362,51± 24,77**	309,81± 12,72**

Примітки:
 1. *- істотність різниці передопераційних і контрольних показників, $P<0,05$;
 2. ** - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P<0,05$.

З 3-ї післяопераційної доби кількість спалахів була істотно нижчою в порівнянні з доопераційними і післяопераційними показниками на 3-ю і 24 годину ($P<0,05$). Проте, різниця між ІХЛ в контрольній і досліджуваній групі з 3-ї по 5-ту післяопераційну добу суттєво не відрізнялась, вказуючи на нормалізацію активності процесів окислення в даній категорії хворих починаючи з третьої доби післяопераційного періоду та нормалізацію балансу між оксидантною і антиоксидантною системами організму.

В II групі до операції різниця між контрольними показниками була не суттєвою ($P > 0,05$). Провівши декомпресію ЖП і визначивши на 3-тю годину показники хемілюмінесценції встановлено (таб.4.1) підвищення активності СХЛ та ІХЛ, що достовірно відрізнялось від доопераційної активності ($P < 0,05$). Через 24 години СХЛ та ІХЛ не істотно відрізняючись від доопераційного і післяопераційного (через 3 години) показника ($P > 0,05$). В подальшому окислювальна активність продовжувала знижуватись, а різниця між показниками з 3-ї післяопераційної доби була достовірно нижчою в порівнянні з доопераційними та післяопераційними показниками на 3-ю та 24 годину ($P < 0,05$), водночас істотної різниці з показниками контролю не встановлено ($P > 0,05$). Отже, починаючи з 3-ї післяопераційної доби окислювальна активність у хворих на ОЖ в даній групі не відрізнялась від контрольних показників. А через 3 години після декомпресії ЖП відмічено зростання активності, що свідчить про зростання вільнорадикального окислення в цей період.

В III групі (таб.4.1) через 3 години післяопераційного періоду показники окислення достовірно зросли ($P < 0,05$). До 24 години вони продовжували зростати, достовірно відрізняючись від попередніх величин ($P < 0,05$). На 2-гу добу післяопераційного періоду показники хемілюмінограми наблизились до передопераційних величин, а їхня різниця була достовірно нижчою в порівнянні з попередніми післяопераційними показниками ($P < 0,05$). В подальшому активність окислювальних реакцій знижувалась і на 4-ту добу післяопераційного періоду достовірно не відрізнялась від контрольних величин ($P > 0,05$), що свідчить про збалансування в даної категорії хворих про- і антиоксидантних реакцій, а зростання активності до 24 години післяопераційного періоду - про перевагу прооксидантних сполук.

У хворих з білірубінемією понад 300 мкмоль/л через 3 години після ліквідації холестазу активність СХЛ та ІХЛ зросла, достовірно відрізняючись від доопераційного рівня ($P < 0,05$). На 24 годину показники хемілюмінесценції досягли свого піку, достовірно перевищуючи доопераційні і ранні післяопераційні показники ($P < 0,05$). Через 2 доби після виконаного оперативного втручання

активність СХЛ та ІХЛ знизилась, достовірно відрізняючись від попередніх післяопераційних показників ($P < 0,05$). Інтенсивність зниження зросла на 4-ту післяопераційну добу, де СХЛ та ІХЛ достовірно відрізнялись від до- і післяопераційних (через 3, 24, 48 годин) аналогічних показників ($P < 0,05$). На 5-ту добу його величини достовірно не перевищували контрольного рівня ($P > 0,05$). Отже, у хворих з білірубінемією понад 300 мкмоль/л відмічено достовірне зростання вільнорадикального окислення до 24 години післяопераційного періоду, а істотне зниження процесів окислення відмічено на 5-ту післяопераційну добу.

У хворих з тривалою ОЖ і показником білірубінемії до 100 мкмоль/л (таб.4.2) через 3 години після декомпресії ЖП рівень СХЛ і ІХЛ достовірно перевищував доопераційний показник ($P < 0,05$). Через 24 години післяопераційного періоду вільнорадикальна активність продовжувала зростати, а її різниця була достовірно вищою в порівнянні з доопераційними і ранніми післяопераційними величинами ($P < 0,05$).

На 2-гу післяопераційну добу показники знизились, наблизившись до передопераційного рівня, та суттєво відрізняючись від попередніх післяопераційних величин. З 4-ї доби після ліквідації холестаза показники знизились до рівня, при якому їхня різниця не істотно перевищувала контрольні величини ($P > 0,05$) і була суттєво нижчою за доопераційні рівні ($P < 0,05$). Отже, після зростання активності на 3 і 24 годину післяопераційного періоду окислювальні процеси стабілізуються на 4-ту добу.

В II групі активність СХЛ та ІХЛ (таб.4.2) через 3 години після проведеного оперативного втручання зросла, достовірно перевищуючи доопераційні показники ($P < 0,05$). Через 24 години постдекомпресійного періоду досліджувані показники продовжувала зростати, достовірно перевищуючи аналогічні попередні рівні ($P < 0,05$). На 2-гу післяопераційну добу відмічено істотне зниження активності СХЛ та ІХЛ в порівнянні з попередніми післяопераційними показниками ($P < 0,05$). На 3-тю добу показники окислювальної активності продовжували знижуватись, достовірно відрізняючись від до- і

післяопераційних (через 3 та 24 години) аналогічних показників ($P < 0,05$). Починаючи з 4-ї доби післяопераційного періоду показники істотно не відрізнялись від контрольних рівнів Отже, після декомпресії ЖП відмічено достовірне зростання активності на 3 і 24 годину, і її стабілізація - на 4-ту післяопераційну добу.

Таблиця 4.2

Показники хемілюмінограми за 10 секунд хворих з тривалою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	вид люмінісценції	Число спалахів за 10 секунд						
		Перед операцією	Після операції					
			Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I – білірубін до 100 мкмоль/л (n = 6)	спонтанна	47,00±2,78*	73,07±1,75**	81,93±1,07**	52,00±2,43	37,07±1,45**	30,86±1,76**	26,64±1,25**
	ініційована	678,99±9,89*	759,98±24,96**	961,60±21,41**	617,36±38,43	487,63±25,82**	308,63±29,37**	289,06±26,61**
II - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 8)	спонтанна	51,07±3,58*	88,13±1,89**	95,73±0,79**	56,07±2,84	39,60±2,07**	28,47±3,29	15,13±1,87**
	ініційована	740,50±45,99*	1046,57±21,52**	1114,82±17,19**	802,36±53,22	533,05±30,14**	460,18±36,11**	394,86±34,60**
III - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 9)	спонтанна	65,00±1,25*	104,35±2,73**	112,41±0,72**	75,06±2,08	43,06±2,60**	35,18±1,79**	28,82±1,63**
	ініційована	1135,38±11,46*	1466,43±8,16**	1543,53±16,61**	1243,11±72,31	958,31±46,27**	788,88±35,50**	637,50±37,01**
IV-білірубін >301 мкмоль/л (n = 5)	спонтанна	94,10±4,05*	141,00±4,20**	156,00±1,83**	92,90±3,12	52,60±3,74**	44,00±4,51**	36,10±3,24**
	ініційована	1735,01±30,59*	2072,22±73,71**	2368,01±90,53**	1879,71±67,33	1350,01±20,54**	941,71±26,58**	722,61±42,68**
Контроль (n = 10)	спонтанна	25,80±4,04	26,80±4,08	19,50±3,45	14,80±5,21	13,10±5,26	11,70±3,60**	10,89±2,95**
	ініційована	464,61±25,46	606,91±40,34	491,31±36,30	423,91±30,42	371,41±29,72	362,51±24,77**	309,81±12,72**

Примітки:
 1. *- істотність різниці передопераційних і контрольних показників, $P < 0,05$;
 2. ** - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$.

У хворих з рівнем загального білірубіну 201-300 мкмоль/л середній показник СХЛ та ІХЛ після виконаної декомпресії ЖП достовірно зріс. Через 24 години після декомпресії активність окислювальних процесів продовжувала

зростати, при цьому різниця між доопераційним і ранніми післяопераційними показниками була істотно вищою ($P < 0,05$). Після досягнення піку на 1-шу післяопераційну добу рівень показників при подальшому обстеженні знижувався і на 3-тю добу після оперативного втручання істотно відрізнявся від попередніх після- та доопераційних показників ($P < 0,05$). В подальшому активність процесів окислення знижувалась, проте, за дві останні доби суттєво перевищували контрольний рівень ($P < 0,05$). Отже, як і в попередніх групах відмічено зростання активності до першої доби післяопераційного періоду, проте нормалізації процесів окислення до 5-ї доби післяопераційного періоду не відбулося.

В IV групі (таб.4.2) з білірубінемією понад 300 мкмоль/л рівень активності СХЛ та ІХЛ через 3 години після проведеного оперативного втручання зріс, істотно перевищуючи доопераційний рівень ($P < 0,05$). На 1-шу добу післяопераційного періоду активність досліджуваних процесів продовжувала зростати, про що свідчить достовірне зростання ($P < 0,05$) показників хемілюмінесценції в порівнянні з до- і післяопераційними показниками (через 3 години). В наступну добу відмічено зниження активності СХЛ та ІХЛ, а на 3-тю післяопераційну добу було встановлено достовірно нижчу різницю за доопераційні і попередні післяопераційні величини ($P < 0,05$). При порівнянні показників хемілюмінесценції в даній групі хворих встановлено активацію окислювального стресу на першу післяопераційну добу.

При хронічній ОЖ в I групі хворих (таб.4.3) через 3 години після проведеного оперативного втручання показники хемілюмінесценції достовірно відрізнялись від доопераційних величин ($P < 0,05$). На першу добу після проведеної декомпресії ЖП показники окислювальних процесів зросли, істотно перевищуючи доопераційні і попередні післяопераційні рівні ($P < 0,05$). На наступну добу відмічено зниження активності, що суттєво перевищувало доопераційні величини ($P < 0,05$), і істотно не відрізнялось від попередніх післяопераційних показників ($P > 0,05$). На 3-ю післяопераційну добу відмічено активне зниження окислювальних процесів, наблизившись до доопераційного рівня. В подальшому активність окислювальних процесів продовжувала

поступово знижуватись, значно перевищуючи контрольні рівні ($P < 0,05$). Отже, в I групі хворих на хронічну ОЖ відмічено достовірне зростання активності окислювальних процесів до першої доби післяопераційного періоду з подальшим поступовим зниженням активності.

Таблиця 4.3

Показники хемілюмінограми за 10 секунд хворих з хронічною ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	вид люмінісценції	Число спалахів за 10 секунд						
		До опер.	Після операції					
			Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-га доба	V-га доба
I – білірубін до 100 мкмоль/л (n = 4)	спонтанна	68,00± 0,47*	82,20± 0,25**	99,60± 1,19**	75,00± 0,47	61,80± 3,30	53,80± 0,57	47,20± 2,62
	ініційована	856,53± 55,25*	1161,0 2± 45,94*	1321,16± 49,28**	1241,98± 105,34**	977,51± 26,12**	695,84± 38,87**	611,03± 31,24**
II - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 3)	спонтанна	85,17± 0,54*	108,17 ±	133,83± 2,44**	101,00± 1,24**	88,83± 0,48**	71,33± 2,38**	56,17± 3,86**
	ініційована	1632,73± 87,34*	2199,43 ± 39,93**	2364,43± 6,56**	2293,30± 87,31**	2118,18± 68,72**	1581,96± 79,00**	892,54± 55,50**
III - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 3)	спонтанна	121,17± 2,10*	145,83± 2,30**	184,50± 3,49**	173,83± 8,15**	132,83± 1,76**	92,50±5,82* *	74,83± 5,69**
	ініційована	2110,51± 68,24*	2428,43 ± 37,57**	3114,67± 31,66	3040,40± 60,58**	2473,37± 49,93**	2033,04± 59,42**	1304,79± 55,22**
IV-білірубін >301 мкмоль/л (n = 2)	спонтанна	193,40± 3,20*	225,40 ±	246,40± 3,98**	244,80± 4,34**	173,80± 3,26**	108,00± 9,77**	99,00± 3,54**
	ініційована	11370,99± 34,81*	18955, 69±57,	24919,82 ±	23612,89 ±366,64*	12120,67± 101,32**	2531,85± 57,59**	2103,25± 60,30**
Контроль (n = 10)	спонтанна	25,80± 4,04	26,80± 4,08	19,50± 3,45	14,80± 5,21	13,10± 5,26	11,70± 3,60**	10,89± 2,95**
	ініційована	464,61± 25,46	606,91± 40,34	491,31± 36,30	423,91± 30,42	371,41± 29,72	362,51± 24,77**	309,81± 12,72**

Примітки:
 1. *- істотність різниці передопераційних і контрольних показників, $P < 0,05$;
 2. ** - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$.

В хворих з білірубінемією від 101 до 200 мкмоль/л (таб.4.3) через 3 години після ліквідації блоку позапечінкових ЖП показники активності СХЛ та ІХЛ зросли, достовірно перевищуючи доопераційні показники ($P < 0,05$). На 1-шу добу післяопераційного періоду рівень активності СХЛ та ІХЛ істотно перевищували доопераційні і попередні післяопераційні величини ($P < 0,05$). В послідуочі доби активність окисних процесів знижувалась, і до 5-ї післяопераційної доби

показники були не достовірно нижчими за доопераційні рівні ($P > 0,05$). У даній групі хворих відмічено пік окислювальних процесів на першу післяопераційну добу без нормалізації до п'ятого дня постдекомпресійного періоду.

В III групі хворих з хронічною ОЖ (таб.4.3) через 3 години після відновлення прохідності позапечінкових ЖП досліджувані показники зросли, достовірно перевищуючи доопераційні рівні ($P < 0,05$). Через 24 години після декомпресії активність вільнорадикального окислення при спонтанному дослідженні зросла, достовірно перевищуючи доопераційний і ранній післяопераційний рівень показників хемілюмінограми ($P < 0,05$). На 2-гу добу післяопераційного періоду відмічено зниження активності, проте дані показники істотно перевищували доопераційний і післяопераційний (на 3 годину) рівень ($P < 0,05$), та суттєво не відрізнялись від рівня попередньої доби ($P > 0,05$). На 3-тю добу післяопераційного періоду показники активності окислення були суттєво нижчими за післяопераційний рівень на першу і другу добу ($P < 0,05$). З 4-ї доби після операції активність процесів в крові інтенсивно знижувалась, достовірно відрізняючись від усіх попередніх до- і післяопераційних показників ($P < 0,05$). Отже, в даній групі хворих активність вільнорадикального окислення наростала до першої доби післяопераційного періоду, отримувалась до другої доби, а в подальшому знижувалась.

У хворих з білірубінемією понад 300 мкмоль/л (таб.4.3) провівши оперативне втручання і визначивши через 3 години показники активності встановлено їх достовірне зростання ($P < 0,05$). На 1-шу післяопераційну добу зростання показників продовжувалось, а їхня різниця була суттєво вищою в порівнянні з попередніми величинами ($P < 0,05$). В подальшу добу рівень активності незначно знизився. Через 3 доби післяопераційного періоду активність знизилась, суттєво відрізняючись від показників на 3, 24, 48 години післяопераційного періоду ($P < 0,05$), а на 4-ту добу достовірно відрізняючись і від доопераційного рівня ($P < 0,05$). Отже, окислювальні процеси у хворих на ОЖ зростали після декомпресії ЖП до першої доби післяопераційного періоду, а в

подальшому активність їх дії знижувалась. Рівень зростання активності та час відновлення залежали від рівня білірубінемії та тривалості жовтяничного періоду.

4.2 Показники хемілюмінесценції після медикаментозної корекції у хворих на обтураційну жовтяницю

Для з'ясування впливу корвітину на перебіг ендогенних вільнорадикальних процесів в печінці при ОЖ ми визначили СХЛ і ІХЛ в плазмі, що відображає протікання окислювальних процесів з участю радикалів і пероксирадикалів ліпідної природи, а також рівень антиоксидантної активності ліпідів. Середні абсолютні величини, які відображають активність цих процесів в групі хворих на гостру ОЖ, подано в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4

Інтенсивність хемілюмінограми після корекції у хворих на гостру ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	вид хемілюмінесценції	Число спалахів за 10 секунд						
		Перед операцією	Після операції					
			Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I – білірубін до 100 мкмоль/л (n = 10)	спонтанна	24,06± 3,35	29,11± 3,36	20,94± 1,14	16,06± 1,60*	13,00± 1,15*	12,06± 0,44*	9,67± 0,80*
	ініційована	481,45± 30,51	456,01± 27,32	412,32± 15,15	375,12± 23,39*	322,20± 22,07*	354,60± 24,26*	334,42± 22,23*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 7)	спонтанна	35,07± 5,63	41,33± 6,19	31,87± 1,27	29,13± 2,90	19,33± 1,42*	17,93± 3,16*	13,87± 1,98*
	ініційована	614,60± 25,32	667,49± 36,27	635,48± 45,74	442,65± 77,88	395,18± 34,41*	302,65± 15,42*	215,08± 22,39*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 6)	спонтанна	41,42± 5,09	59,00± 7,84	68,00± 10,92	34,67± 6,18	25,50± 3,67*	20,92± 2,65*	17,75± 3,05*
	ініційована	708,02± 26,53	824,25± 45,85	885,80± 87,05	671,19± 17,46	492,49± 34,92*	475,42± 36,28*	351,58± 26,58*
IV-білірубін >301 мкмоль/л (n = 6)	спонтанна	45,17± 7,97	68,00± 6,49	79,08± 14,11	41,25± 2,94	33,08± 1,74*	27,25± 1,94*	19,25± 1,77*
	ініційована	1039,40± 91,67	1192,6 3±43,2 4	1352,28± 106,50	817,58± 50,30	752,49± 16,43*	643,58± 54,60*	472,83± 35,16*
Контроль (n = 10)	спонтанна	25,80± 4,04	26,80± 4,08	19,50± 3,45	14,80± 5,21	13,10± 5,26	11,70± 3,60*	10,89± 2,95*
	ініційована	464,61± 25,46	606,91± 40,34	491,31± 36,30	423,91± 30,42	371,41± 29,72	362,51± 24,77*	309,81± 12,72*

Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$.

В I групі у хворих з гострою ОЖ (таб.4.4) через 3 години після виконаної декомпресії ЖП показники активності незначно зросли ($P > 0,05$), проте ця активація істотно не відрізнялась від величин норми ($P > 0,05$). В подальші дні післяопераційного періоду показники хемілюмінесценції поступово знижувались, а достовірну різницю з доопераційними та післяопераційними (на 3 і 24 години після операції) рівнями активності відмічено з 2-ї доби післяопераційного періоду ($P < 0,05$). При порівнянні з контрольною групою на 3 годину постдекомпресійного періоду СХЛ була на 12,12 % (4 спалахи) нижчою, а ІХЛ - на 12,2 % (83,07 спалахи). При подальшому порівнянні ця тенденція зберігалась і на 1-шу післяопераційну добу різниця склала 2 спалахи (55 %) при СХЛ і 179,222 (43,49 %) - при ІХЛ. Отже, активність окислювальних процесів є нижчою у хворих, які отримали корвітин. Слід відмітити, що післяопераційні досліджувані показники суттєво не відрізняються ($P > 0,05$) від нормального рівня, а тому реперфузійний синдром повністю корегується введенням запропонованого препарату.

В II групі (таб.4.4) активність СХЛ через 3 години після відновлення току жовчі неістотно зросла ($P > 0,05$), що на 43,9 % було нижчим за аналогічний показник з контрольної групи. При додаванні перикису водню активність світіння відрізнялась від рівня контрольної групи на 11,22 % (82,16 спалахи). На 1-шу післяопераційну добу показники окислювальних процесів знизились, суттєво не відрізняючись від попередніх рівнів ($P > 0,05$). А по відношенню до контрольної групи активність була нижчою на 23,5 % (8 спалахів) при СХЛ і 23,08 % (146,654) - при ІХЛ. В наступну добу післяопераційного періоду показники вільнорадикального окислення продовжували знижуватись, проте істотної різниці між до- і попередніми післяопераційними величинами не було ($P > 0,05$). А в порівнянні з групою, яка не отримувала запропонованого препарату, активність була нижчою на 44,44 % (12 спалахів) при спонтанному вимірі, та на 28,84 % (127,572 спалахи) при ІХЛ. З 3-ї постдекомпресійної доби показники

окислювальних процесів продовжували знижуватись, а різниця була достовірною в порівнянні з рівнями до- і через 3 та 24 години після операції ($P < 0,05$). Показники контрольної групи залишались вищими. Отже, застосування корвітину дозволило уникнути різкого підйому активності окислювальних процесів в ранній післяопераційний період, та зменшити активність окислювальних процесів печінки.

В III групі (таб.4.4) провівши оперативне втручання встановлено незначний ріст активності ($P > 0,05$) на 3-тю годину постдекомпресійного періоду, і в порівнянні з показниками контрольної групи різниця склала 14 (23,73 %) і 115,501 (14,01 %) спалахів. Подальший ріст активності окислювальних процесів на 1-шу післяопераційну добу достовірно не відрізнявся від попередніх рівнів ($P > 0,05$), та був нижчим за показники з контрольної групи на 33,82 % (23) при СХЛ і 25,77 % (228,193) при ІХЛ. На 2-гу післяопераційну добу показники хемілюмінесценції знизились, достовірно відрізняючись від показників на 3 і 24 години післяопераційного періоду ($P < 0,05$). В наступну добу подальше зниження активності склало достовірну різницю з доопераційним показником та ранніми (3, 24 години) післяопераційними показниками ($P < 0,05$), а достовірна різниця в контрольній групі встановилась на добу пізніше. В подальшому показники деструкції знижувались, а їхній рівень був нижчим за аналогічні показники з контрольної групи. Отже, застосування корвітину дозволило знизити активність окислювальних процесів на 3 і 24 години післяопераційного періоду. Більш активне зменшення світіння з 2-ї післяопераційної доби вказує на більш швидку нормалізацію про- і антиоксидантних процесів в печінці.

В групі з білірубінемією понад 300 мкмоль/л (таб.4.4) через 3 години після відновлення відтоку жовчі показники окислення неістотно зросли ($P > 0,05$), проте вони були нижчими за рівень групи, що не отримувала корегуючого препарату, на 19,12 % (13) при спонтанному вимірі, та на 10,63 % (126,729) при активації перикисом водню. На 1-шу післяопераційну добу активність окислювальних процесів продовжувала зростати, достовірно не відрізняючись від до- і раннього післяопераційного показників ($P > 0,05$). А активність світіння була нижчою в

порівнянні з контрольною групою на 24,05 % (19) при СХЛ, та 11,59 % (156,75) - при ІХЛ. В послідуочу добу після ліквідації холестазу показники активності почали знижуватись, достовірно відрізняючись від попередніх післяопераційних рівнів ($P < 0,05$), та на 15,55 % (7) і 34,40 % (281,273) відрізняючись від показників активності з контрольної групи. На 3-тю післяопераційну добу окислювальна активність продовжувала знижуватись, істотно відрізняючись від передопераційних і ранніх післяопераційних (3 і 24 години) показників ($P < 0,05$). В подальші доби показники активності продовжували знижуватись, а їхня інтенсивність була нижчою в порівнянні з світінням в контрольній групі. Отже, зростання показників активності окислювальних процесів в ранній післяопераційний період є недостовірним, що говорить за адекватну корекцію корвітином при гострій ОЖ в даній групі. А падіння активності з 2-ї доби після ліквідації холестазу вказує на швидшу нормалізацію процесів в печінці в порівнянні з групою, яка отримувала тільки традиційну терапію.

При тривалій ОЖ в I групі хворих після проведеної корекції через 3 години після виконаного оперативного втручання показники активності неістотно зросли ($P > 0,05$), а різниця з аналогічними рівнями з контрольної групи склала 8 спалахів (12,31 %) при спонтанному вимірі та 66,818 спалахів (9,65 %) - при ініційованому на користь пацієнтів, які отримали запропоновану терапію (таб. 4.5). Через 24 години після відновлення відтоку жовчі показники активності окислення продовжували зростати, відрізняючись від контрольної групи на 14,08 % (10 спалахів) при СХЛ та 29,54 % (219,27 спалахів) - при ІХЛ. В послідуочу добу процеси окислення уповільнились, про що свідчить зниження показників до 46 спалахів при СХЛ і 489,365 спалахів при ІХЛ, а по відношенню до показників активності з контрольної групи рівень був нижчим на 13,04 % (6 спалахів) при спонтанному вимірі, та 26,15 % (128 спалахів) - при додаванні перикису водню. На 3-тю посдекомпресійну добу рівень активності знизився, достовірно відрізняючись від до- і післяопераційних (через 3 та 24 години) показників ($P < 0,05$). В послідуочі доби показники активності продовжували знижуватись, а їхній рівень істотно не перевищував показників норми. Отже, в даній групі хворих

зростання показників активності окислювальних процесів є неістотним в порівнянні з групою, яка отримувала традиційну корегуючу терапію, що вказує на адекватну корекцію вільнорадикального окислення в ранній післяопераційний період. А істотніше зниження рівня показників з 2-ї післяопераційної доби дозволяє обумовити доцільність застосування даного препарату в хірургічній практиці.

Таблиця 4.5

Інтенсивність хемілюмінограми після корекції у хворих на тривалу ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	вид люмінесценції	Число спалахів за 10 секунд						
		До операції	Після операції					
			Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I – білірубін до 100 мкмоль/л (n = 8)	спонтанна	47,00±2,78	65,00±8,09	71,21±12,75	46,00±3,49	35,36±1,99*	28,43±1,87*	20,43±1,88*
	ініційована	678,99±9,89*	692,93±31,80	742,82±43,76	532,36±25,14	411,20±33,17*	295,78±25,4*1	231,92±20,86*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 7)	спонтанна	51,07±3,58	74,13±12,48	86,13±17,27	46,67±0,61	37,13±1,68*	25,40±2,98*	22,60±2,56*
	ініційована	740,50±45,99	972,57±113,44	1028,15±144,56	695,70±16,20	495,12±32,87*	426,18±32,72*	341,52±27,91*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 8)	спонтанна	65,00±1,25*	88,12±12,64	86,00±15,20	64,94±0,58	40,88±10,58*	34,29±1,60*	26,59±1,09*
	ініційована	1135,38±11,46	1218,14±46,38	1381,08±145,80	993,73±54,25	813,61±26,15*	583,05±27,77*	453,38±29,11*
IV-білірубін >301 мкмоль/л (n = 5)	спонтанна	94,10±4,05*	128,50±16,87	141,00±5,31*	89,90±6,99	45,30±3,30*	41,60±4,84*	31,10±2,71*
	ініційована	1735,01±30,59	1903,82±472,61	2131,01±77,63*	1684,71±138,78	1147,01±46,33*	805,81±58,11*	614,61±31,41
Контроль (n = 10)	спонтанна	25,80±4,04	26,80±4,08	19,50±3,45	14,80±5,21	13,10±5,26	11,70±3,60*	10,89±2,95*
	ініційована	464,61±25,46	606,91±40,34	491,31±36,30	423,91±30,42	371,41±29,72	362,51±24,77*	309,81±12,72*

Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$.

В II групі (таб.4.5) через 3 години після декомпресії ЖП рівень активності неістотно зріс ($P > 0,05$), а різниця між показниками з контрольної

групи склала 14 (18,92 %) спалахів при спонтанному визначенні, та 134,43 спалахи (14,73 %) при додаванні перикису водню. На 1-шу післяопераційну добу показники активності продовжували зростати, несуттєво відрізняючись від до- та попередніх післяопераційних рівнів ($P > 0,05$), а різниця з контрольною групою склала 9 спалахів (10,46 %) при СХЛ, та 86,032 спалахи (8,36 %) при ІХЛ. В наступуючу добу відмічено достовірне зниження активності ($P < 0,05$) в порівнянні з попереднім показником, а в порівнянні з контрольною групою активність в досліджуваній була нижчою на 7 спалахів (14,28 %) без додавання активатора, та 107,126 спалахів (15,39 %) з додаванням перикису водню. На 3-тю післяопераційну добу тенденція до зниження збереглась, достовірно відрізняючись від рівнів до- та через 3 та 24 години післяопераційних показників ($P > 0,05$). А в контрольній групі активність була вищою на 5,4 % (2 спалахи) при СХЛ, та 7,78 % (38,554 спалахи) при ІХЛ. При подальшому визначенні показники активності не перевищували нормальний рівень. Отже, застосування запропонованого препарату дозволило нам компенсувати прояви окислювального стресу в ранній післяопераційний період, та пришвидшити нормалізацію стану печінки після ліквідації холестазу в подальшому.

В III групі (таб.4.5) рівень активності через 3 години після відновлення прохідності ЖП неістотно зріс ($P < 0,05$), проте в контрольній групі ці показники були вищими на 18,18 % (16 спалахів) при СХЛ, та 20,35 % (247,916 спалахів) при ІХЛ. На 1-шу післяопераційну добу показники активності окислювальних процесів продовжували зростати, але різниця між доопераційним і попереднім післяопераційним показником була несуттєвою ($P < 0,05$). А в порівнянні з показниками з контрольної групи активність була нижчою при застосуванні корекції на 16,67 % (16 спалахів) при СХЛ, та 11,70 % (161,703 спалахи) при ІХЛ. В подальшому відмічено зниження активності вільнорадикального окислення і на 2-гу післяопераційну добу вона суттєво відрізнялась від попереднього постдекомпресійного показника ($P < 0,05$), а різниця з показниками з контрольної групи склала 11 спалахів (17,19 %) при СХЛ, та 249,912 спалахів (25,16 %) при ІХЛ на користь хворих, які отримували запропонований препарат. На 3-тю добу

після ліквідації холестазу рівень активності достовірно відрізнявся ($P < 0,05$) від доопераційних рівнів та ранніх післяопераційних (3 і 24 години). В наступні доби тенденція до зниження активності збереглась, а рівень показників був нижчим за аналогічні з контрольної групи. Отже, застосування корвітину дозволило знизити активність вільнорадикальних окислень в даній групі хворих. Неістотне зростання активності на 3-тю і 24-у годину післяопераційного періоду дозволяє скорегувати деструктивні прояви реперфузійного пошкодження.

В IV групі (таб.4.5) активність хемілюмінесценції через 3 години після ліквідації холестазу зросла, проте різниця між доопераційними рівнями не була суттєвою ($P < 0,05$), а в порівнянні з контрольною групою активність була нижчою на 13 спалахів (10,16 %) при спонтанному вимірюванні, та на 169,528 (8,9 %) при ініціації перикисом водню. На 1-шу післяопераційну добу рівень окислювальних процесів продовжував зростати, достовірно перевищуючи доопераційний рівень ($P < 0,05$), та на 16 спалахів (11,43 %) при СХЛ і на 237,348 спалахів (11,13 %) при ІХЛ був нижчим за показники з контрольної групи. В наступну добу після проведеного оперативного втручання відмічено істотне зниження активності окислювальних процесів ($P < 0,05$) в порівнянні з показниками попередньої доби, а різниця з показниками контрольної групи склала 11 спалахів (13,58 %) при СХЛ та 195,113 спалахи (11,58 %) при ІХЛ. На 3-тю добу після відновлення току жовчі показники активності продовжували знижуватись, що достовірно відрізнялось від рівнів до- та через 3 та 24 години після операції, а їхня величина була нижчою за аналогічні показники контрольної групи. В подальшому на 4-ту і 5-ту добу післяопераційного періоду активність продовжувала знижуватись швидше, ніж аналогічні показники з контрольної групи. Отже, застосування корегуючої терапії дозволило знизити зростання показників активності в ранній післяопераційний період, та пришвидшити зниження активності після 1-ї доби постдекомпресійного періоду.

Після виконаної корекції у хворих на хронічну ОЖ в I групі рівень показників хемілюмінесценції через 3 години після оперативного втручання зріс, істотно не відрізняючись від доопераційного рівня ($P > 0,05$), а в порівнянні з

показниками контрольної групи рівень був нижчим на 3 спалахи (3,79 %) при СХЛ, та 109,078 спалахів (10,36 %) при ІХЛ (таб. 4.6). На 1-шу добу після відновлення відтоку жовчі інтенсивність світіння зростає, достовірно перевищуючи доопераційні рівні ($P < 0,05$), та на 4,21 % (4 спалахи) при СХЛ, та 7,79 % (95,622 спалахи) при ІХЛ відрізнялась від аналогічних показників контрольної групи.

Таблиця 4.6

Інтенсивність хемілюмінограми після корекції у хворих хронічну ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	вид люмінісценції	Число спалахів за 10 секунд						
		Перед операцією	Після операції					
			Згод.	І-ша доба	ІІ-га доба	ІІІ-тя доба	ІV-та доба	V-та доба
І – білірубін до 100 мкмоль/л (n = 6)	спонтанна	68,00±0,47	79,40±6,77	95,70±5,79*	71,00±2,45	58,80±4,29	50,80±1,50*	44,00±2,81*
	ініційована	856,53±55,25	1052,02±	1226,66±17,77*	984,88±105,71	836,51±38,41	563,84±60,12*	592,03±30,49*
ІІ - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 3)	спонтанна	85,17±0,54*	103,17±13,50	128,83±4,61*	98,00±18,03	82,17±5,88	69,17±2,43*	51,67±4,26*
	ініційована	1632,73±87,34	2004,43±203,10	2215,10±64,25*	2182,46±59,84	1975,35±85,21	1476,96±50,29*	783,20±90,00*
ІІІ - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 3)	спонтанна	121,17±2,10	141,17±3,74*	182,00±3,11*	157,17±12,69*	97,00±13,43	80,17±8,80*	71,50±5,16*
	ініційована	2110,51±68,24	2303,43±29,43*	3052,50±19,22*	2392,06±189,31*	2049,37±2,11	1671,37±32,89*	1252,29±44,35*
ІV-білірубін >301 мкмоль/л (n = 3)	спонтанна	193,40±3,20*	219,8±7,19*	242,40±3,56*	211,20±4,32*	148,40±28,60	103,80±1,83*	94,00±6,32*
	ініційована	11370,99±34,81	17823,69±164,80*	23451,82±924,89*	19503,49±1634,46*	9953,99±1071,28	5317,85±206,08*	1618,85±280*
Контроль (n = 10)	спонтанна	25,80±4,04	26,80±4,08	19,50±3,45	14,80±5,21	13,10±5,26	11,70±3,60*	10,89±2,95*
	ініційована	464,61±25,46	606,91±40,34	491,31±36,30	423,91±30,42	371,41±29,72	362,51±24,77*	309,81±12,72*

Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$.

В наступну післяопераційну добу показники активності окислювальних процесів почали знижуватись, при цьому різниця була достовірно нижчою в порівнянні з попередніми післяопераційними рівнями ($P < 0,05$). А в порівнянні з

групою, яка не отримувала запропонованого препарату, активність була нижчою на 5,63 % (4 спалахи) при СХЛ та 6,78 % (78,881 спалахів) при ІХЛ. На 3-тю добу після ліквідації холестазу рівень активності істотно відрізнявся від післяопераційних показників на 3 і 24 години ($P < 0,05$), та був нижчим за рівень з контрольної групи. Подальше зниження показника активності в наступні доби обумовило достовірну різницю не тільки з ранніми післяопераційними показниками, але й з доопераційними. У порівнянні з абсолютними величинами контрольної групи показники були меншими при використанні запропонованої терапії. Аналізуючи рівень активності світіння в даній групі, відмічено істотне її зростання на 1-шу післяопераційну добу з подальшим поступовим зниженням. В порівнянні з аналогічними показниками з контрольної групи при застосуванні корвітину активність була нижчою, що дозволило зменшити негативний вплив постдекомпресійних проявів.

В II групі пацієнтів показник хемілюмінесценції через 3 години після налагодження відтоку жовчі неістотно зріс ($P > 0,05$), проте в порівнянні з контрольною групою показники були нижчими на 5 спалахів (4,85 %) при СХЛ та 194,778 спалахів (9,71 %) при ІХЛ. На 1-шу добу після ліквідації холестазу показники зросли, достовірно перевищуючи доопераційний рівень ($P < 0,05$), але в порівнянні з контрольною групою рівень був нижчим на 3,9 % (5 спалахів) при спонтанному визначенні та на 6,72 % (148,948 спалахів) при додаванні перикису водню. На 2-гу післяопераційну добу активність світіння почала знижуватись, проте аналогічні показники з контрольної групи були вищими на 3,06 % (3 спалахи) при СХЛ та 5,09 % (111,268 спалахи) при ІХЛ. На 4-ту післяопераційну добу активність знизилась, суттєво відрізняючись від рівнів до- та через 3 та 24 години після операції ($P < 0,05$). В послідуочу добу тенденція до зниження активності збереглась, а абсолютна величина була нижчою за показник з контрольної групи. Отже, після виконаного оперативного втручання активність світіння істотно зросла на 1-шу добу після ліквідації холестазу, з подальшим поступовим її зниженням. А в порівнянні з контрольною групою активність була нижчою при застосуванні корвітину. Ранній післяопераційний ріст на 3 години

після операції був неістотний. В той же час, достовірно нижчу різницю в порівнянні з доопераційним показником відмічено з 4-ї післяопераційної доби при застосуванні корвітину, що було на 24 години швидше, ніж при традиційній терапії.

В III групі хворих показники хемілюмінесценції через 3 години після відновлення відтоку жовчі істотно зросли, проте їхній рівень був нижчим за аналогічні показники з контрольної групи на 2,83 % (4 спалахи) при СХЛ та 5,45% (125,695 спалахів) при ІХЛ. На 1-шу добу після ліквідації холестаза зростання активності світіння продовжилось, достовірно відрізняючись від доопераційних і попередніх післяопераційних показників ($P < 0,05$), а показники з контрольної групи залишались вищими на 1,09 % (2 спалахи) при СХЛ та 2,02 % (61,708 спалахів) при ІХЛ. З 2-ї післяопераційної доби відмічено поступове зниження активності, проте їхня різниця істотно перевищувала доопераційний рівень ($P < 0,05$), а в порівнянні з показниками з контрольної групи різниця склала 16 спалахів (10,19 %), та 648,801 спалах (27,12 %). На 3-тю постдекомпресійну добу показники окислення знизились, достовірно відрізняючись від доопераційного і попередніх післяопераційних показників ($P < 0,05$). В подальшому тенденція до зниження активності збереглась, а рівень показників був нижчим за аналогічні показники з контрольної групи. Отже, застосування корвітину дозволило знизити активність вільнорадикальних окислень у хворих на хронічну ОЖ. А підсилення інтенсивності падіння показників після 1-ї післяопераційної доби дозволило нам рекомендувати цю методику для застосування в клініці.

В IV групі пацієнтів з білірубінемією понад 300 мкмоль/л середні показники хемілюмінесценції через 3 години після ліквідації холестаза істотно зросли ($P < 0,05$), проте активність в порівнянні з контрольною групою була меншою на 2,74 % (6 спалахів) при СХЛ, та 6,35 % (1132,48 спалахів) при ІХЛ (таб. 4.6). На 1-шу добу після відновлення прохідності ЖП рівень активності суттєво зріс ($P < 0,05$) в порівнянні з доопераційними і попередніми післяопераційними показниками, а аналогічні величини в контрольній групі були вищими на 1,65 % (4 спалахи), та

6,26 % (1468,498 спалахів). В наступну добу показники активності почали знижуватись, проте активність світіння достовірно перевищувала доопераційний стан ($P < 0,05$), та була нижчою за показники контрольної групи на 15,64 % (33 спалахи) при СХЛ, та 21,06 % (4109,233 спалахи) при ІХЛ. Подальше зниження активності окислювальних процесів в наступну післяопераційну добу зумовило достовірну різницю між рівнями до- та через 3, 24, 48 годин після операції ($P < 0,05$). Різниця з показниками контрольної групи становила 16,89 % (25 спалахів) без потенціювання, та 21,76 % (2166,482 спалахи) при додаванні перикису водню. На 4-ту і 5-ту післяопераційну добу показники активності продовжували знижуватись, а рівень їхньої активності не перевищував аналогічний з контрольної групи. Отже, застосування корвітину дозволило полегшити перебіг реперфузійного пошкодження печінки на 3-тю і 24 години післяопераційного періоду та прискорити зниження активності в наступні дні постдекомпресійного періоду.

Основні положення розділу висвітлено в публікації:

205. Смачило І.І. Процеси окислення при ішемічно-реперфузійному ушкодженні печінки у хворих на обтураційу жовтяницю // Вісник наукових досліджень. - 2007. – № 2. – С. 62-66.

РОЗДІЛ 5

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОЇ ДЕКОМПРЕСІЇ ЖОВЧНИХ ПРОТОК

5.1 Функціональний стан печінки при обтураційній жовтяниці

Для вивчення функціонального стану печінки при гострій ОЖ в групу дослідження увійшли 43 пацієнти, серед них було 29 жінок і 14 чоловіків. Усім хворим виконано оперативне втручання, основною метою якого була біліарна декомпресія. Для з'ясування глибини і ступеня ураження клітинних структур печінки нами визначено рівень білірубінемії, вміст амінотрансфераз, ЛФ і рівень маркера пошкодження гепатоцитів - L-FABP.

В першу групу хворих увійшли 8 пацієнтів з білірубінемією до 100 мкмоль/л. Середній показник білірубінемії становив $(67,09 \pm 5,59)$ мкмоль/л (таб. 5.1), що в 3 рази перевищувало показник норми ($P < 0,05$). Після ліквідації холестазу відмічено зниження показника загального білірубину. А починаючи з другої доби післяопераційного періоду цей показник достовірно знизився до рівня $(31,40 \pm 5,35)$ мкмоль/л, та в подальшому знижувався до нормальних величин.

В групу з показником білірубінемії від 101 до 200 мкмоль/л увійшли 12 хворих (таб. 5.1). Після декомпресії досліджувані показники неістотно змінились, а на 2-у добу білірубінемія знизилась на 22 мкмоль/л, що склало достовірну різницю між доопераційним показником. В подальшому відмічено поступове зниження його, проте на 5-ту добу він залишався вище нормальних значень.

У III групу увійшли 13 пацієнтів, у яких рівень білірубину не перевищував 300 мкмоль/л (таб. 5.1). На першу добу загальний білірубін в сироватці крові недостовірно зріс в порівнянні з доопераційною і ранньою післяопераційною величиною ($P > 0,05$). В подальшому до 5-ї доби цей показник знижувався. При чому починаючи з третьої доби різниця рівня білірубінемії була достовірною в порівнянні з доопераційним показником ($P < 0,05$).

Таблиця 5.1

Показники білірубину у хворих з гострою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст білірубину в сироватці крові, мкмоль/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	67,09± 5,59	64,07± 6,99	47,45± 8,71	31,40± 5,35*	22,82± 2,54*	19,26± 1,34*	17,15± 1,23*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	165,66± 7,36	168,81± 18,70	94,54± 37,38	72,66± 10,68*	58,03± 5,11*	54,22± 4,86*	35,10± 3,24*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	283,31± 11,62	287,56± 18,80	294,54± 25,19	185,11± 62,31	102,53± 19,14*	78,10± 17,36*	63,97± 10,42*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	396,23± 15,66	398,29± 35,76	412,04± 33,07	394,61± 49,82	235,03± 38,31*	165,60± 18,49*	93,97± 8,88*
Контроль (n=10)	17,13±0,53						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В IV групу увійшли 7 хворих з ОЖ (таб. 5.1). Через 24 години післяопераційного періоду рівень білірубінемії зріс, проте не склав достовірної різниці з доопераційним показником ($P > 0,05$). З 3-ї доби рівень білірубінемії достовірно різнився від доопераційної величини і показника першої доби післяопераційного періоду ($P < 0,05$).

Рівень АлАТ в I групі хворих після проведеного оперативного втручання суттєво не перевищував ($P < 0,05$) величину норми (таб. 5.2). Тому при гострій ОЖ

з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л не можливо достовірно судити про динаміку змін АлАТ.

Таблиця 5.2

Показники АлАТ у хворих з гострою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст АлАТ, ммоль/(год · л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,51±0,05	0,51±0,04	0,50±0,02	0,48±0,02	0,42±0,02	0,40±0,04	0,42±0,02
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	0,74±0,03	0,76±0,03	0,80±0,02	0,71±0,04	0,64±0,02 *	0,43±0,01*	0,39±0,02*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	0,97±0,03	0,99±0,01	1,08±0,06	0,93±0,04	0,81±0,04 *	0,65±0,03*	0,58±0,03*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	1,12±0,05	1,18±0,04	1,27±0,06	0,99±0,09	0,86±0,07 *	0,70±0,04*	0,62±0,04*
Контроль (n=10)	0,40±0,03						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В II досліджуваній групі пацієнтів середній показник АлАТ (таб. 5.2) починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду почав знижуватись, а з 3-ї доби статистично достовірно відрізнявся від доопераційного показника.

В III групі пацієнтів середній показник АлАТ неістотно збільшився (таб. 5.2) через 3 та 24 год години після ліквідації холестази ($P > 0,05$). Починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду вміст АлАТ почав знижуватись, а з 4-ї доби достовірно відрізнявся від аналогічного доопераційного показника ($P < 0,05$).

В IV групі хворих (таб. 5.2), через 24 години після операції вміст АлАТ збільшився, проте достовірної різниці з доопераційним показником не встановлено ($P > 0,05$). В подальші доби вміст ферменту знижувався, що

достовірно відрізнялось від аналогічного показника до і через 24 години після операції ($P < 0,05$).

Рівень АсАТ при гострій ОЖ з білірубінемією до 100 мкмоль/л (таб. 5.3) достовірно нормалізується на 3-тю добу післяопераційного періоду, а рівень зростання на 3-тю годину післяопераційного періоду є неістотним.

Таблиця 5.3

Показники АсАТ у хворих з гострою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст АсАТ, ммоль/(год · л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,68±0,04	0,71±0,06	0,65±0,03	0,54±0,07	0,51±0,05*	0,39±0,02*	0,40±0,02*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,18±0,06	1,18±0,10	1,19±0,06	1,02±0,08	0,87±0,05*	0,63±0,03*	0,45±0,03*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,58±0,05	1,59±0,09	1,65±0,12	1,47±0,04	1,06±0,03*	0,87±0,07*	0,74±0,03*
IV - білірубін >301 мкмоль/л	1,62±0,08	1,71±0,08	1,85±0,08	1,72±0,09	1,29±0,06*	0,96±0,10*	0,83±0,09*
Контроль (n=10)	0,50±0,05						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В II групі пацієнтів показник АсАТ (таб. 5.3) через 24 години незначно зріс ($P > 0,05$). В подальшому динаміка показника АсАТ суттєво не відрізнялась від першої групи, проте зниження його до норми відмічено на добу пізніше.

В III групі хворих середній показник АсАТ (таб. 5.3) через 24 години післяопераційного періоду неістотно зріс ($P > 0,05$). На 2-гу добу після ліквідованого холестазу рівень АсАТ знизився, а починаючи з 3-ї доби

післяопераційного періоду зафіксовано достовірну різницю між рівнем АсАТ і показником до і на першу добу після операції ($P < 0,05$).

В IV групі пацієнтів (таб. 5.3) до 1-ї доби рівень АсАТ зростав, проте достовірної різниці з доопераційною величиною не було ($P > 0,05$). Через 48 годин післяопераційного періоду рівень ферментемії поступово зменшувався, і з наступної доби рівень був достовірно нижчим в порівнянні з аналогічним показником до і через 24 години після операції ($P < 0,05$). Отже, аналізуючи рівень АсАТ, відмічено ріст показника на першу добу післяопераційного періоду при білірубінемії вище 200 мкмоль/л, проте ця різниця не є достовірною в порівнянні з доопераційним рівнем активності ферменту. При білірубінемії до 200 мкмоль/л нормалізація рівня АсАТ наступає до 5-ї доби післяопераційного періоду.

При визначенні ЛФ встановлено, що в I групі хворих з гострою ОЖ через 24 години після ліквідації холестазу рівень ЛФ зрівнявся з доопераційною величиною (таб. 5.4). В подальшому відмічено зниження рівня ЛФ крові і з 4-ї доби залишався в межах норми.

Таблиця 5.4

Показники ЛФ у хворих з гострою ОЖ залежно від тривалості
післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Концентрація ЛФ, мкмоль/(с.л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	2,32±0,05	2,34±0,02	2,32±0,09	2,03±0,07	1,85±0,12	1,82±0,11	1,73±0,05
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	2,75±0,08	2,77±0,11	2,91±0,10	2,82±0,08	2,01±0,07	1,86±0,09	1,68±0,09
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	3,94±0,10	4,18±0,33	4,27±0,29	4,05±0,14	3,54±0,12	2,38±0,05	2,05±0,11
IV - білірубін >301 мкмоль/л	4,81±0,39	4,87±0,74	4,95±0,06	4,16±0,14	3,76±0,29	2,98±0,07	2,7±0,14

Контроль (n=10)	1,78±0,08
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, P<0,05	

В II групі хворих середній показник ЛФ на 1-шу добу досягнув піку (таб. 5.4), проте при порівнянні з доопераційним показником достовірної різниці не встановлено ($P>0,05$). В подальшому відмічено зниження досліджуваного показника і з 3-ї доби він достовірно відрізнявся від аналогічного показника до і через 24 години після операції ($P<0,05$). Починаючи з 4-ї доби показник ЛФ опустився до норми.

В III групі хворих (таб. 5.4), на 1-шу післяопераційну добу прояви холестазу, за рівнем ЛФ, зросли, проте цей показник достовірно не відрізнявся від аналогічного до операції, і через 3 години після її виконання ($P>0,05$). З 2-ї доби післяопераційного періоду показник ЛФ повільно знижувався і з 3-ї доби відмічено достовірну різницю між доопераційним і післяопераційним показником через 24 години ($P<0,05$).

В IV групі пацієнтів середній показник ЛФ поступово зростав до 24 години післяопераційного періоду (таб. 5.4) ($P>0,05$). З пікової величини рівень ЛФ знижувався. Починаючи з 4-ї доби рівень ЛФ достовірно знизився в порівнянні з показником до операції і на першу післяопераційну добу ($P<0,05$). Аналізуючи динаміку показників рівня ЛФ, відмічено зростання його рівня на першу добу післяопераційного періоду, починаючи від рівня білірубінемії 100 мкмоль/л, з подальшим зниженням його до 5-ї доби. Проте величина цього зростання не була достовірною в порівнянні з доопераційним рівнем ЛФ, а достовірне зниження показника відмічено на 2-4 добу залежно від рівня загального білірубіну в крові хворих.

Для визначення нормальної величини маркера пошкодження гепатоцитів (L-FABP) ми відібрали 10 здорових волонтерів, в анамнезі у котрих не було захворювань печінки, і встановили середній показник норми на рівні (647,46±48,58) нг/л. При визначенні рівня L-FABP у I групі хворих (таб. 5.5) до 1-ї доби післяопераційного періоду відмічено неістотне наростання гепатоцитолізу ($P>0,05$). З 2-ї доби післяопераційного періоду відмічено зниження показника

гепатоцитолізу, що достовірно відрізнялось від аналогічного показника до і через 24 години після операції ($P < 0,05$). З наступної доби рівень маркера пошкодження печінки не перевищував показник норми.

В II групі пацієнтів рівень L-FABP (таб. 5.5) на 1-шу добу післяопераційного періоду суттєво зріс ($P < 0,05$). З наступної доби відмічено істотне зниження активності цитолізу в порівнянні з попереднім аналогічним показником, а в подальшому і з доопераційним показником ($P > 0,05$). На 5-ту добу післяопераційного періоду L-FABP не перевищував показник норми.

Таблиця 5.5

Показники L-FABP у хворих з гострою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Рівень маркера пошкодження гепатоцитів, нг/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л (n = 18)	1245,27±42,13	1295,31±34,01	1316,03±31,81	979,29±22,42	716,80±37,77*	412,72±16,56*	541,58±38,97*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 15)	1437,87±34,74	1528,13±34,34	1624,67±40,70*	1352,69±31,00	987,98±18,25*	714,42±35,76*	671,35±18,82*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 12)	2645,14±119,55	2961,50±50,54*	3282,50±85,84*	2439,91±188,26	1812,24±145,11*	1276,37±121,56*	1014,20±9,76*
IV - білірубін >301 мкмоль/л (n = 12)	4136,40±107,83	4537,52±88,76*	5238,69±125,31*	4364,85±43,55	3842,26±148,87	2158,54±52,26*	1517,54±20,36*
Контроль (n=10)	647,46±48,58						
Примітки: 1. *- істотність різниці передопераційних і контрольних показників, $P < 0,05$; 2. ** - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

Через 3 та 24 години після декомпресії ЖП у хворих з білірубінемією 201-300 мкмоль/л (таб. 5.5) показник цитолізу клітин печінки достовірно зріс ($P < 0,05$). Починаючи з 72 години післяопераційного періоду рівень маркера пошкодження печінки достовірно знизився в порівнянні з доопераційним і аналогічними показниками через 3 і 24 години ($P < 0,05$).

В IV групі пацієнтів динаміка показників L-FABP (таб. 5.5) схожа з активністю в попередній групі, проте рівень активності був вищим. А істотну різницю від доопераційного рівня ($P < 0,05$) відмічено з 4-ї доби. Отже, при гострій ОЖ відмічено достовірне зростання маркера пошкодження печінки через 3 і 24 години післяопераційного періоду в порівнянні з доопераційною величиною у хворих з рівнем білірубіну понад 200 мкмоль/л.

Для вивчення функціонального стану печінки при тривалій ОЖ в групу дослідження увійшли 52 пацієнти, 35 жінок і 17 чоловіків. В I групу хворих увійшли 12 пацієнтів з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л (таб. 5.6). Через 3 години після ліквідації холестазу відмічено незначне зростання показника загального білірубіну сироватки крові ($P > 0,05$). В подальшому рівень білірубінемії зменшувався.

В II групу увійшли 15 хворих. На 3-ю та 24 години післяопераційного періоду рівень білірубінемії не істотно зріс ($P > 0,05$) (таб. 5.6), а в подальшому поступово знижувався

В III групу увійшли 14 пацієнтів (таб. 5.6). На 1-шу добу загальний білірубін в сироватці крові зріс, проте ця різниця не була достовірною в порівнянні з доопераційною і ранньою післяопераційною величиною білірубіну ($P > 0,05$). З 2-ї доби післяопераційного періоду абсолютна величина білірубінемії знизилась, а з 3-ї доби істотно відрізнялась від усіх попередніх показників пігменту ($P < 0,05$).

В IV групу увійшли 10 хворих з ОЖ (таб. 5.6), динаміка показників білірубінемії у яких була схожа з попередньою групою. Отже, при тривалій ОЖ достовірного зростання рівня білірубінемії в післяопераційний період не виявлено в порівнянні з передопераційним показником. Хоча абсолютна

величина рівня білірубінемії зростала до першої післяопераційної доби, а показник росту був пропорційний величині білірубінемії на момент операції.

Таблиця 5.6

Показники білірубину у хворих з тривалою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст білірубину в сироватці крові, мкмоль/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	78,63± 5,24	79,07± 6,73	72,45± 10,34	39,29± 7,28*	32,82± 5,05*	24,21± 3,45*	18,90± 1,78*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	159,25± 7,28	162,82± 8,14	181,95± 10,17	131,79± 17,55*	93,32± 13,73*	78,19± 12,01*	52,65± 6,57*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	267,31± 8,04	269,96± 32,80	288,20± 19,64	210,29± 38,64	144,32± 3,19*	92,19± 4,50*	84,90± 5,51*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	487,70± 31,63	491,57± 33,87	512,45± 36,06	426,54± 31,71	313,36± 16,41*	194,57± 21,03*	108,75± 14,18*
Контроль (n=10)	17,13±0,53						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В IV групу увійшли 10 хворих з ОЖ (таб. 5.6) з динамікою показників білірубінемії, схожою з попередньою групою. Отже, при тривалій ОЖ достовірного зростання рівня білірубінемії в післяопераційний період не виявлено в порівнянні з передопераційним показником. Хоча абсолютна величина рівня білірубінемії зростала до першої післяопераційної доби, а показник росту був пропорційний величині білірубінемії на момент операції.

Рівень АлАТ в I групі хворих з тривалою ОЖ (таб. 5.7), через 3 і 24 години після проведеного оперативного втручання не суттєво зріс ($P > 0,05$). З 2-ї доби рівень АлАТ почав знижуватись, а з 4-ї достовірно відрізнявся від доопераційного та післяопераційного (до 24 години) ($P < 0,05$).

Показники АлАТ у хворих з тривалою ОЖ залежно від тривалості
післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст АлАТ, ммоль/(год · л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	1,05±0,04	1,1±0,04	1,18±0,09	0,95±0,06	0,92±0,09	0,61±0,04*	0,50±0,03*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,43±0,08	1,50±0,12	1,72±0,14	1,38±0,12	1,14±0,13	0,87±0,07*	0,73±0,03*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,89±0,11	1,92±0,08	2,15±0,09	1,90±0,09	1,01±0,03	0,95±0,07*	0,86±0,07*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	2,57±0,23	2,61±0,05	2,98±0,31	2,52±0,25	1,85±0,27	1,63±0,13*	0,97±0,05*
Контроль (n=10)	0,40±0,03						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В II групі середній показник АлАТ неістотно зростав до 1-ї доби постдекомпресійного періоду (таб. 5.7) ($P > 0,05$), а в подальшому знижувався. Починаючи з 4-ї доби зафіксовано достовірну різницю з доопераційною, та аналогічними величинами післяопераційного (на 3, 24, 48 години) періоду ($P < 0,05$).

В III групі (таб. 5.7) динаміка АлАТ схожа на попередню групу.

В IV групі середній показник АлАТ (таб. 5.7) через 3, 24 години післяопераційного періоду недостовірно зріс в порівнянні з доопераційним рівнем ($P > 0,05$), а з 4-го дня істотно був нижчим в порівнянні з аналогічними показниками до і через 3, 24 та 48 години після операції ($P < 0,05$).

Рівень АсАТ у I групі хворих з тривалою ОЖ (таб. 5.8) неістотно зростав до 1-ї доби, в порівнянні з доопераційним і раннім післяопераційним показниками ($P > 0,05$). При подальшому визначенні показник АсАТ знижувався і з 3-ї доби

післяопераційного періоду достовірно різнився від доопераційного та післяопераційного (на 3 та 24 години) вмісту АсАТ ($P < 0,05$).

Таблиця 5.8

Показники АсАТ у хворих з тривалою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст АсАТ, ммоль/(год · л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	1,14±0,05	1,14±0,04	1,23±0,11	0,91±0,11	0,86±0,09*	0,69±0,02*	0,54±0,06*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,58±0,04	1,60±0,08	1,62±0,12	1,49±0,09	1,16±0,14*	0,81±0,06*	0,78±0,04*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	2,03±0,09	2,12±0,11	2,18±0,09	1,93±0,10	1,21±0,25*	0,89±0,06*	0,84±0,08*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	2,49±0,18	2,75±0,13	3,11±0,16	2,42±0,32	1,86±0,06*	1,43±0,06*	0,92±0,08*
Контроль (n=10)	0,50±0,05						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В II групі пацієнтів (таб. 5.8) динаміка досліджуваного показника схожа з попередньою групою, однак до 5-ї післяопераційної доби показник АсАТ до норми не повернувся.

В III групі хворих середній показник АсАТ до 24 години післяопераційного періоду неістотно зростав. З 2-ї доби після ліквідованого холестазу рівень АсАТ знижувався, а починаючи з 3-ї доби післяопераційного періоду зафіксовано достовірну різницю між рівнем АсАТ, доопераційним і післяопераційними (на 3, 24 годину) показниками ($P < 0,05$).

В IV групі пацієнтів (таб. 5.8) динаміка показника АсАТ схожа з попередньою групою. Отже, аналізуючи рівень АсАТ при тривалій ОЖ,

відмічено ріст показника на першу добу післяопераційного періоду, проте ця різниця не є достовірною в порівнянні з доопераційним рівнем ферменту.

При дослідженні ЛФ встановлено, що у хворих I групи з тривалою ОЖ після 3-х та 24 годин з моменту ліквідації холестазу показник незначно зріс ($P>0,05$). В подальшому відмічено зниження рівня ЛФ крові (таб. 5.9), а з 3-ї доби післяопераційного періоду вміст ЛФ зменшився, достовірно відрізняючись від доопераційного і післяопераційних показників (через 3 та 24 години) ($P<0,05$).

В II групі середній показник ЛФ (таб. 5.9) на 1-шу добу досягнув піку, проте при порівнянні з доопераційним показником достовірної різниці не встановлено ($P>0,05$). З 3-ї доби рівень ЛФ знизився, достовірно відрізняючись від аналогічного показника до і через 3 та 24 години після операції ($P<0,05$).

Таблиця 5.9

Показники ЛФ у хворих з тривалою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M\pm m$)

Група хворих	Концентрація ЛФ, мкмоль/(с·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	2,66±0,08	2,68±0,12	2,83±0,20	2,23±0,43	2,04±0,09	1,89±0,04	1,75±0,13
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	3,14±0,09	3,18±0,12	3,52±0,13	3,15±0,13	2,57±0,14	2,21±0,18	1,84±0,06
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	4,86±0,10	4,91±0,06	4,99±0,20	4,38±0,29	3,52±0,13	3,17±0,13	2,64±0,14
IV-білірубін >301 мкмоль/л	5,24±0,22	5,35±0,67	5,47±0,27	4,89±0,38	4,16±0,21	3,79±0,16	2,84±0,24
Контроль (n=10)	1,78±0,08						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P<0,05$							

В III групі хворих (таб. 5.9) динаміка показника ЛФ схожа з попередньою групою.

В IV групі (таб. 5.9), як і в попередніх, піковий ріст ЛФ на 24 години був неістотним ($P>0,05$), а достовірно нижчий показник в порівнянні з доопераційною величиною зафіксовано з 4-ї доби післяопераційного періоду. Аналізуючи динаміку показників рівня ЛФ, відмічено його зростання на першу добу післяопераційного періоду. Проте, величина цього зростання не була достовірною в порівнянні з доопераційним рівнем ЛФ, а достовірне зниження показника відмічено на 2-4 добу залежно від рівня загального білірубину крові.

Провівши імуноферментний аналіз сироватки хворих на тривалу ОЖ з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л (таб. 5.10) встановлено достовірне зростання активності показника L-FABP на 3 і 24 години післяопераційного періоду. На 3-тю добу і в подальшому рівень L-FABP достовірно відрізнявся від аналогічних показників до і через 24 години після операції ($P<0,05$).

Таблиця 5.10

Показники L-FABP у хворих з тривалою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M\pm m$)

Група хворих	Рівень маркера пошкодження гепатоцитів, нг/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 (n = 14)	2182,82 ±23,79	2415,77 ±27,65	2618,22 ±69,68	2151,37± 129,86	1553,20± 41,62*	1358,20± 33,72*	804,87± 45,00*
II - білірубін 101-200 (n = 15)	3158,38 ±22,43	3606,22 ±68,61	3921,32 ±42,05	3258,36± 136,37	2845,85± 84,74*	2156,67± 16,54*	1482,23± 46,95*
III - білірубін 201-300 (n = 17)	4651,36 ±56,71	5511,27± 193,65*	6168,37± 18,60*	5472,50± 240,69*	4417,08± 229,96	3584,02± 84,77*	2296,46± 8,29*
IV-білірубін >301 (n = 10)	5241,01 ±31,13	6462,29 ±164,85 *	7268,78 ±224,87 *	6242,86± 223,28*	5563,78± 127,17*	3817,16± 202,59*	2736,76± 70,28*
Контроль (n=10)	647,46±48,58						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P<0,05$							

В II групі хворих середній показник L-FABP (таб. 5.10) до 1-ї доби післяопераційного періоду зростає, достовірно відрізняючись від доопераційного та попереднього післяопераційного показника ($P < 0,05$). В наступні дні відмічено зниження активності цитолізу, а з 3-ї доби зафіксовано достовірну різницю від доопераційного показника L-FABP ($P < 0,05$).

У III групі пацієнтів (таб. 5.10) відмічено істотне зростання рівня цитолізу до 24 години післяопераційного періоду. Рівень маркера пошкодження печінки через 72 години післяопераційного періоду достовірно знизився в порівнянні з попередніми постдекомпресійними показниками ($P < 0,05$). В подальші доби L-FABP суттєво знижувався в порівнянні з доопераційним і аналогічними показниками через 3 і 24 години післяопераційного періоду ($P < 0,05$).

В IV групі хворих середній показник L-FABP (таб. 5.10) через 3 та 24 години післяопераційного періоду істотно зріс ($P < 0,05$). З 2-ї доби післяопераційного періоду рівень L-FABP знижувався, на 4-5-ту доби істотно відрізняючись від доопераційного та ранніх післяопераційних рівнів ($P < 0,05$). Отже, при тривалій ОЖ рівень маркера пошкодження печінки достовірно зростає через 3 і 24 години післяопераційного періоду в порівнянні з доопераційною величиною. Пік росту маркера відмічено на першу післяопераційну добу, а достовірну різницю між доопераційною та післяопераційною величиною маркера залежно від рівня білірубину крові встановлено на 3-4 доби.

Для вивчення функціонального стану печінки при хронічній ОЖ в групу дослідження увійшли 31 пацієнт - 24 жінки і 7 чоловіків. 7 пацієнтів з білірубінемією до 100 мкмоль/л увійшли в I групу (таб. 5.11). Білірубінемія у них після операції знижувалась і з 3-ї доби показник достовірно різнився від доопераційного і післяопераційного (на 3 та 24 години) ($P < 0,05$).

В II групу увійшло 10 хворих з хронічною ОЖ. На 3-ю і 24 годину післяопераційного періоду (таб. 5.11) рівень білірубину не істотно зріс ($P > 0,05$) в порівнянні з доопераційною величиною. З 2-ї доби білірубінемія знижувалась.

В III групу увійшли 8 пацієнтів (таб. 5.11). До 1-ї доби загальний білірубін в крові неістотно зростає ($P > 0,05$). В подальшому з 4-ї доби рівень білірубінемії

знижувався і був достовірно нижчим в порівнянні з доопераційним та післяопераційними (на 3 і 24 години) показниками ($P < 0,05$).

Таблиця 5.11

Показники білірубину у хворих з хронічною ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст білірубину в сироватці крові, мкмоль/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	85,02± 9,57	88,20± 3,86	76,08± 9,03	69,41± 3,99	55,47± 4,52*	53,85± 4,99*	48,65± 2,22*
II – білірубін 101-200 мкмоль/л	147,87± 15,37	152,56± 12,08	160,11± 14,08	148,05± 18,64	96,28± 6,14*	87,97± 7,37*	76,22± 60,55*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	245,70± 19,69	251,81± 25,41	285,79± 26,85	187,86± 21,39	211,89± 32,08	171,85± 16,96*	154,72± 11,58*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	421,11± 21,99	425,79± 41,10	445,79± 37,81	384,99± 38,87	407,23± 45,32	294,35± 22,49*	205,22± 16,01*
Контроль (n=10)	17,13±0,53						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В IV групу увійшли 6 хворих на хронічну ОЖ. Через 3 та 24 години постдекомпресійного періоду встановлено (таб. 5.11) не достовірне зростання білірубінемії ($P > 0,05$) в порівнянні з доопераційним показником. На 4-5-ту добу його рівень був достовірно нижчим у порівнянні з аналогічним доопераційним показником і показником білірубину на 3 і 24 години післяопераційного періоду ($P < 0,05$). Отже, при хронічній ОЖ достовірного зростання білірубінемії на 3 і 24 години післяопераційного періоду в порівнянні з доопераційним показником не виявлено. Хоча абсолютна величина білірубину зростала до першої післяопераційної доби у хворих в другій, третій і четвертій групах. Абсолютна

величина білірубінемії після проведеної декомпресії жовчних шляхів поступово знижувалась у хворих з рівнем білірубину до 200 мкмоль/л, починаючи з першої післяопераційної доби. У хворих з білірубінемією понад 200 мкмоль/л відмічено зростання холестатичного показника на 1-шу і 3-тю доби післяопераційного періоду.

Середній рівень АлАТ в I групі хворих з хронічною ОЖ (таб. 5.12), через 3 та 24 години після проведеного оперативного втручання не суттєво зріс ($P>0,05$).

Таблиця 5.12

Показники АлАТ у хворих з хронічною ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M\pm m$)

Група хворих	Вміст АлАТ, ммоль/(год·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,73±0,10	0,91±0,10	1,07±0,03	1,02±0,02	0,89±0,08	0,87±0,02	0,65±0,02
II – білірубін 101-200 мкмоль/л	0,97±0,08	1,05±0,15	1,22±0,12	1,01±0,12	0,95±0,09	0,89±0,06	0,82±0,05
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,36±0,16	1,41±0,15	1,51±0,15	1,40±0,14	1,12±0,13	0,92±0,12	0,89±0,06*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	2,31±0,11	2,47±0,10	2,49±0,10	2,05±0,20	2,11±0,21	1,46±0,05*	1,07±0,13*
Контроль (n=10)	0,40±0,03						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P<0,05$							

З 2-ї доби рівень АлАТ почав знижуватись, а на 5-ту добу достовірно відрізнявся від післяопераційних показників на 3, 24, 48 годину ($P<0,05$), не суттєво відрізняючись від доопераційного рівня ($P>0,05$).

В II групі хворих (таб. 5.12) на 3-тю та 24 годину післяопераційного періоду відмічено тенденцію до неістотного зростання АлАТ ($P>0,05$). Починаючи з 2-ї доби післяопераційного періоду рівень АлАТ в крові почав

знижуватись і на 5-ту добу достовірно не відрізнявся від доопераційної величини ($P>0,05$), суттєво відрізняючись від рівня досліджуваного ферменту на 3 годину та 1-шу і 2-гу добу післяопераційного періоду ($P<0,05$).

В III групі пацієнтів (таб. 5.12) динаміка активності АЛАТ схожа з попередньою групою. Проте на 5-ту добу досліджуваний рівень достовірно відрізнявся від доопераційного показника ($P<0,05$).

В IV групі хворих (таб. 5.12) після неістотного зростання на 1-шу добу рівень АЛАТ почав знижуватись і на 4-ту добу істотно відрізнявся від доопераційного та попередніх післяопераційних показників ($P<0,05$).

При дослідженні рівня АсАТ відзначено, що у I групі хворих з хронічною ОЖ (таб. 5.13) на 3 та 24 годину післяопераційного періоду показники незначно зросли ($P>0,05$). При подальшому визначенні показник АсАТ знижувався і через 5 діб після операції рівень досліджуваного ферменту був достовірно нижчим від доопераційного стану ($P>0,05$).

Таблиця 5.13

Показники АсАТ в хворих з хронічною ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M\pm m$)

Група хворих	Вміст АсАТ, (ммоль/год·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,91±0,10	0,95±0,05	1,01±0,07	0,95±0,06	0,92±0,09	0,74±0,04	0,70±0,05*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,04±0,07	1,10±0,11	1,18±0,08	1,12±0,08	0,95±0,09	0,90±0,07	0,86±0,02*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,53±0,10	1,58±0,08	1,82±0,04	1,80±0,05	1,42±0,12	0,95±0,28	0,90±0,05*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	1,87±0,18	1,91±0,24	2,14±0,16	1,88±0,20	2,02±0,30	1,75±0,10	1,14±0,17*
Контроль (n=10)	0,50±0,05						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P<0,05$							

В II, III і IV групах хворих (таб. 5.13) динаміка АсАТ схожа з динамікою активності в I групі, проте із збільшенням рівня білірубінемії показники були вищими. Отже, аналізуючи рівень АсАТ при хронічній ОЖ, відмічено ріст показника на першу добу післяопераційного періоду, проте ця різниця не є достовірною в порівнянні з доопераційним рівнем ферменту. Зниження показника після першої післяопераційної доби відбувається поступово в I-III групах, а достовірну різницю між ними зафіксовано з 4-ї доби. У пацієнтів з білірубінемією понад 300 мкмоль/л достовірну різницю між показником до операції і після її виконання зафіксовано з 5-ї доби, а нерівномірний спад показника після першої післяопераційної доби пояснюється запальними явищами в тканині печінки при тривалому холестазі.

При визначенні ЛФ, у хворих I групи з хронічною ОЖ, середній її показник в крові (таб. 5.14) через 3 та 24 години післяопераційного періоду неістотно збільшився в порівнянні з доопераційною величиною ($P>0,05$). Надалі відмічено зниження рівня ЛФ крові і на 3-тю добу післяопераційного періоду та в подальшому, що достовірно відрізнялось від передопераційного і післяопераційних (через 3 та 24 години) показників ($P>0,05$). В II групі динаміка показників ЛФ (таб. 5.14) схожа з попередньою групою, проте достовірно нижчу різницю зафіксовано з 4-ї доби післяопераційного періоду ($P<0,05$).

В III групі хворих на хронічну ОЖ, досягши пікового рівня, вміст ЛФ повільно знижувався і з 3-ї післяопераційної доби константували достовірну різницю між доопераційним і післяопераційними (через 3 та 24 години) показниками ($P<0,05$).

В IV групі хворих з тривалим холестазом (таб.5.14) динаміка активності схожа з попередньою групою. Аналізуючи динаміку показників ЛФ, відмічено її збільшення на першу добу післяопераційного періоду. Проте, величина цього зростання не була достовірною в порівнянні з доопераційним рівнем ЛФ, а достовірне зниження показника відмічено на 3-4 добу залежно від рівня загального білірубину в крові хворих.

Показники ЛФ у хворих з хронічною ОЖ залежно від тривалості
післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Концентрація ЛФ, мкмоль/(с·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	3,57±0,11	3,54±0,18	3,65±0,15	3,43±0,21	3,06±0,04	2,77±0,15	1,95±0,02
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	3,86±0,15	3,88±0,30	4,09±0,58	3,74±0,30	3,85±0,16	3,04±0,29	2,11±0,04
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	6,85±0,16	6,88±0,20	6,96±0,19	5,73±0,58	4,04±0,29	3,74±0,64	3,21±0,58
IV-білірубін >301 мкмоль/л	8,05±0,32	8,11±0,60	9,32±0,80	7,87±1,00	5,89±0,40	4,42±0,50	3,95±0,60
Контроль (n=10)	1,78±0,08						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

При визначенні маркера пошкодження гепатоцитів у хворих на хронічну ОЖ з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л встановлено (таб. 5.15) що, до 1-ї доби післяопераційного періоду рівень L-FABP наростав і через 3 та 24 години після виконаного оперативного втручання суттєво відрізнявся від доопераційного та попереднього післяопераційного показника ($P < 0,05$). З 4-ї доби відмічено достовірне зниження показника гепатоцитолізу в порівнянні з доопераційною величиною ($P < 0,05$).

В II групі хворих з тривалістю ОЖ (таб.5.15) рівень L-FABP достовірно зростав на 3 і 24 години післяопераційного періоду ($P < 0,05$). А на 5-у добу рівень маркера істотно був нижчим від доопераційного і післяопераційних (через 3, 24 та 48 годин) показників.

В III групі хворих в ранній післяопераційний період відмічено достовірне зростання (таб. 5.15) показників L-FABP ($P < 0,05$). А на 5-ту добу відмічено суттєво нижчу різницю від доопераційного показника ($P < 0,05$).

Показники L-FABP у хворих з хронічною ОЖ залежно від тривалості
післяопераційного періоду (M±m)

Група хворих	Рівень маркера пошкодження гепатоцитів, нг/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л (n = 10)	3174,71± 29,10	3728,11±10 1,37*	4195,36±1 45,73*	3524,05 ± 33,39*	2915,11± 139,07	2735,61± 48,27*	2369,86± 20,39*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л (n = 6)	3786,54± 60,92	4592,40±1 73,17*	5125,55±6 3,69*	4852,26± 63,42*	4385,30± 115,02*	3687,29± 57,77	2968,71± 121,33*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л (n = 6)	6225,56±5 9,42	7887,19± 100,18*	8793,25± 57,64*	8410,25± 34,79*	7051,25± 121,15*	6328,07± 16,21	4363,37± 115,31*
IV-білірубін >301 мкмоль/л (n = 5)	8581,78±9 3,22	11874,45± 100,34*	13217,33± 200,11*	10845,38± 99,95*	8656,22± 599,89	8051,23± 1099,99	6654,17± 100,06*
Контроль (n=10)	647,46±48,58						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, P<0,05							

В IV групі (таб.5.15) динаміка маркера пошкодження печінки схожа з попередньою групою. Отже, при хронічній ОЖ рівень маркера пошкодження печінки зростає через 3 і 24 години післяопераційного періоду в порівнянні з передопераційною величиною. Пік росту маркера відмічено на першу післяопераційну добу, істотно перевищуючи передопераційний рівень, а подальше зниження активності цитолізу в післяопераційний період відбувалось повільніше в порівнянні з менш тривалою ОЖ.

5.2 Функціональні зміни в печінці після корекції реперфузійного синдрому та хірургічної декомпресії жовчних проток

Для вивчення функціонального стану печінки при гострій ОЖ в групу хворих, у яких, окрім базового лікування, використовували корвітин, увійшли 29 пацієнтів. Обстеження проводились в такому ж об'ємі, як і пацієнтам, котрі не

отримували корегуючу терапію. В першу групу хворих увійшли 10 пацієнтів з білірубінемією до 100 мкмоль/л, в II групу з білірубінемією від 101 до 200 мкмоль/л увійшло 7 пацієнтів, третю групу склали 6 хворих з рівнем загального білірубіну від 201 до 300 мкмоль/л, в четвертій групі було 6 хворих з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л.

Середній показник білірубінемії в I групі хворих залишався на попередньому рівні (таб. 5.16), що в 3 рази перевищувало показник норми ($P < 0,05$). Через 3 години після ліквідації холестазу відмічено суттєвіше зниження показника загального білірубіну в порівнянні з контрольною групою – на 17,95 %. Через 24 години після виконаного оперативного втручання рівень білірубіну достовірно знизився в порівнянні з доопераційною величиною ($P < 0,05$), що на 9,78 мкмоль/л було нижчим за аналогічний показник в контрольній групі. Починаючи з 3-ї доби показник білірубіну знизився до загальноприйнятої норми. Отже, при порівнянні динаміки рівня білірубіну крові в основній і контрольних групах, відмічено інтенсивніше зниження показника білірубіну та нормалізація його починаючи з третьої доби післяопераційного періоду, у хворих, котрим вводився корвітин.

В II групі рівень білірубінемії на 3 годину післяопераційного періоду (таб. 5.16) на 13,01 % був нижчим в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи. На 2-гу добу післяопераційного періоду показник білірубіну знизився, складаючи достовірно нижчу різницю в порівнянні з до- і післяопераційним (на 3 годину) показником ($P < 0,05$), а в порівнянні з показником з контрольної групи різниця склала 9,41 %. В подальші доби показник білірубіну продовжував знижуватись і до 5-ї доби після операції періоду не перевищував нормальний рівень, чого не було відмічено в контрольній групі.

В III групі через 3 та 24 години після відновлення прохідності в позапечінкових ЖП показник білірубіну несуттєво знизився ($P > 0,05$), в той час як в контрольній групі відмічено зростання аналогічного показника (таб. 5.16). На 2-гу добу післяопераційного періоду зареєстровано достовірно нижчий рівень білірубіну крові в порівнянні з доопераційною його величиною ($P < 0,05$), а різниця

між аналогічним показником з контрольної групи склала 13 %. В подальшому тенденція до зниження білірубину не змінилась. При порівнянні величин білірубину на 5-ту післяопераційну добу в основній і контрольних групах зафіксовано різницю – 12,38 % на користь пацієнтів, котрі отримували запропонований нами препарат. Відмічено також відсутність росту рівня білірубину в ранній післяопераційний період в пацієнтів з основної групи.

Таблиця 5.16

Показники білірубину у хворих з гострою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст білірубину в сироватці крові, мкмоль/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	67,09± 5,59	52,13± 6,55	38,71± 15,97*	26,45± 3,19*	20,68± 2,04*	15,39± 10,97*	15,15± 0,94*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	165,66± 7,36	147,26± 20,60	81,11± 27,96*	57,08± 10,16*	40,31± 3,29*	26,42± 2,70*	19,85± 2,37*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	283,31± 11,62	278,77± 18,28	201,68± 42,85	147,99± 30,23*	81,37± 1,29*	45,54± 4,27*	28,91± 3,88*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	396,23± 15,66	391,85± 18,57	378,52± 46,80	293,48± 30,37*	185,37± 17,11*	121,20± 5,61*	42,87± 7,5*
Контроль (n=10)	17,13±0,53						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

Провівши декомпресію ЖП в IV групі хворих (таб. 5.16) відмічено зниження показника білірубину на 1-шу добу післяопераційного періоду, проте достовірної різниці між рівнями при попередньому визначенні не встановлено ($P > 0,05$). На 2-гу добу післяопераційного періоду вміст білірубину знизився, склавши достовірну різницю з перед- і післяопераційними (через 3 години) показниками ($P < 0,05$), а різниця з показником з контрольної групи склала 25,52%. На 4-ту добу після проведеного оперативного втручання різниця з

показником контрольної групи склала 11,20 %, а на 5-ту добу - 12,89 %. Отже, у пацієнтів, котрі отримували корвітин, достовірне зниження білірубінемії відмічено з другої післяопераційної доби, її росту (який спостерігали в контрольній групі) на 3 і 24 години постдекомпресійного періоду не відмічено. При застосуванні корвітину зафіксовано більш активне зниження білірубінемії в порівнянні з контрольною групою.

У пацієнтів з I групи (таб. 5.17) відмічено, що на 1-шу післяопераційну добу рівень АлАТ істотніше знизився в порівнянні з аналогічним рівнем контрольної групи. На наступну добу активність АлАТ знизилась, суттєво відрізняючись від доопераційного показника ($P < 0,05$). З 3-ї до 5-ї доби післяопераційного періоду рівень досліджуваної трансамінази не перевищував нормальний рівень. Аналізуючи активність АлАТ в даній групі, слід відмітити швидшу нормалізацію досліджуваного показника в порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 5.17

Показники АлАТ у хворих з гострою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст АлАТ, ммоль/(год·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,51±0,02	0,49±0,04	0,47±0,03	0,44±0,01*	0,40±0,02*	0,40±0,03*	0,37±0,01*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	0,74±0,02	0,73±0,05	0,69±0,03	0,63±0,04*	0,57±0,02*	0,40±0,02*	0,39±0,02*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	0,97±0,03	0,94±0,04	1,01±0,04	0,85±0,04*	0,73±0,02*	0,55±0,04*	0,45±0,05*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	1,12±0,05	1,13±0,03	1,09±0,07	0,91±0,07*	0,78±0,05*	0,62±0,04*	0,51±0,05*
Контроль (n=10)	0,40±0,03						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В групі з білірубінемією 101-200 мкмоль/л (таб. 5.17) через 48 години після оперативного втручання активність АлАТ достовірно знизилась в порівнянні з доопераційним рівнем. З 4-ї доби післяопераційного періоду показник АлАТ знизився до норми, що на одну добу було швидшим в порівнянні з показниками контрольної групи.

В III групі на 2-гу добу післяопераційного періоду рівень досліджуваного показника істотно знизився в порівнянні з доопераційним і післяопераційним (через 24 години) рівнями ($P < 0,05$). З 3-ї доби активність АлАТ на 8,25 % відрізнялась від аналогічного показника контрольної групи. В подальшу добу різниця з аналогічним показником контрольної групи зросла на 10,31 %. На 5-ту добу рівень АлАТ істотно відрізнявся від аналогічного показника з контрольної групи ($P < 0,05$). Отже, не дивлячись на неістотне зростання активності АлАТ на першу післяопераційну добу в порівнянні з доопераційним показником, її рівень знижувався швидше, досягнувши істотної різниці уже на другу післяопераційну добу в порівнянні з контрольною групою. А на п'яту післяопераційну добу різниця між показниками основної і контрольної групи була достовірно нижчою.

В IV групі (таб. 5.17) на 2-гу добу післяопераційного періоду активність трансамінази істотно відрізнялась від доопераційного та аналогічного показника через 3 години післяопераційного періоду ($P < 0,05$). В той же час, в контрольній групі рівень досліджуваного ферменту на цей час не досягнув істотної різниці в порівнянні з доопераційною величиною. На 4-ту добу активність трансамінази була на 7,14 % нижчою від аналогічного показника контрольної групи. В подальшу добу рівень АлАТ знизився, а різниця з показниками контрольної групи зросла до 9,83 %. Отже, при включенні до комплексної терапії корвітину, відмічено неінтенсивний ріст активності АлАТ на 3 годину післяопераційного періоду з подальшим зниженням показника в наступні дні і достовірною різницею між основною і контрольною групами.

Для з'ясування активності АсАТ у хворих, котрі отримували корегуючу терапію проведено розподіл за рівнем білірубінемії по попередній схемі. В I групі (таб. 5.18) через 1 добу післяопераційного періоду показник

амінотрансферази знизився, неістотно відрізняючись від попередніх показників ($P>0,05$). А по відношенню до аналогічного показника з контрольної групи різниця склала 10,29 %. На 2-гу добу після відновлення прохідності позапечінкових жовчних ходів показник АсАТ зрівнявся з нормальним показником, суттєво відрізняючись від доопераційного рівня ($P<0,05$). Отже, в I основній групі відмічено поступове зниження рівня АсАТ після проведеного оперативного втручання з поверненням до норми на другу добу. При порівнянні з контрольною групою повернення АсАТ до норми відбулося на одну добу раніше.

Таблиця 5.18

Показники АсАТ у хворих з гострою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M\pm m$)

Група хворих	Вміст АсАТ, ммоль/(год·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,68±0,04	0,64±0,07	0,58±0,03	0,51±0,04*	0,45±0,03*	0,42±0,02*	0,43±0,02*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,18±0,06	1,14±0,10	1,05±0,05	0,82±0,06*	0,67±0,06*	0,51±0,03*	0,44±0,02*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,58±0,05	1,55±0,09	1,59±0,12	1,21±0,07*	0,88±0,06*	0,65±0,06*	0,52±0,05*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	1,62±0,08	1,67±0,07	1,78±0,06	1,54±0,06	0,95±0,09*	0,74±0,08*	0,69±0,04*
Контроль (n=10)	0,50±0,05						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P<0,05$							

В II групі (таб. 5.18) через 3 доби післяопераційного періоду рівень АсАТ відрізнявся від аналогічного показника з контрольної групи на 16,95 %. На 4-ту добу і в подальшому після відновлення прохідності позапечінкових ЖП показник

АсАТ відповідав нормальному рівню. Аналізуючи активність АсАТ, відмічено його поступове зниження в післяопераційному періоді, з достовірною різницею уже на другу добу, тоді як в контрольній групі ця різниця встановилась на добу пізніше. Крім того, рівень амінотрансферази знизився до норми на 24 години швидше в групі з використанням корвітину.

В III групі хворих (таб. 5.18) через 3 доби показник АсАТ на 11,39 % був нижчим в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи. В подальшому досліджуваний фермент продовжував знижуватись. Таким чином, у хворих з білірубінемією від 201 до 300 мкмоль/л, котрі отримували корегуючу терапію, до п'ятої післяопераційної доби рівень АсАТ знизився до нормального рівня, чого не спостерігалось в контрольній групі. В той же час, достовірну різницю між доопераційним і післяопераційними показниками відмічено з другої доби постдекомпресійного періоду, тоді як в контрольній групі ця різниця зафіксована на третю добу після ліквідації холестазу.

В групі з білірубінемією понад 300 мкмоль/л (таб. 5.18) на 2-гу добу після відновлення прохідності позапечінкових ЖП показник АсАТ на 11,11 % був нижчим в порівнянні з аналогічним показником з контрольної групи. На 3-тю добу після ліквідації холестазу різниця між доопераційним і усіма попередніми післяопераційними показниками була достовірно нижчою ($P < 0,05$). Через 4 доби після операції різниця з показником контрольної групи склала 13,58 ммоль/(год·л), що було достовірно нижчим ($P < 0,05$). Отже, в даній групі після виконаного оперативного втручання активність АсАТ була нижчою в порівнянні з динамікою активності з контрольної групи.

Для визначення ЛФ після корекції використаний той же принцип поділу за рівнем білірубінемії. В I групі хворих (таб. 5.19) на 2-гу добу рівень ЛФ зменшився, становлячи верхню межу норми, а різниця між показниками до- та через 3 та 24 години післяопераційного періоду була достовірно нижчою ($P < 0,05$). На 3-тю добу рівень ЛФ на 1,87 % був нижчим в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи. В подальшому показник ЛФ не перевищував нормального рівня. Отже, в даній групі після проведеного

оперативного втручання рівень ЛФ поступово знижувався, а на другу добу повернувся до норми.

Таблиця 5.19

Показники ЛФ у хворих з гострою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Концентрація ЛФ, мкмоль/(с·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	2,32±0,05	2,31±0,07	2,18±0,09	1,92±0,05	1,76±0,09	1,71±0,08	1,56±0,06
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	2,75±0,08	2,72±0,12	2,74±0,19	2,53±0,16	1,96±0,07	1,73±0,12	1,62±0,10
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	3,94±0,10	3,98±0,03	4,08±0,07	3,75±0,07	3,14±0,24	2,05±0,11	1,93±0,09
IV-білірубін >301 мкмоль/л	4,81±0,39	4,83±0,36	4,88±0,08	3,86±0,09	3,49±0,21	2,67±0,22	2,43±0,12
Контроль (n=10)	1,78±0,08						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В II групі (таб. 5.19) рівень ЛФ на 2-гу післяопераційну добу в порівнянні з аналогічним показником з контрольної групи був нижчим на 10,54 %. Через 3 доби після ліквідації холестазу рівень ЛФ знизився, достовірно відрізняючись від величини до- і через 3, 24, 48 годин після операції ($P < 0,05$). А при порівнянні з показником норми, істотної різниці не виявлено ($P > 0,05$). На 4-ту і 5-ту післяопераційні доби показники рівня досліджуваного ферменту не перевищували норму, а в порівнянні з показниками контрольної групи, у групі з використанням корвітину активність ЛФ була нижчою.

В III групі (таб. 5.19) через 24 години постдекомпресійного періоду активність ЛФ зростала, проте достовірної різниці між доопераційним і попереднім післяопераційним показниками не було ($P > 0,05$), а різниця з

показником контрольної групи становила 4,85 %. На 2-гу добу післяопераційного періоду активність ЛФ знизилась, становлячи істотну різницю між післяопераційними показниками на 3 і 24 години ($P < 0,05$). В послідуочу добу різниця між аналогічним показником з контрольної групи склала 10,16 %. На 4-ту добу цей же показник був зафіксований на рівні 8,37 %. Через 5 діб постдекомпресійного періоду рівень досліджуваного ферменту наблизився до нормального рівня. Отже, в пацієнтів з рівнем білірубінемії від 201 до 300 мкмоль/л відмічено недостовірне зростання активності ЛФ на 3 і 24 години післяопераційного періоду з подальшим зниженням активності до п'ятої доби постдекомпресійного періоду. А в порівнянні з контрольною групою, під час піку у пацієнтів, котрі отримували корегуючу терапію, рівень активності був нижчим, а його зниження відбувалось швидше.

В групі з білірубінемією понад 300 мкмоль/л на 2-гу післяопераційну добу різниця з аналогічним показником контрольної групи склала 6,24 %. В послідуочу добу різниця з контрольною групою склала 5,61 %. В подальшому показники ЛФ продовжували знижуватись. Отже, в даній групі відмічено недостовірне зростання активності ЛФ через 3 та 24 години постдекомпресійного періоду, проте, в порівнянні з контрольною групою, фосфатазна активність була нижчою в пацієнтів, котрі отримували корегуючу терапію, а достовірне зниження рівня досліджуваного ферменту відмічено уже на другу добу після ліквідації холестазу.

Для відображення результатів імуноферментного аналізу у пацієнтів з гострою ОЖ, їх було розподілено на чотири групи за рівнем білірубінемії. В I групі хворих (таб. 5.20) через 3 години після відновлення прохідності позапечінкових ЖП активність протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, на 9,69 % було нижчим за показник контрольної групи ($P < 0,05$). Після 24 годин постдекомпресійного періоду досліджуваний показник був нижчим за рівень маркера з контрольної групи на 9,02 % ($P < 0,05$). На 2-гу добу післяопераційного періоду рівень L-FABP знизився, достовірно відрізняючись від доопераційного і попередніх післяопераційних величин ($P < 0,05$), та неістотно відрізнявся від нормального рівня ($P > 0,05$).

Таблиця 5.20

Показники L-FABP у хворих з гострою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Рівень маркера пошкодження гепатоцитів, нг/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	1245,27±42,13	1174,68±48,86	1203,76±52,09	721,38±58,12*	593,84±20,26*	524,29±34,21*	467,14±26,44*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1437,87±34,84	1384,11±54,67	1402,32±31,00	1069,75±41,45*	748,16±49,44*	622,24±37,84*	608,27±32,21*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	2645,14±119,55	2465,84±66,46	2754,17±188,35	1924,49±50,01*	1115,57±34,48*	965,20±53,25*	781,10±30,75*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	4136,40±107,83	4125,19±273,41	4765,02±257,37	3887,52±379,56	2827,93±137,42*	1935,87±80,27*	1187,54±57,57*
Контроль (n=10)	647,46±48,58						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В подальші доби показник не перевищував нормального рівня L-FABP. Отже, при корекції в післяопераційному періоді відмічено поступове суттєве зниження рівня L-FABP, тоді як в контрольній групі досліджуваний показник зростав до першої післяопераційної доби.

В II групі через 3 години після проведеного оперативного втручання (таб. 5.20) рівень досліджуваного протеїну в порівнянні з аналогічним рівнем з контрольної групи знизився на 10,01 % ($P < 0,05$) на користь пацієнтів, котрі отримували корвітин. На 1-шу добу післяопераційного періоду ця різниця становила 15,47 % ($P < 0,05$). В наступну добу рівень протеїну, зв'язаного жирними кислотами печінки, знизився, складаючи достовірну різницю з показниками до- і через 24 години після операції ($P < 0,05$), а в порівнянні з величиною показника контрольної групи він був меншим на 19,68 % ($P < 0,05$). На 3-тю добу після ліквідації холестазу рівень протеїну неістотно відрізнявся від нормальної величини ($P > 0,05$). А в порівнянні з показником з контрольної групи

рівень був на 16,68 % меншим. З 4-ї післяопераційної доби показники L-FABP не перевищували нормальної величини. Аналізуючи показники протеїну, зв'язаного жирними кислотами печінки, у цій групі відмічено недостовірне їх зниження в ранній післяопераційний період з подальшим поверненням до доопераційного рівня на 1-шу добу, та істотне падіння активності в подальші доби з нормалізацією на четверту післяопераційну добу. В порівнянні з активністю контрольної групи, не відмічено достовірного зростання на першу післяопераційну добу, а досягнення нормальної активності відбулось на добу раніше. Відповідно й самі показники гепатоцитолізу при корекції є істотно нижчими від аналогічних рівнів з групи, котра отримувала традиційну терапію.

В III групі (таб. 5.20) через 3 години після ліквідації холестазу показник активності на 18,74 % відрізнявся від показника з контрольної групи ($P < 0,05$). На 1-шу добу післяопераційного періоду різниця з показником контрольної групи зростає до 19,97 % і була достовірною ($P < 0,05$). В наступну добу після відновлення прохідності позапечінкових жовчних ходів показник протеїну, зв'язаного жирними кислотами печінки, знизився, достовірно відрізняючись від рівня до і на 3 та 24 години після операції ($P < 0,05$), а різниця з показником контрольної групи склала 57,29 % ($P < 0,05$). Отже, в даній групі відмічено неістотне зниження рівня L-FABP через 3 години після відновлення прохідності позапечінкових ЖП та несуттєве зростання через 24 години після декомпресії жовчних ходів, з подальшим його активним зниженням впродовж усього періоду обстеження. Таким чином, після декомпресії ЖП в корегованих хворих цитолітична активність неістотно зростає, а при порівнянні їх рівнів активності з контрольною групою пацієнтів встановлено істотно нижчі показники гепатоцитолізу при застосуванні корвітину.

Через 3 години після відновлення прохідності ЖП в групі з білірубінемією понад 300 мкмоль/л середній рівень L-FABP (таб. 5.20) незначно змінився ($P > 0,05$) і на 9,97 % був нижчим за аналогічний показник контрольної групи ($P < 0,05$). На 1-шу післяопераційну добу активність L-FABP в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи була нижчою на 11,46 % ($P < 0,05$). В

наступну добу їхня різниця склала 11,54 %. На 3-тю післяопераційну добу рівень L-FABP знизився, достовірно відрізняючись від аналогічного показника до- і через 3, 24, 48 годин після операції ($P < 0,05$), а різниця з показником контрольної групи становила 14,52 % ($P < 0,05$). На 4-у добу різниця з показником з контрольної групи становила 5,38 %. При аналізі динаміки цитолітичної активності в досліджуваній групі, відмічено достовірне зростання рівня L-FABP в першу післяопераційну добу, а в контрольній групі констатовано значно вищу активність із достовірним зростанням показників на 3 та 24 години післяопераційного періоду. З другої постдекомпресійної доби показники активності цитолізу в обох групах знижувались, проте в пацієнтів, котрі отримували корвітин, ця активність була нижчою.

Для вивчення функціонального стану печінки при тривалій ОЖ в групу хворих, у котрих, окрім базового лікування використовували корвітин, увійшло 28 пацієнтів. В першу групу хворих увійшли 8 пацієнтів з білірубінемією до 100 мкмоль/л, в другу групу з білірубінемією від 101 до 200 мкмоль/л увійшло 7 пацієнтів, третю групу склали 8 хворих з рівнем загального білірубіну від 201 до 300 мкмоль/л, а в четвертій групі було 5 хворих з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л.

В I групі (таб. 5.21) через 3 години після відновлення прохідності позапечінкових ЖП показник білірубінемії не істотно знизився ($P > 0,05$), а різниця з аналогічним показником контрольної групи становила 6,04 %. На 1-шу добу різниця з рівнем контрольної групи становила 25,43 %. На 3-тю добу після ліквідації холестазу різниця з показником контрольної групи склала 7,33 %. При подальшому визначенні білірубінемії крові відмічено її зниження до нормальної величини на 5-ту післяопераційну добу, чого не було у пацієнтів, котрі не отримували корегуючу терапію. А при порівнянні ранніх післяопераційних показників з доопераційними відмічено поступове зниження білірубіну на 3 та 24 години постдекомпресійного періоду у хворих, котрі отримували корвітин, тоді як у групі без його застосування показник білірубінемії зріс на 3 післяопераційну годину.

Таблиця 5.21

Показники білірубину у хворих з тривалою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст білірубину в сироватці крові, мкмоль/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	78,63± 5,24	74,32± 6,55	62,45± 10,39	34,29± 4,03*	27,06± 3,18*	22,96± 2,81*	17,69± 1,71*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	159,25± 7,28	152,31± 6,25	146,18± 17,30	121,92± 5,60*	76,19± 5,52*	54,79± 8,21*	31,71± 5,09*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	267,31± 8,04	269,57± 23,54	271,95± 22,13	187,66± 3,10*	105,45± 4,68*	71,94± 8,23*	63,65± 2,75*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	487,70± 31,63	485,80± 25,00	489,53± 0,15	376,96± 28,50	281,16± 9,65*	122,60± 5,83*	85,99± 5,25*
Контроль (n=10)	17,13±0,53						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В II групі (таб. 5.21), на 1-шу післяопераційну добу різниця з показником контрольної групи склала 22,46 %. Через 2-добу після відновлення плинності жовчі рівень білірубину на 6,76 % був нижчим в порівнянні з показником контрольної групи. Отже, в даній групі відмічено недостовірне зниження рівня білірубину в ранній післяопераційний період, а в цей же час в контрольній групі показник неістотно зростає. Суттєву різницю із доопераційним показником відмічено з другої доби постдекомпресійного періоду, а в контрольній групі - з третьої доби.

В III групі (таб. 5.21) через 3 години різниця білірубінемії з контрольними пацієнтами склала 3,14 %. На 1-шу добу після ліквідації холестази рівень білірубину на 6,08 % був нижчим за аналогічний показник контрольної групи. З наступної доби різниця з аналогічним рівнем контрольної групи зростає до 8,47%. Аналізуючи динаміку білірубину, встановлено його ріст на 24 годину постдекомпресійного періоду, проте в групі пацієнтів, котрі отримували комплексну корегуючу терапію, активність була нижчою. В обох групах

відмічено зниження рівня білірубіну з другої післяопераційної доби, але через 48 годин після операції достовірна різниця з доопераційним показником була лише в групі, котра отримувала профілактику реперфузійного синдрому.

В IV групі (таб. 5.21) провівши оперативне втручання і визначивши рівень білірубіну на 3 годину після декомпресії жовчних протоків, відмічено неістотне його зниження ($P > 0,05$). А в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи різниця склала 1,18 %. Через 24 години різниця з показником контрольної групи становила 5,14 %. На 3-тю післяопераційну добу різниця з аналогічним показником з контрольної групи становила 6,59 %. Отже, в даній групі відмічено неістотне зростання білірубіну на першу добу післяопераційного періоду з подальшим суттєвим зниженням на другу постдекомпресійну добу в порівнянні з піковим рівнем білірубінемії. А в групі, котра не отримувала корвітину, відмічено недостовірний ріст білірубіну на 3 і 24 години післяопераційного періоду з подальшим зниженням активності. А достовірна різниця відмічена з 3-ї післяопераційної доби.

При дослідженні АлАТ в I групі через 3 години після відновлення відтоку жовчі (таб. 5.22), різниця з показником контрольної групи становила 19,05 %. На 1-шу післяопераційну добу показник АлАТ неістотно зріс, проте був нижчим на 15,24 % за аналогічний рівень контрольної групи. Через 48 годин різниця з показником контрольної групи становила 10,47 %. На 5-ту післяопераційну добу концентрація білірубіну в крові не перевищувала норми, чого не було відмічено в групі хворих без корвітину. Отже, в післяопераційний період відмічено неістотне зниження показника білірубіну, а починаючи з 3-ї постдекомпресійної доби різниця була достовірно нижчою в порівнянні з доопераційним показником. Тоді, як в групі хворих, котрі не отримували повної корегуючої терапії, післяопераційний показник зростав до 1-ї постдекомпресійної доби, а в подальшому знижувався.

В II групі (таб. 5.22) через 3 години після відновлення прохідності ЖП активність АлАТ неістотно знизилась, будучи нижчою від показника контрольної групи на 7,69 %. На 1-шу постдекомпресійну добу досліджуваний

показник неістотно зріс, та на 20,97 % відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи.

Таблиця 5.22

Показники АлАТ у хворих з тривалою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст АлАТ, ммоль/(год·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	1,05±0,04	0,9±0,08	1,02±0,07	0,84±0,10	0,76±0,03*	0,52±0,03*	0,43±0,04*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,43±0,08	1,39±0,18	1,42±0,10	1,22±0,09	0,95±0,14*	0,67±0,06*	0,54±0,06*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,89±0,11	1,87±0,07	2,04±0,07	1,79±0,11	1,16±0,13*	0,76±0,07*	0,65±0,05*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	2,57±0,23	2,58±0,07	2,74±0,20	2,48±0,23	1,63±0,13*	1,21±0,07*	0,73±0,07*
Контроль (n=10)	0,40±0,03						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В подальшому на 2-гу післяопераційну добу активність АлАТ знизилась, відрізняючись від показника контрольної групи на 11,19 %. Відповідно в даній групі післяопераційний показник знизився на 3 години постдекомпресійного періоду, а на 24 години дещо зріс, проте не перевищив доопераційний показник. Достовірну різницю між доопераційним і післяопераційними рівнями відмічено з 3-ї доби після ліквідації холестазау. На відміну від основної групи, в контрольній відмічено неістотне зростання АлАТ на 3 і 24 години післяопераційного періоду.

В III групі активність АлАТ через 3 години після виконаного оперативного втручання неістотно знизилась, а різниця з аналогічним показником контрольної групи становила 2,65 %. На 1-шу добу різниця з показником контрольної групи

становила 5,86 % на користь корегованих хворих. Показники АлАТ в подальшому знижувались, будучи меншими за рівні активності з контрольної групи. Отже, не зважаючи на проведену корекцію, активність АлАТ неістотно зросла на першу післяопераційну добу, а в подальшому знижувалась, достовірно відрізняючись від доопераційного показника на 3-ю постдекомпресійну добу.

В групі з білірубінемією понад 300 мкмоль/л показник АлАТ (таб. 5.22) через 3 години на 1,16 % був нижчим за аналогічний контрольної групи. На 1-шу післяопераційну добу показник трансамінази на 0,24 ммоль/(год·л) був нижчим за аналогічний показник контрольної групи. В подальшому рівень АлАТ знизився, а показник контрольної групи був на 2,33 % вищим. В наступні дні тенденція до зниження активності АлАТ збереглась. А показники з контрольної групи були відповідно вищими. Отже, в даній групі використання корвітину знизило загальну активність АлАТ в усіх післяопераційних випадках, та на 3-тю постдекомпресійну добу привело до істотної різниці досліджуваного показника з доопераційною величиною.

Середній рівень активності АсАТ в І групі через 3 години після відновлення відтоку жовчі неістотно знизився ($P > 0,05$) (таб. 5.23), а в порівнянні з активністю контрольної групи різниця становила 10,53 %. На 1-шу добу після ліквідації холестази показник трансамінази неістотно зріс. При подальшому обстеженні активність АсАТ знижувалась. Так, на 2-гу післяопераційну добу в порівнянні з станом в контрольній групі різниця була 7,89 %. В подальшому тенденція до зниження збереглась, а рівень активності показників трансамінази залишався меншим в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи. Отже, використання запропонованої терапії дозволило неістотно знизити активність АсАТ в ранній (3 і 24 години) післяопераційний період в порівнянні з доопераційним станом, ініціювати швидшу корекцію цитолітичного синдрому в подальші післяопераційні дні, досягши істотної різниці зниження, в порівнянні з доопераційною величиною, уже з 2-ї постдекомпресійної доби, чого не відмічено в групі, в котрій не використовувалась комплексна корекція.

В II групі через 3 години після відновлення відтоку жовчі (таб. 5.23) різниця в порівнянні з величиною контрольної групи склала 8,86 %. Через 24 години після ліквідації холестазу величина АсАТ була на 5,70 % меншою за аналогічний показник контрольної групи. Наступної доби показник активності знизився, суттєво відрізняючись від доопераційного рівня ($P < 0,05$), та на 15,82 % був менший за рівень контрольної групи. З 3-ї доби різниця АсАТ з показником з контрольної групи зафіксована на рівні 15,20 %. В подальші дні його величина не перевищувала аналогічні показники з контрольної групи. Аналізуючи активність АсАТ відмічено відсутність зростання рівня на 3 і 24 години післяопераційного періоду в порівнянні з контрольною групою, що свідчить про адекватну корекцію реперфузійного пошкодження. Це дозволило знизити прояви цитолітичної активності в печінці, встановивши істотно нижчу різницю уже з 2-ї післяопераційної доби в порівнянні з доопераційним показником активності.

Таблиця 5.23

Показники АсАТ у хворих з тривалою ОЖ залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Вміст АсАТ, ммоль/(год·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	1,14±0,05	1,02±0,05	1,11±0,07	0,82±0,04*	0,74±0,04*	0,68±0,02*	0,45±0,06*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,58±0,04	1,46±0,07	1,53±0,14	1,24±0,08*	0,92±0,17*	0,73±0,05*	0,69±0,05*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	2,03±0,09	1,99±0,10	2,05±0,07	1,75±0,15	1,12±0,23*	0,78±0,04*	0,71±0,05*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	2,49±0,18	2,50±0,11	2,92±0,19	2,03±0,15	1,64±0,12*	1,13±0,07*	0,85±0,10*
Контроль (n=10)	0,50±0,05						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В III групі через 3 години після відновлення відтоку жовчі показник АсАТ відрізнявся від показника з контрольної групи на 6,41 %. На 2-гу добу після декомпресії ЖП достовірної різниці між попередніми показниками не було ($P>0,05$), а в порівнянні з показником з контрольної групи різниця становила 8,87%. При подальшому обстеженні активність досліджуваного ферменту знижувалась, і була нижчою в порівнянні з аналогічними величинами з контрольної групи. Виконавши декомпресію ЖП відмічено помірне зниження активності на 3 години, з подальшим незначним зростанням в 1-шу добу, проте рівень активності був нижчим від показників контрольної групи, де, після ліквідації холестазу, цитолітична активність наростала.

В групі з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л (таб. 5.23) через 3 години після ліквідації холестазу рівень АсАТ неістотно зріс ($P>0,05$), проте він був нижчим за показник з контрольної групи на 10,04 %. До 1-шої післяопераційної доби різниця з аналогічним показником контрольної групи становила 7,63 %. З наступного дня активність АсАТ знижувалась, а по відношенню до показника контрольної групи рівень був нижчим на 15,65 %. В подальшому рівень трансамінази не перевищував показників з контрольної групи. Отже, використання корвітину дозволило відчутно знизити спалах цитолітичної активності на 3 і 24 години післяопераційного періоду, та пришвидшити стабілізаційні процеси в подальші дні, про що свідчить зменшення активності показників в порівнянні з групою без корекції.

При тривалій ОЖ рівень ЛФ в I групі через 3 години після відновлення відтоку жовчі неістотно ($P>0,05$) знизився (таб. 5.24), проте показник контрольної групи був вищим на 0,1 мкмоль/(с·л). На 1-шу добу після ліквідації холестазу активності ЛФ на 0,17 мкмоль/(с·л) була нижчою за показник групи, котра не отримувала запропонованої терапії. В послідууючу добу різниця в порівнянні з показником контрольної групи склала 4,14 % на користь групи з корвітином. На 3-тю постдекомпресійну добу показник ЛФ незначно перевищував верхню межу норми. Отже, провівши корекцію, слід відмітити зниження активності ЛФ через 3 години після декомпресії ЖП, та менш

інтенсивне зростання її на 1-шу післяопераційну добу. Це сприяло подальшому зниженню показника з встановленням достовірної різниці, в порівнянні з доопераційним станом, уже на 2-гу післяопераційну добу.

Таблиця 5.24

Показники ЛФ у хворих з тривалою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Концентрація ЛФ, мкмоль/(с·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	2,66±0,08	2,58±0,06	2,71±0,11	2,12±0,08	1,99±0,06	1,81±0,07	1,67±0,08
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	3,14±0,09	3,09±0,15	3,21±0,08	2,89±0,01	2,54±0,17	2,03±0,07	1,78±0,07
III - білірубін 201-30 мкмоль/л	4,86±0,10	4,84±0,13	4,89±0,09	3,92±0,05	3,37±0,12	2,78±0,16	2,19±0,15
IV - білірубін >301 мкмоль/л	5,24±0,22	5,29±0,43	5,36±0,05	4,62±0,09	3,68±0,35	3,05±0,27	2,54±0,22
Контроль (n=10)	1,78±0,08						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

В II групі різниця в порівнянні з показником контрольної групи через 3 години (таб. 5.24) склала 2,87 %. Через 24 години після декомпресії ЖП досліджуваний показник був нижчим за аналогічний з контрольної групи на 9,88%. В подальшому активність ЛФ знижувалась і на наступну добу в порівнянні з контрольної групою різниця склала 9,24 %. В послідуочі дні рівень ЛФ був нижчим за аналогічний з контрольної групи. Отже, застосування корвітину дозволило запобігти росту активності ЛФ на 3 годину постдекомпресійного періоду, стабілізувати зростання показника в 1-шу добу, та привести до достовірного зниження її рівня в порівнянні з доопераційним станом

уже з 2-ї доби після відновлення прохідності жовчовивідних проток з досягненням норми на 5-ту добу.

В III групі рівень ЛФ (таб. 5.24) через 3 години після відновлення відтоку жовчі неістотно знизився ($P>0,05$), що на 1,44 % було нижчим за показник контрольної групи. На 1-шу постдекомпресійну добу різниця, в порівнянні з контрольною групою, склала 2,06 %. В послідуочу добу при порівнянні з показником з контрольної групи активність ЛФ була нижчою на 9,46 %. При подальшому обстеженні показники ЛФ знижувались, не перевищуючи при цьому рівень групи, котра не отримала запропонованої корекції. Отже, корекція реперфузійних проявів дозволила знизити зростання активність ЛФ в ранній (3 і 24 година) післяопераційний період, а в подальшому пришвидшити відновні процеси в печінці, про що свідчить достовірне зниження активності в порівнянні з доопераційним показником уже на 2-гу постдекомпресійну добу.

В IV групі (таб. 5.24) через 3 години після виконаного оперативного втручання показник ЛФ неістотно зріс ($P>0,05$), проте був нижчим за рівень контрольної групи на 1,15 %. На 1-шу добу після відновлення відтоку жовчі рівень активності продовжував зростати, суттєво не відрізняючись від попередніх величин ($P>0,05$), та на 2,09 % відрізняючись від аналогічного показника контрольної групи. В послідуочі дні тенденція до зниження активності збереглась, а рівень не перевищував аналогічних показників контрольної групи. В групі з білірубінемією понад 300 мкмоль/л відмічено зростання активності ЛФ через 3 та 24 години постдекомпресійного періоду, проте цей ріст був неістотним, а показники - нижчими за аналогічні з групи, котра не отримала запропонованої корекції. Це дозволило, в подальшому, достовірно знизити рівень ЛФ з 2-ї післяопераційної доби в порівнянні з доопераційним станом, що пришвидшило стабілізаційні процеси в тканині печінки після ліквідації холестазу.

Окрім визначення загальнопринятих біохімічних показників, ми визначили маркер пошкодження гепатоцитів (таб. 5.25), і при тривалій ОЖ в I групі через 3 години після відновлення відтоку жовчі цей показник на 22,37 % був нижчим за

аналогічний показник з контрольної групи, що становило суттєву різницю між ними ($P < 0,05$). На 1-шу добу після ліквідації холестазу по відношенню до показника контрольної групи встановився істотно нижчий рівень ($P < 0,05$) з різницею в 21,16 %. В наступну добу різниця з показником з контрольної групи становила 23,10 % ($P < 0,05$). На 3-тю післяопераційну добу активність протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, була достовірно нижчою ($P < 0,05$) в порівнянні з станом в контрольній групі. В подальшому показники активності маркера пошкодження печінки знижувались і по відношенню до показників контрольної групи завжди були нижчими.

Таблиця 5.25

Показники L-FABP у хворих з тривалою ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Рівень маркера пошкодження гепатоцитів, нг/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	2182,92± 23,79	1927,68 ± 152,46	2156,38 ± 95,56	1647,17 ± 38,20*	1148,56± 52,70*	974,97± 61,23*	724,87± 38,22*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	3158,38± 22,43	3141,66 ± 95,58	3486,70 ± 173,75	2767,95± 95,11*	2433,94± 68,71*	1863,31± 109,49*	1195,11± 67,80*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	4651,36± 56,71	5127,68± 238,32	5832,19± 53,73*	5036,36± 243,34	3928,29± 313,33*	3193,60± 212,38*	835,75± 60,99*
IV - білірубін >301 мкмоль/л	5241,01± 31,13	6083,49 ± 248,43	6952,71 ± 88,93*	5825,66 ± 94,88*	5163,78± 167,86	4228,16± 200,75*	2437,36± 152,66*
Контроль (n=10)	647,46±48,58						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

Отже, використання запропонованої корекції реперфузійних проявів дозволило знизити зростання активності L-FABP в ранній (3 і 24 години) післяопераційний період та активізувати зниження цитолізу в послідуєчі дні

після відновлення відтоку жовчі, про що свідчить достовірне зниження активності в порівнянні з доопераційним станом уже з 2-ї доби після ліквідації холестазу. А рівень післяопераційних показників в даній групі був достовірно нижчий в порівнянні з аналогічним з групи, що отримала традиційну корекцію.

В II групі показник L-FABP через 3 години після ліквідації холестазу несуттєво змінився ($P > 0,05$) і був на 14,70 % нижчим за показник контрольної групи ($P < 0,05$). На 1-шу добу різниця в порівнянні з показником з контрольної групи склала 13,77 %, що виявилось істотно нижчим ($P < 0,05$). В наступну добу показник активності контрольної групи достовірно перевищував досліджуваний ($P < 0,05$) на 15,52 %. В послідуєчі дні післяопераційного періоду рівень протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, продовжував знижуватись, а різниця, в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи, була достовірно нижчою. Отже, зростання показника L-FABP в данній групі до 1-ї післяопераційної доби було незначним, а активність зниження деструктивних процесів у порівнянні з доопераційним станом була достовірно нижчою починаючи з 2-ї постдекомпресійної доби. Така динаміка, та істотно нижчі показники активності протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи, дозволяють нам рекомендувати корвітин для корекції реперфузійного синдрому при ОЖ в даній групі хворих.

В III групі показник L-FABP (таб. 5.25) через 3 години після відновлення відтоку жовчі істотно зріс ($P < 0,05$), а різниця з рівнем контрольної групи становила 8,24 %, що було достовірно нижчим. На 1-шу післяопераційну добу рівень L-FABP по відношенні до показника з контрольної групи був нижчим на 7,23 % ($P < 0,05$). В подальшому активність протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, знижувалась і на 2-гу післяопераційну добу показник контрольної групи достовірно перевищував аналогічного з основної на 9,37 % ($P < 0,05$). При подальшому обстеженні рівень маркера пошкодження гепатоцитів знижувався інтенсивніше в порівнянні з активністю в групі, котра не отримала корекції реперфузійного пошкодження. Отже, проведена корекція дозволила

знизити рівень зростаючої активності L-FABP в ранній (3, 24 години) декомпресійний період, та сповільнити цитолітичну активність в подальші дні, достовірно знизивши з 3-ї післяопераційної доби маркер пошкодження печінки, в порівнянні з доопераційним станом. А післяопераційні рівні без корекції були істотно вищими в порівнянні з аналогічними показниками з групи, котра отримала компенсаційну терапію.

В IV групі через 3 години після відновлення відтоку жовчі (таб. 5.25) маркер гепатоцитолізу в порівнянні з рівнем активності контрольної групи знизився на 7,23 % ($P < 0,05$). На 1-шу добу післяопераційного періоду показник L-FABP в порівнянні з аналогічним показником з контрольної групи відрізнявся на 6,03 % ($P < 0,05$). Наступної доби рівень маркера пошкодження гепатоцитів на 7,96 % був нижчим за показник контрольної групи ($P < 0,05$). На 3-тю постдекомпресійну добу досліджуваній показник на 7,64 % ($P < 0,05$) був меншим за аналогічний рівень без корекції. В подальшому активність протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, знижувалась істотніше в порівнянні з групою без корегуючої терапії. Отже, використання корвітину дозволило знизити зростання активності L-FABP на 3 та 24 години постдекомпресійного періоду. В послідуючі дні це дозволило зменшити цитолітичну активність та активніше нормалізувати наслідки ліквідації холестазу. Слід також відмітити, що рівень показників в післяопераційний період в контрольній групі був достовірно вищим в порівнянні з аналогічними величинами групи, що отримала корегуючу терапію.

Для вивчення функціонального стану печінки при хронічній ОЖ в групу хворих, у котрих, окрім базового лікування, використовували корвітин, увійшли 14 пацієнтів. В першу групу хворих увійшли 6 пацієнтів з білірубінемією до 100 мкмоль/л, в другу групу з білірубінемією від 101 до 200 мкмоль/л увійшли 3 пацієнти, третю групу склали 3 хворих з рівнем загального білірубіну від 201 до 300 мкмоль/л, а в четвертій групі було 3 хворих з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л.

В I групі середній рівень білірубінемії через 3 години після відновлення прохідності позапечінкових жовчних протоків (таб. 5.26) відрізнявся від

аналогічного показника контрольної групи на 4,84 %. На 1-шу добу різниця з показником групи порівняння склала 5,48 %. В наступуючу добу різниця з показником контрольної групи склала 10,03 %. На 3-тю постдекомпресійну добу рівень досліджуваного фарбника знизився, а при порівнянні останнього показника з аналогічним з групи контролю, різниця склала 19,54 % на користь першого. Отже, при хронічній ОЖ та білірубінемії до 100 мкмоль/л в групі, де застосовано корвітин, після ліквідації холестазу відмічено поступове зниження активності білірубину із встановленням достовірної різниці в порівнянні з доопераційним показником уже на другу післяопераційну добу. А в пацієнтів, котрі не отримували повної корегуючої терапії, рівень білірубину недостовірно зріс на 3-ю годину післяопераційного періоду, а істотну різницю з доопераційним показником відмічено на третю постдекомпресійну добу.

Таблиця 5.26

Показники білірубину у хворих з хронічною ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду (M±m)

Група хворих	Вміст білірубину в сироватці крові, мкмоль/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	85,02± 9,57	80,09± 4,85	71,42± 9,15	60,88± 2,20*	47,69± 1,63*	41,04± 5,28*	32,08± 2,98*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	147,87± 15,37	145,93± 7,17	151,22± 11,92	106,56± 10,33	87,86± 2,63*	71,56± 14,62*	52,23± 3,70*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	245,70± 19,69	249,59± 14,48	259,37± 16,10	183,22± 36,40	115,04± 17,67*	97,03± 16,80*	86,58± 8,91*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	421,11± 21,93	423,04± 12,61	429,04± 31,55	373,55± 15,42	347,24± 3,96*	258,90± 19,61*	143,27± 12,86*
Контроль (n=10)	17,13±0,53						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, P<0,05							

В II групі (таб. 5.26) через 3 години після ліквідації холестазу рівень білірубінемії знизився в порівнянні з показником групи контролю на 4,48 %. На 1-шу добу рівень білірубіну в групі, котра не отримувала корвітин, перевищував даний показник на 6,02 %. З наступної доби активність білірубіну по відношенню до аналогічного показника контрольної групи була нижчою на 7,77 %. На 3-ю добу різниця з показником контрольної групи істотно не зросла і становила 5,70%. Отже, в даній групі відмічено зниження активності білірубіну на 3-тю годину післяопераційного періоду і її ріст через 24 години з подальшим поступовим зниженням. Проте, достовірної різниці в післяопераційних коливаннях рівня білірубіну в порівнянні з доопераційною величиною не було аж до 3-ї доби постдекомпресійного періоду. При порівнянні динаміки з групою, що не отримувала специфічної терапії, слід відмітити активацію росту на 3-ю і 24 години післяопераційного періоду, з подальшим спадом активності до 5-ї доби постдекомпресійного періоду. А абсолютні величини білірубіну у хворих без корекції були вищими при кожному з обстежень в післяопераційному періоді.

В III групі (таб. 5.26) через 3 години після відновлення відтоку жовчі показник білірубіну відрізнявся від аналогічного показника контрольної групи на 0,90 %. Через 24 години постдекомпресійного періоду різниця активності білірубіну в порівнянні з показником з групи хворих, котрі не отримували специфічного лікування, становила 10,76 %. На 2-гу добу різниця з показником контрольної групи склала 1,89 %. При подальшому обстеженні рівень білірубіну знижувався. Отже, в даній групі відмічено зростання активності білірубіну на 3 та 24 години післяопераційного періоду з подальшим зниженням показника до 5-ї доби післяопераційного періоду. А достовірну різницю між доопераційним і післяопераційними показниками відмічено з 3-ї доби постдекомпресійного періоду. Тоді як в групі, котра не отримувала корвітину, активність білірубіну була вищою, а достовірну різницю, в порівнянні з доопераційним показником, відмічено з 4-ї постдекомпресійної доби.

В IV групі через 3 години після виконання оперативного втручання рівень білірубіну був на 0,65 % нижчим за аналогічний показник з групи порівняння. На

1-шу добу різниця з показником групи порівняння склала 3,98 %. В подальші дні активність білірубіну в основній групі була нижчою в порівнянні з контрольними величинами. Отже, активність білірубіну наростала на 3 і 24 години післяопераційного періоду, а в подальші доби відмічено падіння активності з достовірною різницею, в порівнянні з доопераційним показником, на 3-ю добу після ліквідації холестазу. В групі, котра не отримувала корвітину, активність білірубіну була вищою, а істотну різницю між до- і післяопераційними показниками відмічено з 4-ї доби післяопераційного періоду.

Середній показник АлАТ серед пацієнтів I групи (таб. 5.27) через 3 години після виконаного оперативного втручання відрізнявся від показника групи порівняння на 21,93 %.

Таблиця 5.27

Показники АлАТ у хворих з хронічною ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду (M±m)

Група хворих	Вміст АлАТ, ммоль/(год · л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,73±0,10	0,75±0,05	0,98±0,06	0,92±0,04	0,79±0,03	0,64±0,06*	0,47±0,05*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	0,97±0,08	1,01±0,06	1,08±0,02	0,96±0,09	0,82±0,05	0,71±0,02*	0,56±0,05*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,36±1,16	1,38±0,15	1,41±0,12	1,32±0,08	0,95±0,03	0,83±0,05*	0,74±0,07*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	2,31±0,18	2,42±0,03	2,44±0,13	1,86±0,24	1,79±0,17	1,27±0,07*	0,89±0,09*
Контроль (n=10)	0,40±0,03						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, P<0,05							

При подальшому обстеженні різниця з контрольною групою встановилась на рівні 12,33 %, на користь пацієнтів, котрі отримували корвітин. На 2-гу

післяопераційну добу показник АлАТ на 13,70 % був нижчим за аналогічний рівень групи порівняння. В наступну постдекомпресійну добу різниця з показником контрольної групи залишилась незмінною. З 4-ї доби різниця активності, в порівнянні з контрольною групою, зросла. Отже, використання запропонованого препарату дозволило знизити зростання активності показників на 3-тю та 24 години післяопераційного періоду в порівнянні з групою, котра не отримувала його, та пришвидшити зниження їхнього рівня в подальші післяопераційні дні, досягнувши величини достовірної різниці в порівнянні з доопераційним показником на добу раніше.

В II групі рівень АлАТ (таб. 5.27) через 3 години після відновлення прохідності ЖП був на 4,12 % нижчим за аналогічний рівень контрольної групи. В подальшому активність трансамінази була нижчою на 0,14 ммоль/(год·л) від аналогічного показника групи порівняння. На 2-гу післяопераційну добу рівень АлАТ на 10,31 % був нижчим від показника контрольної групи. З 4-ї післяопераційної доби показника АлАТ був меншим за показники з групи порівняння. Отже, застосування комплексної терапії дозволило знизити цитолітичну активність на протязі усього періоду обстеження, та скорегувати прояви реперфузійної реакції в ранній післяопераційний період.

Провівши оперативне втручання в III групі активність АлАТ (таб. 5.27) через 24 години після відновлення відтоку жовчі на 7,36 % відрізнялась від показника контрольної групи. На 2-гу добу різниця з аналогічним показником контрольної групи склала 5,89 %. До 5-ї післяопераційної доби рівень АлАТ залишався нижчим за аналогічний з контрольної групи. Отже, при використанні запропонованої терапії динаміка активності показників АлАТ нижча в порівнянні з групою порівняння. Після відновлення відтоку жовчі істотне зниження показника в порівнянні з доопераційною величиною відмічено уже з 4-ї післяопераційної доби.

В IV групі активність АлАТ після відновлення відтоку жовчі була нижчою в порівнянні з показником контрольної групи на 4,12 %. При послідуєчому визначенні різниця з показником групи порівняння не змінилась. На 2-гу добу в

порівнянні з величиною контрольної групи різниця становила 6,21 %. В наступні доби рівні активності показників АлАТ були нижчими за аналогічні з групи порівняння. Отже, пригнічення вільнорадикального окислення дозволило знизити активність зростання АлАТ на 3 та 24 години післяопераційного періоду та активізувати зменшення проявів синдрому цитолізу в подальшому.

В I групі (таб. 5.28) на 1-шу післяопераційну добу активність амінотрансферази була нижчою в порівнянні з показником контрольної групи на 3,30 %. В подальшому активність АсАТ знижувалась і на 2-3-тю постдекомпресійні доби на 14,29 % і 13,18 % була нижчою за аналогічні показники групи порівняння. Отже, незважаючи на одночасне достовірне зниження активності АсАТ в обох групах, в порівнянні з доопераційною величиною, після виконаної декомпресії ЖП їхні абсолютні величини були нижчими, а пік зростання в ранній післяопераційний період був меншим.

В II групі (таб. 5.28) активність АсАТ після ліквідації холестазу в порівнянні з показником контрольної групи була нижчою на 3,84 %. Пік активності відмічено на 1-шу добу післяопераційного періоду, а в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи величина АсАТ була нижчою на 8,66 %. В подальшому показники активності знижувався, і на 2-гу та 3-тю доби були нижчими на 7,13 і 5,08 % відповідно в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи. З 4-ї післяопераційної доби в порівнянні з контрольною групою рівень активності в групі хворих з корекцією був нижчим. Отже, використання корвітину дозволило знизити зростання активності АсАТ на 3-ю і 24 години післяопераційного періоду, та активізувати стабілізаційні процеси в подальші доби, про що свідчить достовірне зниження активності, в порівнянні з доопераційним показником, уже з 4-го дня після відновлення відтоку жовчі.

В III групі показник активності АсАТ (таб. 5.28) через 3 години після відновлення відтоку жовчі був нижчим в порівнянні з контрольною групою на 1,96 %. До 1-ї доби післяопераційного періоду рівень трансамінази продовжував зростати, а в порівнянні з показником з групи, котра не отримала відповідну

корекцію, активність була нижчою на 9,15 %. В подальшому рівень активності знижувався і на 2-гу та 3-тю доби відрізнявся від аналогічних показників контрольної групи на 18,30 і 7,85 % відповідно. На 4-ту добу різниця з показником контрольної групи склала 5,88 %. Отже, не дивлячись на порівняно незначну компенсацію спалаху активності АсАТ на 3 і 24 години післяопераційного періоду, використання запропонованого препарату дозволило пришвидшити достовірну стабілізацію цитолітичної активності уже на 4-ту добу після відновлення відтоку жовчі

Таблиця 5.28

Показники АсАТ в хворих з хронічною ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду (М±m)

Група хворих	Вміст АсАТ, ммоль/(год · л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	0,91±0,10	0,92±0,04	0,97±0,05	0,88±0,06	0,83±0,08	0,70±0,02	0,65±0,02*
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	1,04±0,07	1,06±0,03	1,09±0,05	0,99±0,11	0,87±0,16	0,81±0,04*	0,76±0,02*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	1,53±0,10	1,55±0,08	1,68±0,07	1,52±0,19	1,35±0,22	0,83±0,16*	0,81±0,11*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	1,87±0,18	1,89±0,18	2,08±0,10	1,83±0,13	1,81±0,13	1,67±0,10	1,03±0,15*
Контроль (n=10)	0,50±0,05						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, P<0,05							

В IV групі (таб. 5.28) активність АсАТ через 3 години після відновлення відтоку жовчі неістотно зросла (P>0,05), що було на 2,41 % нижчим за показник групи порівняння. На 1-шу постдекомпресійну добу різниця з контрольною групою склала 8,11 %. В послідувачі дві доби зниження активності АсАТ було неістотним, проте рівень активності був нижчим за аналогічний з групи

порівняння. На 4-ту післяопераційну добу активність трансамінази в порівнянні з станом в контрольній групі була нижчою на 1,08 %. Отже, використання патогенетичної корекції реперфузійних проявів дозволило знизити раннє зростання активності АсАТ, та призвело до істотного зниження активності на 4-ту післяопераційну добу в порівнянні з піковою величиною, а на 5-ту - в порівнянні з доопераційним станом.

Рівень ЛФ в I групі (таб.5.29) через 3 години після ліквідації холестазу був нижчим по відношенню до рівня контрольної групи на 3,12 %. На 1-шу добу після відновлення відтоку жовчі показник ЛФ в порівнянні з показником контрольної групи був нижчим на 1,50 %. В послідууючому активність досліджуваного ферменту знижувалась, а різниця з показником контрольної групи склала 6,02 %. В подальшому активність фосфатази продовжувала знижуватись, не перевищуючи аналогічних показників контрольної групи.

Таблиця 5.29

Показники ЛФ у хворих з хронічною ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Група хворих	Концентрація ЛФ, мкмоль/(с·л)						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	3,57±0,11	3,50±0,11	3,58±0,06	3,21±0,13	2,85±0,14	2,47±0,13	1,86±0,07
II - білірубін 101-200 мкмоль/л	3,86±0,15	3,82±0,25	3,91±0,04	3,52±0,13	3,37±0,03	2,86±0,10	2,53±0,34
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	6,85±0,16	6,86±0,19	6,92±0,01	5,65±0,51	3,92±0,09	3,47±0,32	2,95±0,26
IV-білірубін >301 мкмоль/л	8,05±0,32	8,07±0,59	9,26±0,47	7,69±0,30	5,57±0,38	4,13±0,42	3,41±0,16
Контроль (n=10)		1,78±0,08					
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

Отже, у хворих на хронічну ОЖ з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л після проведеної корекції відмічено зниження рівня пікової величини активності на 1-шу післяопераційну добу, з подальшим поступовим її зниженням. А достовірну різницю з найвищим післяопераційним показником відмічено уже на 2-гу постдекомпресійну добу, тоді як у пацієнтів, котрі не отримували запропонованого лікування, процес відновлення відбувався повільніше.

В II групі рівень ЛФ (таб. 5.29) через 3 години після відновлення відтоку жовчі був нижчим за аналогічний показник контрольної групи на 2,01 %. На 1-шу добу різниця з аналогічним показником контрольної групи склала 5,24 %. В наступну добу досліджуваний показник був нижчим за аналогічний рівень з контрольної групи на 4,37 %. В подальшому вміст ЛФ в порівнянні з аналогічними показниками контрольної групи, був завжди нижчим. Отже, використання запропонованого препарату дозволило зменшити активність зростання показника ЛФ на 3 і 24 години після декомпресії ЖП, та потенціювати зниження активності в наступні післяопераційні дні. На 2-гу післяопераційну добу вміст ЛФ достовірно знизився в порівнянні з попереднім його піковим зростанням. Починаючи з 3-ї доби після ліквідації холестаза рівень ЛФ був достовірно нижчим від передопераційного показника.

В III групі (таб. 5.29) рівень ЛФ на 3 годину постдекомпресійного періоду відрізнявся від показника групи порівняння на 1,08 %. Через 24 години показник контрольної групи переважав на 1,04 %. В подальшому, рівень ЛФ відрізнявся на 2,84 % від показника контрольної групи. В послідуочі дні показники були нижчими за аналогічні з контрольної групи. Отже, при проведенні корекції реперфузійних проявів в печінці відмічено зниження активності ЛФ в усіх обстеженнях в післяопераційному періоді, а найбільшу різницю зафіксовано на 2-гу післяопераційну добу. Тоді ж відзначено достовірне зниження вмісту ЛФ в порівнянні з піковою величиною на 1-шу післяопераційну добу.

В групі з білірубінемією понад 300 мкмоль/л рівень ЛФ (таб. 5.29). через 3 години після відновлення відтоку жовчі на 2,04 % був нижчим за аналогічний стан контрольної групи. На 1-шу післяопераційну добу різниця з показником

контрольної групи склала 3,12 %. Наступної доби вміст ЛФ на 5,14 % був нижчим за рівень аналогічного показника контрольної групи. В подальшому по відношенню до показників контрольної групи, в корегованих корвітином хворих, рівень ЛФ був нижчим. Отже, запобігання активації окислювальних процесів дозволило нам знизити потенціал зростання активності ЛФ на 3 і 24 години післяопераційного періоду, та активізувати зниження досліджуваного ферменту в послідувачі дні після відновлення відтоку жовчі.

У хворих на хронічну ОЖ I групи, рівень L-FABP (таб. 5.30) через 3 години після відновлення відтоку жовчі неістотно зріс ($P>0,05$), а різниця з аналогічним показником контрольної групи склала 7,4 % ($P<0,05$). На 1-шу добу постдекомпресійного періоду рівень L-FABP продовжував зростати, суттєво відрізняючись від попередніх величин, а різниця з показником з групи порівняння склала 6,82 % ($P<0,05$). В послідувачі дні активність маркера пошкодження гепатоцитів знижувалась і на 2-гу післяопераційну добу була суттєво нижчою ($P<0,05$) за попередній рівень, а в порівнянні з показником контрольної групи різниця склала 6,13 % ($P<0,05$). В наступну добу активність маркера достовірно відрізнялась від доопераційного та попередніх післяопераційних рівнів ($P<0,05$), а різниця з аналогічним показником контрольної групи становила 5,24 % на користь пацієнтів, які отримали запропоновану терапію. При подальшому обстеженні рівень протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, був істотно нижчим від аналогічних показників контрольної групи. Отже, проведена корекція дозволила знизити раннє пікове зростання показників L-FABP, та пришвидшити стабілізаційні процеси печінки, про що свідчить достовірне зниження рівня досліджуваного показника з 3-ї доби післяопераційного періоду, в порівнянні з доопераційним станом, та достовірно нижчі рівні маркера у пацієнтів, котрим до комплексного лікування включено корвітин.

В II групі рівень L-FABP (таб. 5.30) через 3 години після відновлення відтоку жовчі істотно зріс ($P>0,05$), проте був меншим за аналогічний показник контрольної групи на 6,57 % ($P<0,05$). На 1-шу добу післяопераційного періоду

Таблиця 5.30

Показники L-FABP у хворих з хронічною ОЖ після корекції залежно від тривалості післяопераційного періоду ($M \pm m$)

Групи хворих	Рівень маркера пошкодження гепатоцитів, нг/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
I - білірубін до 100 мкмоль/л	3174,71 ± 29,10	3491,83 ± 161,80	3978,64 ± 89,93*	3263,50 ± 106,60*	2787,23 ± 121,52*	2353,18 ± 105,42*	1866,51 ± 136,13*
II – білірубін 101-200 мкмоль/л	3786,54 ± 60,92	4361,86 ± 132,18*	4913,30 ± 103,06*	4604,44 ± 122,99*	4212,32 ± 138,03*	3792,73 ± 58,73	2502,30 ± 200,59*
III - білірубін 201-300 мкмоль/л	6225,56 ± 59,42	7658,52 ± 203,95*	8584,25 ± 184,07*	8208,59 ± 4,50*	6887,92 ± 84,13*	5892,41 ± 378,29	3752,37 ± 346,49*
IV-білірубін >301 мкмоль/л	8581,78 ± 93,22	11752,67 ± 138,21*	13057,29 ± 33,20*	10683,51 ± 747,03*	8497,33 ± 512,35	7922,04 ± 648,08	5584,13 ± 530,81*
Контроль (n=10)	647,46 ± 48,58						
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, $P < 0,05$							

рівень активності маркера зріс, достовірно перевищуючи його доопераційний та попередній післяопераційний показники ($P < 0,05$), та на 5,97 % був вигідно меншим за рівень з контрольної групи, що склало достовірну різницю ($P < 0,05$). В послідууючу добу відмічено зниження активності L-FABP, що було достовірно нижчим за попередній післяопераційний показник, та суттєво вищим за доопераційний показник ($P < 0,05$), а різниця з аналогічним показником контрольної групи склала 5,47 % ($P < 0,05$). На 3-тю постдекомпресійну добу рівень маркера пошкодження гепатоцитів знизився, достовірно відрізняючись від до- і раннього (24 година) післяопераційних показників ($P < 0,05$), а такий самий показник контрольної групи був вищим на 4,12 % ($P < 0,05$). Наступної доби активність цитолізу була суттєво нижчою за попередні післяопераційні рівні ($P < 0,05$). З 5-ї доби різниця між показниками до операції та після неї була достовірно нижчою, а рівні протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, не перевищували при цьому аналогічних показників контрольної групи. Отже,

використання блокаторів вільнорадикального окислення дозволило істотно знизити показники активності L-FABP в післяопераційний період.

В III групі показник маркера пошкодження гепатоцитів (таб. 5.30) через 3 години після відновлення відтоку жовчі істотно зріс ($P < 0,05$), склавши різницю з показником контрольної групи 5,93 % ($P < 0,05$). На 1-шу післяопераційну добу показник протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, продовжував зростати, достовірно перевищуючи попередні рівні ($P < 0,05$), а його різниця з аналогічним показником контрольної групи склала 4,85 % ($P < 0,05$). Наступної доби відмічено зниження активності в порівнянні з попереднім післяопераційним показником, що було достовірно вищим за до- та післяопераційний (на 3-тю годину) показники ($P < 0,05$), та нижчим за рівень L-FABP контрольної групи на 5,41 % ($P < 0,05$). В послідуочу добу після ліквідації холестазу рівень маркера пошкодження гепатоцитів був достовірно вищим в порівнянні з доопераційним, та суттєво нижчим за попередні післяопераційні показники ($P < 0,05$), а їхня різниця з аналогічним показником контрольної групи склала 6,41 % ($P < 0,05$). При подальшому обстеженні рівень L-FABP знижувався і на 4-ту постдекомпресійну добу не відрізнявся від доопераційного показника та істотно знизившись по відношенню до попередніх післяопераційних величин ($P < 0,05$). На 5-ту добу рівень цитолізу був істотно нижчим в порівнянні з попередніми до- та післяопераційними показниками ($P < 0,05$), а по відношенню до аналогічних величин контрольної групи, він не перевищував останніх. Отже, використання комплексного препарату для корекції реперфузійного ушкодження дозволило нам суттєво знизити післяопераційні показники активності гепатоцитолізу в групі, яка отримувала корвітин, в порівнянні з контрольною групою.

В групі з білірубінемею понад 300 мкмоль/л показник маркера пошкодження гепатоцитів (таб. 5.30) через 3 години після відновлення відтоку жовчі достовірно зріс, а різниця з показником контрольної групи становила 4,53% ($P < 0,05$). На 1-шу добу після ліквідації холестазу активність показника продовжувала зростати, що в порівнянні з попередніми величинами було істотно вищим ($P < 0,05$), а по відношенню до рівня контрольної групи різниця склала 5,14

% ($P < 0,05$). В подальші дні вміст L-FABP знижувався і на 2-гу постдекомпресійну добу в порівнянні з доопераційним станом був істотно вищим та суттєво нижчим за попередній післяопераційний рівень ($P < 0,05$), а по відношенню до показника контрольної групи різниця склала 4,46 % ($P < 0,05$). На 3-тю післяопераційну добу величина L-FABP була достовірно нижчою від ранніх (3 і 24 година) післяопераційних показників ($P < 0,05$), а в порівнянні з аналогічним показником контрольної групи різниця становила 5,42 % ($P < 0,05$). В наступні дві доби рівень маркера пошкодження печінки знижувався, не перевищуючи аналогічних величин контрольної групи. На 5-ту постдекомпресійну добу рівень цитолітичної активності був істотно нижчим за доопераційний та попередні післяопераційні показники ($P < 0,05$). Отже, на фоні корекції корвітином, активність протеїнів, зв'язаних жирними кислотами печінки, була нижчою в порівнянні з аналогічними показниками групи контролю.

Основні положення розділу висвітлено в публікаціях:

200 Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І. Клінічна оцінка ролі деяких лабораторних методів в діагностиці обтураційної жовтяниці // Вісник наукових досліджень.- 2000.- № 1.- С. 43-44.

201 Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І. Лужна фосфатаза у хворих з обтураційною жовтяницею // Медична хімія.- 2000.- Т.2, № 2.- С. 45-46.

204 Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Синдром реперфузії у хворих на гостру обтураційну жовтяницю // АСТА MEDICA LEOPOLIENSIA. - 2005.- Т. 11, № 4.- С. 36-39.

207 Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Цитолітичний синдром при обтураційній жовтяниці // Здобутки клінічної та експериментальної медицини (збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 76-78.

208. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Ішемічно-реперфузійний синдром у хворих на обтураційну жовтяницю. Хірургічна тактика та медикаментозна корекція // Харківська хірургічна школа. - 2007. - № 4.- С. 77-81.

РОЗДІЛ 6

ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА У ХВОРИХ НА ОБТУРАЦІЙНУ ЖОВТЯНИЦЮ
ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Висока летальність в лікуванні хворих на ОЖ обумовлена частим виникненням в післяопераційному періоді ПН [10]. Саме тому було б доцільно спрогнозувати виникнення цього ускладнення та запобігти його розвитку. Для цього нами проаналізовано 68 хворих на ОЖ різної тривалості, котрі отримували стандартну перед- та післяопераційну терапію. Рівень ПН оцінювали за Шевченко С.І. [334 М], де стадія компенсації характеризувалась задовільним станом хворого, зростанням вмісту білірубину крові в 2-3 рази в порівнянні з нормальною величиною, активність трансаміназ була близькою до норми, періодично відмічався ахолічний кал. Стадія субкомпенсації характеризувалась вираженою жовтяницею, блок біліарного дерева був повним, кал – ахолічний, хворі - адинамічні, рівень білірубину перевищував норму в декілька разів, значно зростали показники трансаміназ. В стадії декомпенсації стан пацієнта оцінювався як тяжкий, проявлялась адинамія, виражений свербіж, гіпербілірубінемія, коагулопатія. Окрім цих проявів, в попередніх розділах нами з'ясовано, що провідна роль у виникненні ПН належить ішемічно-реперфузійному синдрому, котрий виникає після ліквідації холестазу, а піковий рівень деструкції гепатоцитів випадає на 1-шу добу післяопераційного періоду. Одним із точних методів визначення гепатоцитолізу при цьому синдромі є рівень маркера пошкодження печінки в крові хворого. Тому доопераційний показник L-FABP печінки був включений для вирішення цієї проблеми.

У хворих на гостру ОЖ з білірубінемією до 100 мкмоль/л показник L-FABP в доопераційний період перевищував контрольний рівень в 1,9 раза ($P < 0,05$). Після відновлення відтоку жовчі на 3-тю годину рівень маркера пошкодження

печінки зріс на 3,88 % ($P > 0,05$), а на 1-шу добу цей показник різнився від доопераційного на 5,4 % ($P > 0,05$). Аналізуючи рівень білірубину відмічено, що до операції його показник перевищував контрольний рівень в 3,8 рази ($P < 0,05$), а в подальшому в ранній післяопераційний період (3 і 24 години) рівень білірубінемії знижувався. Стан АлАТ до декомпресії перевищував норму в 1,2 рази ($P < 0,05$). Після відновлення відтоку жовчі показники активності знижувались. Динаміка АсАТ в цій групі неістотно відрізнялась від АлАТ. Рівень ЛФ до декомпресії ЖП перевищував контрольний показник в 1,3 рази ($P < 0,05$). Проте, клінічні прояви ПН в даної категорії хворих не виражені. Після виконання одномоментного оперативного втручання ішемічно-реперфузійний синдром не був домінуючим, про що свідчить зниження показників білірубину, АлАТ, АсАТ, ЛФ та маркера пошкодження гепатоцитів в порівнянні з доопераційною величиною уже на 3 годину постдекомпресійного періоду. Летальних наслідків після такого хірургічного втручання ми не спостерігали. Отже, ПН в доопераційний період є компенсована, а ризик виникнення її в післяопераційний період є мінімальний.

В II групі хворих з білірубінемією 101-200 мкмоль/л і тривалістю жовтяничного періоду до 10 діб доопераційний показник L-FABP печінки в 2,2 рази перевищував контрольний показник гепатоцитолізу ($P < 0,05$). На 3-тю годину активність гепатоцитолізу зросла на 5,94 % ($P > 0,05$), а свого пікового рівня досягла на 1-шу постдекомпресійну добу, перевищуючи доопераційний рівень на 11,49 % ($P < 0,05$). Рівень білірубінемії до операції в даних хворих в 9,5 рази перевищував показник контролю ($P < 0,05$). Після відновлення відтоку жовчі білірубінемія не змінилась до 3-ї години післяопераційного періоду, а в подальшому почала знижуватись. Показник АлАТ перед операцією перевищував контрольний рівень в 1,8 рази ($P < 0,05$), а на 1-шу післяопераційну добу він неістотно зріс перевищуючи доопераційний показник у 1,08 разів ($P > 0,05$). В наступні дні показники досліджуваної трансамінази знижувались. Схожу динаміку відмічено при визначенні АсАТ, де неістотний ріст активності встановлено на 1-шу післяопераційну добу в порівнянні з доопераційним станом ($P > 0,05$). Показник ЛФ в доопераційний період переважав контрольний у 1,5

рази, в подальшому відмічено неістотне зростання його активності до 1-ї післяопераційної доби в 1,05 рази в порівнянні з доопераційною величиною ($P > 0,05$). Клінічно хворі відмічали зміну забарвлення шкіри та видимих слизових, зміну кольору сечі та калу. Клінічних даних за енцефалопатію не було. Після виконаної одномоментної декомпресії ЖП ознак наростаючої ПН не було, не зважаючи на достовірне зростання цитолітичної активності за результатами маркера пошкодження печінки на 1-шу післяопераційну добу. Летальних наслідків в цій групі хворих не спостерігалось. Тому таким пацієнтам доцільно проводити медикаментозну корекцію реперфузійного пошкодження печінки, на ґрунті одномоментної декомпресії ЖП, при умові компенсації чи субкомпенсації з боку супровідної патології. ПН в доопераційний період - компенсована, а після оперативного втручання ризик прогресування її – мінімальний.

В III групі хворих на гостру ОЖ доопераційний показник гепатоцитолізу перевищував контрольний показник в 4,08 рази ($P < 0,05$). Після відновлення відтоку жовчі на 3-тю годину показник деструкції зріс на 10,67 % ($P < 0,05$), а на 24 годину - на 19,41 % ($P < 0,05$) в порівнянні з доопераційним рівнем, і досягнув пікового рівня активності. Рівень загального білірубіну перед операцією перевищував контрольний показник в 16,4 разів. Найвищого рівня цей показник досягав на 1-шу післяопераційну добу, зрісши в порівнянні з доопераційним - в 1,03 рази ($P > 0,05$). Показники трансаміназ до операції перевищували контрольні рівні в 2,4 - АлАТ і 3,1 рази - АсАТ. В постдекомпресійний період активність трансаміназ несуттєво зростала до 1-ї післяопераційної доби: в 1,1 раз - АлАТ і 1,04 рази - АсАТ в порівнянні з передопераційними показниками. Маркер холестазу в доопераційний період перевищував контрольний показник в 2,2 рази ($P < 0,05$), а на 3-тю годину зріс в 1,06 рази ($P > 0,05$), на 24 годину - в 1,08 рази в порівнянні з доопераційним показником ($P > 0,05$). Клінічно хворі в даній групі були в свідомості, адекватні, орієнтовані, об'єктивно відмічено жовтушність шкіри і склер, стан їх оцінювався як близький до задовільного. Після виконаного одномоментного оперативного втручання активність трансаміназ і ЛФ неістотно зростали до 24 години постдекомпресійного періоду. Не дивлячись на

вираженість реперфузійного пошкодження, про що свідчить суттєве зростання маркера пошкодження печінки в ранній післяопераційний період, клінічно він протікав без видимої активації проявів ПН. В доопераційному періоді ПН була в стадії компенсації, а ризик її виникнення в постдекомпресійному періоді був мінімальним. Летальності серед пацієнтів цієї групи з причини наростаючої ПН не було.

В IV групі, в якій рівень білірубінемії у хворих в доопераційний період перевищував 301 мкмоль/л, показник L-FABP печінки був у 6,4 разів вищим за контрольний показник ($P < 0,05$). Через 3 години після проведеної декомпресії рівень цього маркера зріс на 16,22 % ($P < 0,05$) в порівнянні з доопераційним показником, що у 7 разів перевищувало контрольний показник. На 24 годину постдекомпресійного періоду рівень маркера пошкодження печінки сягнув пікового рівня переважаючи доопераційний рівень на 21,03 %, а по відношенню до контрольного показника перевага склала 8,09 рази. Клінічно ж ПН знаходилась в стадії субкомпенсації, хворі були в свідомості, рівень альбуміну незначно знизився, а показники коагулограми не вказували на істотність зрушень в згортальній системі крові. Після виконаного оперативного втручання явища ПН зросли, проте вони відповідали субкомпенсованим зрушенням. Білірубін у таких хворих до операції перевищував контрольний показник норми в 22,9 рази ($P < 0,05$), на 3-тю годину після ліквідованого холестазу він неістотно зріс в порівнянні з доопераційним в 1,01 рази ($P > 0,05$). На 1-шу післяопераційну добу цей показник перевищував доопераційний рівень в 1,04 рази ($P > 0,05$). Як видно із таблиць розділу 4, схожу динаміку відмічено у показниках ЛФ і трансаміназ. Летальності серед пацієнтів цієї групи з приводу наростаючої ПН не було, але медикаментозна корекція в доопераційний і післяопераційний період була достатньо інтенсивною. Тому у цієї категорії хворих ПН була субкомпенсована, а ризик зростання її в післяопераційний період - високий. Проте, як видно із 5-го розділу включення в комплексну терапію запропонованого препарату значно знижує ризик її виникнення в післяопераційному періоді і дозволяє проводити одномоментні оперативні втручання, направлені на відновлення відтоку жовчі.

При тривалій жовтяниці в I групі хворих з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л доопераційний показник L-FABP печінки в 3,3 рази перевищував показник контрольного рівня ($P < 0,05$). Через 3 години після відновлення відтоку жовчі рівень цитолізу зріс на 9,63 %, перевищуючи контрольний рівень в 3,7 рази ($P < 0,05$). На 1-шу постдекомпресійну добу показник деструктивної активності печінки досяг пікового рівня, що на 16,62 % було вищим за доопераційний показник ($P < 0,05$), а перевищення контрольного рівня збільшилось в 4,04 рази. Середній показник білірубінемії після проведеного оперативного втручання до 1-ї доби неістотно знизився. Рівень АлАТ на початок операції перевищував контрольний показник у 2,6 рази, а свого пікового рівня він досягнув на 1-шу добу після ліквідації холестазу, перевищивши доопераційний показник активності в 1,1 рази ($P > 0,05$). Приблизно таку ж динаміку росту спостерігали в АсАТ. Показник ЛФ до проведення оперативного втручання перевищував його контрольний рівень в 1,4 рази, а після відновлення відтоку жовчі найвищої активності досягнув на 1-шу добу, перевищивши доопераційний рівень у 1,06 рази ($P > 0,05$). У більшості хворих ПН носила компенсаторний характер, а при збільшенні тривалості жовтяниці була на стадії субкомпенсації. Після ліквідованого холестазу ПН перейшла в субкомпенсовану стадію, проте консервативна терапія приносила хороші результати, не приводячи до летальних наслідків з причини наростання ПН. Тому ризик виникнення ПН в цієї групи пацієнтів при виконанні одномоментного оперативного втручання залишається високим, а запропонована медикаментозна корекція зводить до мінімуму виникнення цього ускладнення.

В II групі хворих з тривалістю жовтяниці доопераційний показник цитолізу за даними маркера пошкодження гепатоцитів в 4,9 рази перевищував контрольний показник норми. Через 3 години після проведеної декомпресії ЖП активність цитолізу зросла на 12,41 % ($P < 0,05$), перевищуючи контрольний показник в 5,6 разів. А найвищий рівень деструкції печінкових клітин відмічено на 1-шу післяопераційну добу будучи на 19,46 % вищим за доопераційний рівень ($P < 0,05$), та в 6,06 рази переважало контрольний показник норми. Показник

білірубін у доопераційному періоді в 9,2 рази перевищував нормальний рівень ($P < 0,05$), а подальше зростання його відмічено в ранньому післяопераційному періоді (3 і 24 година) в 1,02 та 1,14 рази відповідно по відношенню до передопераційного стану ($P > 0,05$). До проведення оперативного втручання рівень трансаміназ в цій групі перевищував норму в 3,6 разів – АлАТ і 3,2 рази – АсАТ ($P < 0,05$). Після декомпресії ЖП активність цих показників недостовірно зростала до 1-ї постдекомпресійної доби (в 1,2 рази – АлАТ і в 1,03 рази АсАТ) в порівнянні з доопераційним рівнем. Маркер холестазу до декомпресії перевищував контрольний рівень в 1,8 рази, а після відновлення пасажу жовчі зріс в 1,1 рази за 24 години в порівнянні з доопераційним показником ($P > 0,05$). ПН в доопераційному періоді знаходилась в стадії субкомпенсації. А після ліквідації холестазу, не зважаючи на зростання деструктивних змін, за даними лабораторних показників, ПН залишалась в цій же стадії, проте істотне зростання цитолізу за даними рівня L-FABP вказує на необхідність адекватної корекції ішемічно-реперфузійних зрушень в печінці у пацієнтів цієї групи. Летальних наслідків серед хворих на ОЖ ми не спостерігали. Отже, ПН в досліджуваній групі знаходиться в стадії субкомпенсації, а ризик виникнення її в післяопераційному періоді при виконанні одномоментного оперативного втручання є високим.

В III групі хворих з тривалою ОЖ доопераційний маркер цитолізу печінки перевищував контрольний показник в 7,2 разів ($P < 0,05$). Через 3 години після ліквідованого холестазу рівень активності L-FABP печінки зріс на 15,60 % ($P < 0,05$), перевищуючи контрольний показник в 8,5 разів ($P < 0,05$), а пікового рівня він досягнув на 1-шу постдекомпресійну добу зрісши на 24,59 % по відношенню до доопераційного рівня ($P < 0,05$), та переважаючи контрольний показник в 9,5 разів ($P < 0,05$). Жовтяниця в пацієнтів даної групи була виражена, в усіх відмічали зміну забарвлення сечі і калу, у деяких пацієнтів був наявний свербіж шкіри та гіркуватий присмак в роті. Свідомість у них не була порушена. Із інших біохімічних показників крові видно, що рівень білірубін у до операційного втручання перевищував контрольний показник в 15,4 разів, а до 1-ї

постдекомпресійної доби неістотно зростав в 0,9 разів, перевищуючи попередній показник. Активність АлАТ до ліквідації холестазу перевищувала контрольний показник в 4,7 рази, АсАТ - в 4,1 рази ($P < 0,05$), а після відновлення відтоку жовчі неістотно зростала до 1-ї доби післяопераційного періоду. Вміст ЛФ в ішемічний період у 2,7 рази перевищувала контрольний показник, а через 24 години постдекомпресійного періоду зріс в 0,97 разів ($P > 0,05$). В післяопераційному періоді ПН зростає, в 1-шу добу помірно збільшувалась жовтяниця, хворі відмічали слабкість, пітливість, свербіж, проте були в свідомості, в подальшому ці явища проходили. Отже, пацієнти цієї групи в доопераційному періоді знаходилися в субкомпенсованій стадії ПН, яка інтенсивно наростала в післяопераційному періоді, а ризик її прогресування необхідно оцінювати як високий, що потребує корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження. Летальних наслідків з причини поліорганної дисфункції на ґрунті ПН не було.

В IV групі хворих з тривалою ОЖ доопераційний показник маркера пошкодження печінки перевищував контрольний рівень у 8,1 разів ($P < 0,05$). На 3-тю годину після проведеної декомпресії ЖП він зріс на 18,89 % в порівнянні з доопераційним рівнем ($P < 0,05$), переважаючи контрольний показник в 9,9 разів ($P < 0,05$). Пікового рівня показник деструкції гепатоцитів досягнув на 1-шу постдекомпресійну добу, перевищуючи доопераційний на 27,89 % ($P < 0,05$), а по відношенню до контрольного рівня різниця склала 11,2 рази ($P < 0,05$). Рівень білірубінемії до операції перевищував нормальний показник у 28,2 разів ($P < 0,05$), а при неістотному зростанні на 1-шу післяопераційну добу різниця з контрольним показником зростає до 29,6 разів ($P < 0,05$). Активність АлАТ до операції перевищувала контрольний показник в 6,4 рази ($P < 0,05$), а АсАТ - в 4,98 рази. В ранньому післяопераційному періоді (3 і 24 години) показники трансаміназ неістотно зростали, а їхній піковий рівень на 1-шу післяопераційну добу перевищував контрольні показники норми в 7,45 рази – АлАТ ($P < 0,05$), та в 6,22 рази – АсАТ ($P < 0,05$). До проведення декомпресії ЖП показник ЛФ достовірно перевищував нормальний рівень в 2,94 рази. До 1-ї післяопераційної

доби цей показник несуттєво зростав відрізняючись від контрольного рівня в 3,07 рази ($P < 0,05$). Клінічно до оперативного втручання у цих хворих відмічалась виражена жовтушність шкірних покривів і склер, сеча була темною, а кал ахолічним, у більшості пацієнтів була нудота, свербіння шкіри та зміна присмаку в роті. Хворі були в'ялими, апатичними, проте в свідомості, у багатьох відмічено порушення ритму сну. В крові зменшилась кількість альбуміну, та відмічались зрушення згортальної системи крові. Після виконаного оперативного втручання явища ПН у більшості хворих наростали, з'являлась ейфорія чи депресія, деякі пацієнти були дезорієнтовані в часі та просторі. Наростали явища анемії, гіпопротеїнемії, коагулопатії. Не зважаючи на лікування, після формування біліодигестивного співустя з лапаротомного доступу в одного пацієнта наростали явища ПН, що привело до поліорганної дисфункції і летального наслідку. Проте, слід відмітити, що в післяопераційному періоді ПН протікала дуже важко у хворих, в яких доопераційний показник маркера пошкодження печінки в 10 і більше разів перевищував контрольний рівень. ПН у цієї групи пацієнтів в доопераційному періоді була оцінена нами в стадії субкомпенсації, а ризик прогресування її в післяопераційному періоді був високим, чи дуже високим, вимагало у деяких хворих, окрім корекції реперфузійного пошкодження печінки, двоетапного оперативного втручання, де першим етапом було малоінвазивне розрішення холестазу з подальшим відстроченим відновленням відтоку жовчі.

В I групі хворих на хронічну ОЖ доопераційний рівень L-FABP печінки перевищував контрольний показник в 4,9 рази ($P < 0,05$). На 3-тю годину після відновлення відтоку жовчі він зріс на 14,84 %, а на 24 годину - на 24,32 % в порівнянні з доопераційним рівнем ($P < 0,05$). Це перевищувало нормальний показник в 5,7 рази на 3 годину і в 6,5 рази - на 24 годину післяопераційного періоду. В усіх пацієнтів рівень білірубінемії не перевищував 100 мкмоль/л. Показники трансаміназ до операції перевищували нормальний рівень в 1,8 рази ($P < 0,05$), а після проведеної декомпресії ЖП неістотно зростали в порівнянні з до- і післяопераційними (до 24 години) показниками. Рівень ЛФ до декомпресії перевищував контрольний рівень у 2 рази ($P < 0,05$), а після відновлення відтоку

жовчі недостовірно зростав до 1-ї післяопераційної доби, переважаючи на піку зросту контрольний рівень в 2,05 рази. Клінічно явища ПН відображали зміни описані вище, жовтушність шкірних покривів і слер була видима, частина хворих чітко не відмічали про зміну забарвлення сечі та калу, явищ енцефалопатії не було або вони не були виражені. Після проведеного одномоментного оперативного втручання явища ПН у хворих зростали, проте піддавались медикаментозній корекції. На це вказує і зростання цитолітичної активності в післяопераційному періоді за даними маркера пошкодження печінки. Висока небезпека виникнення ПН в постдекомпресійному періоді потребувала адекватної корекції ішемічно-реперфузійних зрушень в печінці даних пацієнтів. Хворі даної групи в доопераційному періоді оцінювались нами як такі, що знаходилась в стадії компенсації чи субкомпенсації ПН, а ризик виникнення її в післяопераційному періоді високим. Летальності серед даної групи хворих з причини наростаючої ПН не було.

В II групі хворих з хронічною ОЖ доопераційний рівень активності L-FAVP печінки перевищував контрольний показник в 5,85 рази ($P < 0,05$). Через 3 години після ліквідації холестазу цитолітична активність зросла на 17,54 % ($P < 0,05$), переважаючи нормальний показник в 7,09 рази ($P < 0,05$). Найвищий показник деструкції гепатоцитів зафіксований на 1-шу післяопераційну добу, перевищуючи доопераційний рівень на 26,12 % та контрольний - в 7,92 рази ($P < 0,05$). Стан пацієнтів оцінювався як середнього ступеня тяжкості. Жовтяниця була виражена, зміну забарвлення калу і сечі відмічали практично усі хворі. Третина пацієнтів відмічали порушення ритму сну. У більшості хворих відмічено зниження уваги, легка ейфорія. Це підтверджується і іншими показниками. Так, доопераційний рівень білірубінемії перевищував контрольний показник в 8,5 рази ($P < 0,05$), а після ліквідації холестазу неістотно зростав до 1-ї післяопераційної доби, перевищуючи контрольний показник в 9,26 рази ($P < 0,05$). Показники трансаміназ до ліквідації холестазу перевищували контрольний показник: в 2,4 рази – АлАТ і в 2,08 – АсАТ. Після відновлення відтоку жовчі відзначено недостовірне зростання активності трансаміназ до 1-ї

постдекомпресійної доби, перевищуючи контрольний показник: в 3,05 рази – АлАТ і в 2,36 – АсАТ. Показник холестазу, котрий відображений ЛФ, до операції перевищував контрольний показник в 2,17 рази. Після відновлення відтоку жовчі явища холестазу зростали до 24 години після декомпресії, переважаючи контрольний рівень в 2,29 рази. Таким чином, після операції нами відмічено неістотний ріст рівня білірубінемії, показників ЛФ, АлАТ, АсАТ та суттєвий ріст маркера пошкодження печінки. Клінічно також відзначено активацію проявів ПН. У пацієнтів із зовнішнім дренажуванням ЖП в 1-шу добу відмічено виділення невеликої кількості жовчі, зниження уваги, емоційну лабільність. Хворі цієї групи розглядались нами як такі, що знаходились в доопераційному періоді в субкомпенсованій стадії ПН, а ризик активації ішемічно-реперфузійних ушкоджень печінки високим. Летальних наслідків з причини наростаючої ПН після виконаного оперативного лікування ми не спостерігали.

В III групі хворих на хронічну ОЖ доопераційний рівень маркера пошкодження печінки перевищував контрольний показник в 9,61 рази ($P < 0,05$). Через 3 години після відновлення відтоку жовчі активність цитолітичного маркера зросла на 21,07 % ($P < 0,05$), перевищуючи контрольний рівень в 12,18 рази ($P < 0,05$). На 24 годину післяопераційного періоду рівень маркера пошкодження печінки зріс на 29,20 % в порівнянні з доопераційним показником ($P < 0,05$), перевищуючи контрольний показник норми в 13,58 рази ($P < 0,05$). До оперативного втручання рівень білірубінемії перевищував показник норми в 14,18 рази, активність АлАТ перевищила норму в 3,4 рази, АсАТ- в 3,06 рази, а ЛФ - в 3,85 рази. Стан хворих до оперативного втручання оцінювався як середньої важкості чи важкий. Жовтушність шкіри і склер виражені, наявний свербіж. Сеча була темного кольору, кал ахолічний. Більшість пацієнтів відмічали порушення сну, лабільність настрою, кволість. Рівень білка в крові таких хворих був знижений, відмічали дисфункцію згортальної системи крові. Після виконаного оперативного втручання, яке було направлене на відновлення відтоку жовчі, явища ПН істотно зросли, на що вказує маркер пошкодження

печінки. Рівень білірубінемії в цій групі неістотно зростав до 24 годин постдекомпресійного періоду в порівнянні з доопераційними виличинами, перевищуючи контрольний показник в 16,51 разів, таку ж динаміку відмічено і в наступних показниках, де рівень АлАТ в піковий період перевищував контрольну величину в 3,77 рази, АсАТ - в 3,64 рази, а ЛФ - в 3,91 рази. Загальний стан усіх хворих оцінювали як важкий. Відзначено наростання клінічних проявів енцефалопатії, зниження показників вмісту білка в сироватці крові, еритроцитів, явища гіпокоагуляції за даними коагулограми. Одна пацієнтка померла, доопераційний показник маркера пошкодження печінки в неї перевищував контрольний показник в 11,43 рази.

Усі пацієнти в доопераційному періоді оцінені нами як такі, що знаходились в стадії субкомпенсації ПН, а ризик активації її в постдекомпресійному періоді був високим чи дуже високим у хворих, у яких доопераційний показник активності L-FABP печінки перевищував норму в 10 і більше разів. Тому пацієнтам, у котрих загроза прогресування ПН була дуже високою, ми попередньо виконували черезшкірну, черезпечінкову декомпресію ЖП під контролем сонографії з наступним плановим відновленням пасажу жовчі.

В IV групі хворих з хронічною ОЖ доопераційний показник маркера пошкодження печінки в 13,25 разів перевищував контрольний рівень. Ці хворі знаходились в тяжкому стані, колір їхньої шкіри був жовтушний, навіть з землистим відтінком, шкіра суха з розчухами. Відмічались порушення сну, апетиту, схуднення. Усі вони відзначали швидку втомлюваність, сонливість, апатію, їхня мова була монотонною, на запитання відповідали з затримкою. Доопераційний показник білірубінемії у них перевищував контрольний рівень в 24,37 рази. Показники трансаміназ до декомпресії перевищували норму: в 5,77 рази – АлАТ і в 3,74 – АсАТ. Вміст ЛФ до початку відновлення відтоку жовчі перевищував контрольний показник в 4,52 рази. На тяжкість стану хворих вказували гіпопротеїнемія, зміни в коаулограмі, зростання сечовини і креатиніну - ознаки гепаторенального синдрому. В післяопераційному періоді відмічено різке наростання явищ ПН. Маркер пошкодження печінки в порівнянні з

доопераційною величиною зріс на 3-ю годину постдекомпресійного періоду на 27,72 %, ($P < 0,05$), що перевищувало контрольний рівень у 18,34 рази ($P < 0,05$), а пікового рівня показник цитолізу досягнув на 1-шу добу постдекомпресійного періоду, перевищуючи доопераційний показник на 35,07 % ($P < 0,05$), що було в 20,41 рази більше за контрольний рівень ($P < 0,05$). Після виконаної декомпресії вміст білірубину в сироватці крові недостовірно зростав на протязі 24 годин, перевищуючи показник норми в 25,73 рази ($P < 0,05$). Така ж тенденція відмічалась і в інших обстежених показниках. Так, активність АлАТ різнилась від контрольної в 6,22 разів, АсАТ - в 4,28 рази, а рівень ЛФ - в 5,23 разів. Стан хворих був важкий, відмічався печінковий запах з рота, у 3-х пацієнтів стан психіки оцінювався як сопор, вони були дезорієнтовані в часі і просторі, решта пацієнтів були в'ялими, сонливими, інколи відмічались періоди збудження.

Пацієнти цієї групи оцінені нами як такі, що знаходились в декомпенсованій стадії ПН, а після відновлення відтоку жовчі ризик її прогресування був дуже високий. Один пацієнт помер. В зв'язку з чим, у решти пацієнтів цієї групи ми виконували черезшкірне, черезпечінкове дронування ЖП під контролем сонографії з включенням в комплекс медикаментозних препаратів і корвітину. Це дозволило попередити прогресування ПН в післяопераційному періоді, та зменшити летальність.

Враховуючи доопераційну ПН та прогресування її в постдекомпресійному періоді за рівнем маркера пошкодження печінки, ми відмітили, що показник гепатоцитолізу найактивніше зростав у пацієнтів з високим ризиком. Сюди входили хворі на гостру ОЖ з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л, усі пацієнти з тривалою та хронічною ОЖ. Цим хворим в контрольній групі було застосоване одно- (43) і двохетапне (4) оперативне втручання. При цьому померло троє хворих. Двохетапне оперативне втручання виконувалось хворим на тривалу ОЖ з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л та пацієнтам на хронічну ОЖ з рівнем білірубину крові понад 200 мкмоль/л. Критерієм до вибору даної тактики була різниця між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним рівнем в 10 і більше разів від норми. В групі після корекції помер 1 хворий.

Виходячи з цього, ми порівняли динаміку маркера пошкодження печінки в групі пацієнтів з дуже високим ризиком прогресування ПН, котрим виконувались одномоментне оперативне втручання (6 хворих з контрольної групи), двохетапне втручання (4 чоловік контрольної групи) і двохетапне втручання в поєднанні з медикаментозною корекцією корвітином (5 хворих основної групи).

Таблиця 6. 1

Показники L-FABP у хворих з дуже високим ризиком прогресування ПН, при різних видах оперативного втручання. (M±m)

Група хворих	Рівень маркера пошкодження гепатоцитів, нг/л						
	Перед операцією	Після операції					
		Згод.	I-ша доба	II-га доба	III-тя доба	IV-та доба	V-та доба
Одноетапне оперативне втручання, контрольна група (n = 6)	6449,92± 631,77	8543,36 ± 663,94	9843,45± 791,74*	8403,36± 227,75*	6984,38± 529,80	6179,87 ± 627,22	5471,74± 898,45
Двохетапне оперативне втручання, контрольна група (n = 4)	6693,58± 713,44	8590,62± 607,28	9663,47± 696,34*	8368,24± 665,77	6954,90 ±457,12	6057,78 ± 525,64	4391,79± 397,31*
Двохетапне оперативне втручання, основна група (n = 5)	6393,50± 430,45	8059,19± 753,91	9062,56± 804,45*	7800,42± 663,76	6543,15± 462,28	5689,47± 521,70	3654,21± 441,93*
Примітка: * - істотність різниці перед- і післяопераційних показників, P<0,05							

У контрольній групі хворих (таб. 5.1), котрим проводилось одноетапне оперативне втручання, показник активності гепатоцитолізу на 3-тю годину зріс на 32,46 % в порівнянні з доопераційною величиною. На піку активності відсоток різниці становив 52,61 %, а абсолютна величина достовірно відрізнялась від доопераційної (P<0,05). На 2-гу післяопераційну добу рівень L-FABP перевищував доопераційний показник на 30,29 % і достовірно відрізнявся від останнього (P<0,05). В послідууючу добу активність маркера пошкодження печінки була вищою на 8,29 % в порівнянні з доопераційною величиною, а в

наступні дві доби ці показники знизились і були нижчими від аналогічного доопераційного на 4,19 і 15,17 % відповідно. У хворих контрольної групи, котрим проводилось двохетапне оперативне втручання, відсоток зростання активності гепатоцитолізу на 3 годину становив 28,34 %. На 1-шу добу постдекомпресійного періоду рівень маркера пошкодження печінки був істотно вищим в порівнянні з доопераційним показником, на 44,37 % переважаючи його ($P < 0,05$). В послідуочу добу різниця гепатоцитолізу з доопераційним станом становила 25,02 %, а на 3-тю добу – 3,90 %. В подальші дві доби рівень L-FABP був нижчим за доопераційний показник на 9,50 % і 34,39 %, причому в останню досліджувану добу ця різниця була достовірною ($P < 0,05$). В основній групі хворих, котрим окрім запропонованої корекції проводили малоінвазивну декомпресію ЖП, рівень гепатоцитолізу на 3-тю годину зріс на 26,05 %, що на 6,41 % було нижчим в порівнянні з контрольною групою хворих, котрим виконували одноетапне оперативне втручання. На 1-шу післяопераційну добу досліджуваний показник активності продовжував зростати і на 41,74 % був вищим від доопераційної величини та на 10,87 % відрізнявся від показника з контрольної групи, де виконували одномоментну декомпресію. Причому їхня абсолютна величина була достовірно вищою за доопераційний рівень ($P < 0,05$). В послідуочу добу рівень маркера пошкодження печінки був вищим за доопераційний стан на 22,01 %. На 3-тю добу ця різниця склала лише 2,34 %, а в послідуочі доби показники післяопераційної активності були нижчими за доопераційний рівень на 11,01 і 42,84 % відповідно. Причому на 5-ту добу ця різниця була істотною ($P < 0,05$). Отже, відмічено істотне зниження активності гепатоцитолізу у групі хворих, котрим проводили малоінвазивне втручання з медикаментозною корекцією.

Основні положення розділу висвітлено в публікаціях:

208. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Ішемічно-реперфузійний синдром у хворих на обтураційну жовтяницю. Хірургічна тактика та медикаментозна корекція // Харківська хірургічна школа. - 2007. - № 4.- С. 77-81.

203. Максимлюк В.І., Смачило І.І., Цвях А.І. Шляхи покращення результатів

хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю спричинену жовчнокам'яною хворобою // Галицький лікарський вісник.- 2002.- Т. 9, № 3.- С. 195-197.

АНАЛІЗ Й УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Не дивлячись на удосконалення оперативної техніки, ендоскопічних технологій, досягнення сучасної дезінтоксикаційної терапії та анестезіології летальність при тяжких формах ОЖ становить від 7 до 42 % [19, 209, 210]. За даними більшості авторів, основної причиною її є гостра ПН [10, 211]. Вона проявляється у різні періоди захворювання, ускладнюючи його перебіг, визначаючи прогноз хвороби на початку, на висоті його, в найближчі дні після операції. В зв'язку з цим, на нашу думку, найважливішим завданням на шляху покращення результатів лікування хворих на ОЖ є рання діагностика функціонального стану печінки з наступною адекватною його корекцією.

Досвід хірургів показує, що причиною ПН у ранньому післяопераційному періоді є морфологічні та функціональні зміни печінки, які відбуваються внаслідок одномоментної декомпресії ЖП. Клінічні спостереження та експериментальні дослідження не дали до цього часу пояснення, що лежить у природі даного явища. Все це спонукало нас до вивчення глибини морфологічних змін тканини печінки в умовах змодельованої ОЖ до та після декомпресії ЖП через 3, 24 та 48 години, на 54 щурах. При цьому підтверджено, що при обтурації ЖП виникають явища стазу жовчі, деструктивні зміни в тканині печінки. Після декомпресії ЖП нами відзначено наростання проявів холестазу на третю післяопераційну годину з прогресуванням деструктивних змін та помірною інфільтрацією лейкоцитами, лімфоцитами та нейтрофілами печінкової тканини. Протягом першої післяопераційної доби ці явища наростали, а інвазія форменими елементами крові печінкової тканини значно зросла, проте в посліуючу добу деструктивні зміни зменшились.

На жаль, сучасні методи дослідження, що використовують зазвичай в клінічній практиці, не завжди достовірно відображають важкість структурних

порушень у печінці, а також її функціональні резерви. Виходячи з цього, нами, окрім загальноприйнятих біохімічних показників: рівня загального білірубину і його фракцій, ферментів в сироватці крові (АлАТ, АсАТ, ЛФ), вперше для вивчення глибини цитолізу у хворих на ОЖ визначено маркер пошкодження тканини печінки /L-FABP/.

Визначення параметрів функціонального стану печінки проводили в доопераційний період, через 3 години і в наступні п'ять діб післяопераційного періоду. Обстежено 140 хворих на гостру, тривалу та хронічну ОЖ. Усіх їх розділено на 4 групи за рівнем білірубину в сироватці крові. В першій групі пацієнтів він не перевищував 100 мкмоль/л, в другій – складав від 101-200 мкмоль/л, в третій - був в межах 201-300 мкмоль/л, в четвертій - понад 300 мкмоль/л.

Аналізуючи динаміку показників рівня білірубінемії, АлАТ, АсАТ, ЛФ в ранньому післяопераційному періоді (до 24 години) у хворих на гостру ОЖ, відмічено недостовірне їх зниження у пацієнтів з доопераційним рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л, неістотне зростання при доопераційній білірубінемії понад 200 мкмоль/л та поступове зменшення цих показників в наступні дні після операції.

За даними рівня маркера пошкодження тканини печінки, у хворих на гостру ОЖ встановлено зростання цитолітичної активності протягом 1-ї постдокомпресійної доби в усіх пацієнтів в порівнянні з доопераційними величинами. Причому, значення цього показника були тим більші, чим більший доопераційний рівень білірубінемії. Динаміка зростання рівня L-FABP була достовірною на відміну від показників амінотрансфераз. Необхідно відзначити, що у пацієнтів з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л до операції, процеси цитолізу гепатоцитів не були вираженими. В післяопераційному періоді, починаючи з другої доби відзначено зменшення досліджуваного показника. Достовірно нижчим він був в порівнянні з доопераційним рівнем в I групі пацієнтів з 2-ї післяопераційної доби, в II і III групах хворих - з 3-ї

післяопераційної доби, а в 4-тій групі - з 4-ї доби відповідно.

Оцінюючи прояви холестатичного синдрому у пацієнтів на тривалу ОЖ за даними рівня білірубінемії в сироватці крові та ЛФ, нами відзначено неістотне їх зростання в порівнянні з доопераційними значеннями протягом 1-ї доби після операції, із зниженням цих показників в наступні дні. Цитолітична активність печінки за даними амінотрансфераз у цієї категорії хворих неістотно зростала протягом першої післяопераційної доби в порівнянні з доопераційними величинами. Починаючи з другої доби після операції відзначено зниження активності гепатоцитолізу. Достовірно нижчими за доопераційний рівень показники його були на 3 та 4-ту післяопераційну доби.

Моніторинг показника L-FABP у пацієнтів на тривалу ОЖ свідчить про достовірне зростання цитолітичної активності на 3 годину післяопераційного періоду в порівнянні з доопераційними його величинами в усіх чотирьох групах хворих. На 24 годину постдекомпресійного періоду відмічено достовірне зростання показника L-FABP до пікової величини, який істотно перевищував доопераційні і попередні післяопераційні його рівні. Це вказує на суттєву активацію синдрому цитолізу відразу ж після операції та зростання цієї активності протягом 1-ї післяопераційної доби. З 2-ї післяопераційної доби нами відзначено зниження показника гепатоцитолізу в порівнянні з доопераційними величинами. Так, в I-II групах пацієнтів цю різницю зафіксовано з 3-ї післяопераційної доби, а в III-IV групах - з 4-ї доби. Все вказує на більш виражені деструктивні процеси в тканині печінки у хворих на тривалу ОЖ, в порівнянні з гострою.

У хворих на хронічну ОЖ, за даними рівня білірубину в сироватці крові, ЛФ, відмічено більш виражені ознаки холестазу в до- і післяопераційному періоді в порівнянні з гострою та тривалою ОЖ. Так, на 3-тю годину після операції, а в наступному і протягом першої доби відзначено зростання досліджуваних величин холестазу в порівнянні з доопераційними їх значеннями. Починаючи з 2-ї доби після операції відмічено зниження рівня білірубінемії і в I-II групі хворих,

лише з 3-ї доби ці показники були суттєво нижчими за доопераційний рівень, а в III та IV групах - ця різниця зафіксована на 4-у добу.

При хронічній ОЖ відзначено також збільшення рівня ферментативної активності печінки до та після операції. Проте рівень цитолітичної активності за даними АлАТ, АсАТ був менш вираженим, ніж показники, котрі характеризують холестатичний синдром. Найбільш інформативним показником гепатоцитолізу залишається маркер пошкодження печінки. Рівень його активності в передопераційний період зростав із збільшенням тривалості жовтяниці та рівня білірубіну в сироватці крові хворих. Після відновлення відтоку жовчі у хворих на хронічну ОЖ відмічено істотне зростання рівня маркера L-FABP на 3-тю та 24 годину, в порівнянні з доопераційними величинами. Нами встановлено пряму залежність наростання рівня показника L-FABP від рівня білірубінемії в передопераційному періоді і тривалості жовтяниці. З 2-ї доби післяопераційного періоду відзначено зниження маркера гепатоцитолізу. Достовірно нижчі показники, в порівнянні з передопераційними рівнями, зафіксовано в I групі хворих на 4-у, а в II-IV групах - на 5-у добу. Такі високі показники гепатоцитолізу та тривалий термін їх зниження після операції вказують на наявні глибокі ураження печінки у хворих на хронічну ОЖ.

Підсумовуючи отримані результати досліджень у хворих на ОЖ, нами відмічено наростання у них цитолітичного синдрому при збільшенні тривалості жовтяниці за умов однакового доопераційного рівня білірубінемії. Після проведеної декомпресії ЖП лабораторні показники гепатоцитолізу неістотно зростали на протязі 1-ї доби післяопераційного періоду, а динаміка їхнього зниження залежала від доопераційного рівня білірубінемії та тривалості ОЖ. Показники активності амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), котрі характеризують цитолітичну активність в печінці, не завжди точно відображали рівень гепатоцитолізу. За нашими даними, найточнішим методом, котрий дозволяє об'єктивно оцінити ступінь гепатоцитолізу, виявити приховану або латентну форму ПН (при нормальних або близьких до них біохімічних показниках), є визначення рівня L-FABP в сироватці крові пацієнтів.

Лікування пацієнтів на ОЖ включає в себе декомпресію ЖП. Саме їй відводиться ключова роль в поглибленні ПН після відновлення прохідності ЖП [10, 19, 210]. На думку багатьох авторів, декомпресія ЖП супроводжується морфо-функціональними зрушеннями в печінці, що підтверджено даними наших досліджень. Окремі автори розглядають холестази і наступну декомпресію, як ішемічно-реперфузійний синдром з пошкодженням паренхіми печінки [10, 14, 16]. Ліквідація холестази сприяє активації притоку крові, пошкоджуючи клітини печінки внаслідок дії активних форм кисню [193]. Результатом взаємодії вільних радикалів кисню між собою та біологічними мембранами є вільнорадикальне перекисне окислення [38, 212, 213].

З метою з'ясування активності ендогенних вільнорадикальних процесів в печінці нами досліджено рівень спонтанної хемілюмінесценції плазми крові хворих на ОЖ. Цей показник відображає протікання окислювальних процесів з участю радикалів і пероксирадикалів ліпідної природи, а також рівень антиоксидантної активності ліпідів, котрі мають інгібуючий вплив на ці процеси [199]. Проте, в цих умовах вільнорадикальне окислення протікає на невисокому рівні. Тому для активації цих процесів ми використали перекис водню, який потенціює переокислення ліпідів. Отримана світлосума, котра вимірюється в межах часу від спалаху до виходу проби на стаціонарний режим, є інтегральним показником, що залежить від швидкості утворення та використання вільних радикалів.

У хворих на гостру ОЖ з білірубінемією до 100 мкмоль/л активність вільнорадикального окислення неістотно зросла через 3 години після відновлення відтоку жовчі, а починаючи з 1-ї післяопераційної доби поступово знижувалась, досягнувши достовірної різниці між доопераційним станом активності і показниками з 3-ї доби постдекомпресійного періоду. У пацієнтів з рівнем білірубінемії від 101 до 200 мкмоль/л, відмічено достовірне зростання окислювальних процесів через 3 години після ліквідації холестази, з подальшим зниженням рівнів їх активності. В хворих з рівнем білірубіну в сироватці крові від 201 до 300 мкмоль/л показники хемілюмінесценції достовірно зросли в порівнянні

з доопераційною величиною на 3-ю годину післяопераційного періоду, а через 24 години після ліквідації холестазу досягли пікового рівня, суттєво відрізняючись від доопераційного та на 3-ю годину післяопераційного рівнів. В пацієнтів з білірубінемією понад 300 мкмоль/л, рівень активності окислювальних процесів суттєво зростав в ранній (3 і 24 години) післяопераційний період, а при подальшому вимірюванні показники хемілюмінесценції знижувались.

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

У пацієнтів з тривалою ОЖ з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л, динаміка активності процесів окислення характеризувалась достовірним зростанням показників на 3-тю постдекомпресійну годину в порівнянні з доопераційним рівнем. В той же час, пікової величини показники хемілюмінесценції досягли на 24 годину післяопераційного періоду, достовірно переважаючи перед- та післяопераційний (на 3-тю годину) рівні. В подальші дні показники вільнорадикального окислення поступово знижувались. Таку ж тенденцію відмічено і в решти хворих з тривалою ОЖ. Проте, рівень активності вільнорадикального окислення був істотнішим в пацієнтів, рівень білірубінемії у яких був вищим, а зниження його показників відбувалось відповідно повільніше. Це дозволяє нам ствердити, що реперфузійний синдром при тривалій ОЖ настає після операції, а піку свого розвитку досягає на 1-шу післяопераційну добу, з подальшою стабілізацією процесів окислення. При чому, рівень деструктивної активності в ранньому (3 і 24 години) післяопераційному періоді та інтенсивність нормалізації в подальші постішемичні дні залежать від рівня білірубіну в сироватці крові хворого.

У хворих на хронічну ОЖ відмічено істотне зростання показників хемілюмінесценції на 3 годину постдекомпресійного періоду в порівнянні з аналогічними доопераційними величинами. А в наступному в усіх пацієнтів показники активності окислювальних процесів на 24 годину післяопераційного періоду досягли найвищого рівня, що достовірно перевищувало доопераційні і післяопераційні (на 3-тю годину) величини. В подальші дні досліджувані процеси зменшували свою активність, в той же час, на 2-гу постдекомпресійну добу в усіх групах хворих відмічено достовірно вищий показник по відношенню до стану перед оперативним втручанням. Слід відмітити, що на 3-тю добу після ліквідації холестазу активність вільнорадикального окислення в пацієнтів з білірубінемією більше 200 мкмоль/л достовірно перевищувала передопераційний рівень, а суттєве зниження встановлено лише з 4-5 постдекомпресійної доби. Отже, характеризуючи динаміку окислювальних процесів у пацієнтів на хронічну ОЖ, нами відмічено зростання реперфузійного пошкодження до 24 години постдекомпресійного періоду, з подальшим поступовим зниженням показників активності. При чому, величина активності окислювальних процесів залежала від рівня білірубінемії, а час відновлення деструктивних процесів - від тривалості жовтяниці, оскільки відновні процеси в післяопераційному періоді у хворих на гостру, тривалу ОЖ відбувались швидше в порівнянні з хронічною ОЖ. Цей процес можна пояснити активацією запальної відповіді при хронічній ОЖ в післяопераційний період. Динаміка дослідження окислювальних процесів дає нам можливість стверджувати, що ішемічно-реперфузійний синдром має місце при лікуванні хворих на ОЖ. Ці процеси активуються після декомпресії ЖП і нарастають до 24 години післяопераційного періоду.

Виходячи з результатів отриманих нами досліджень, з урахуванням теоретичних і експериментальних уявлень про патогенез реперфузійного пошкодження тканини печінки, потенційно корисним може бути застосування скавенджерів (пасток) для вільних радикалів - антиоксидантів, засобів, що знижують активність нейтрофільних гранулоцитів [214, 215]. До таких препаратів відноситься блокатор 5-ліпоксигенази – кверцетин, в ін'єкційній формі – корвітин

[216, 217]. Основною властивістю цього препарату є потужна антиоксидантна дія, гальмування активності багатьох мембранозв'язаних ферментів (особливо ліпоксигеназ), модуляція рівня оксиду азоту в пошкоджених тканинах і крові, а також протекція мембранозв'язаних ферментів, які корегують іонний гомеостаз [217, 218]. Застосування цього препарату в ін'єкційній формі для корекції реперфузійного пошкодження печінки розглядається вперше.

Враховуючи дані гістологічного дослідження тканини печінки в умовах змодельованої ОЖ після декомпресії ЖП, результати біохімічних, імунологічних тестів функціонального стану її, а саме - наростання проявів холестазу на третю післяопераційну годину з прогресуванням деструктивних змін протягом першої післяопераційної доби, динаміку активності ендогенних вільнорадикальних процесів в печінці за даними хемілюмінограм плазми крові, у 72 хворих на ОЖ нами застосовано ін'єкційну форму корвітину по 0,5 г за 2 години до операції і через 2, 12, 22 години після декомпресії ЖП.

Для визначення ефективності лікувальної тактики усі хворі були поділені на 2 групи. В першу групу – контрольну, увійшли 68 пацієнтів з ОЖ, яким проводили традиційне, загальноприйняте лікування. Другу групу – основну, склали 72 хворих, у яких лікування проводили з включенням до програми традиційного лікування корвітину, із застосуванням двохетапного хірургічного методу лікування.

При застосуванні корвітину у хворих на гостру ОЖ з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л відмічено неістотне зростання показника активності окислювальних процесів через 3 години після відновлення відтоку жовчі. В подальшому рівень окислення знижувався, а достовірну різницю з передопераційною величиною відмічено з 2-ї постдекомпресійної доби. В той же час, в контрольній групі після декомпресії ЖП рівень активності окислювальних процесів зростав на 3 і 24 години, а при наступному зниженні достовірну різницю з доопераційною величиною відзначено з 3-ї доби після декомпресії ЖП. Отже, активність окислювальних процесів була нижчою у хворих, які отримали корвітин, а при

порівнянні післяопераційних показників в основній групі з нормальними величинами, суттєвої різниці не відмічено. Таким чином, у пацієнтів з рівнем білірубінемії до 100 мкмоль/л, реперфузійний синдром нівелюється введенням запропонованого препарату. В групі хворих з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л корегуюча терапія дозволила знизити істотне зростання показника на 3 годину постдекомпресійного періоду на 43,9 % при СХЛ, і 11,22 % при ІХЛ, та активізувати зниження рівнів окислення при послідуєчих обстеженнях. В пацієнтів контрольної групи з рівнем білірубінемії більше 200 мкмоль/л відмічено істотне зростання показників хемілюмінесценції в ранньому (3 і 24 години) післяопераційному періоді, тоді як включення корвітину в лікувальний комплекс дозволило знизити активність окислювальних процесів, про що свідчить несуттєве зростання аналогічних показників у хворих основної групи. Після досягнення пікового рівня на 1-шу постдекомпресійну добу відмічено активніше зниження проявів ішемічно-реперфузійного синдрому в цій групі хворих, оскільки достовірно нижча різниця з передопераційною величиною спостерігалась з 3-ї післяопераційної доби, тоді як у пацієнтів контрольної групи ця різниця встановилась на добу пізніше. Отже, запропонована терапія, з включенням корвітину дозволяє адекватно скорегувати реперфузійне зростання окислювальних процесів в ранній післяопераційний період у пацієнтів на гостру ОЖ, та активізувати дію антиоксидантних процесів в наступні післяопераційні дні. Аналізуючи рівень білірубину в сироватці крові у хворих з гострою ОЖ, які отримували корегуючу терапію, відмічено недостовірне зниження досліджуваного показника на 3-тю та 24 години постдекомпресійного періоду. Рівень білірубінемії на 2-гу післяопераційну добу був істотно нижчим за передопераційний.

Після операції у пацієнтів на гостру ОЖ з білірубінемією до 200 мкмоль/л рівень АЛАТ поступово знижувався, а при білірубінемії вище 200 мкмоль/л він недостовірно зростав до 1-ї післяопераційної доби, проте не перевищував показників з контрольної групи. З 2-ї післяопераційної доби в усіх хворих основної групи на гостру ОЖ активність досліджуваної амінотрансферази була

достовірно нижчою за передопераційний рівень, тоді як в контрольній групі пацієнтів ця різниця встановилась на добу пізніше. Це вказує на істотні корегуючі властивості запропонованої терапії. Схожу динаміку відмічено при визначенні активності АсАТ. Лише в пацієнтів з рівнем білірубіну в сироватці крові понад 300 мкмоль/л термін відновного процесу співпадав, як в основній, так і контрольній групах. Проте, застосування корвітину знизило показники активності досліджуваного ферменту в основній групі, що дозволило до 4-5 доби наблизити їх до нормального рівня.

Аналізуючи рівень цитолітичної активності, за даними маркера пошкодження печінки, в основній групі хворих з рівнем білірубінемії до 300 мкмоль/л не відмічено достовірного зростання його до 1-ї післяопераційної доби, а в пацієнтів з рівнем білірубіну в сироватці крові понад 300 мкмоль/л достовірно вищий цей показник відмічено лише на 24 годину постдекомпресійного періоду. Зниження цитолітичної активності в ранньому (3 та 24 години) післяопераційному періоді дозволило пришвидшити відновні процеси в наступні дні.

Таким чином, застосування корвітину в комплексній терапії у хворих на гостру ОЖ, дозволило нам компенсувати прояви ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки. Це вказує на доцільність включення його до комплексної терапії.

В усіх пацієнтів на тривалу ОЖ після застосування корвітину на 3 годину постдекомпресійного періоду відмічено неістотне зростання показників активності вільнорадикального окислення. Ця тенденція не змінилась і на 1-шу добу після проведеного оперативного втручання. Зростаючі показники активності вільнорадикального окислення істотно не перевищували передопераційні та попередні післяопераційні рівні, проте в пацієнтів з рівнем білірубіну в сироватці крові понад 300 мкмоль/л показник активності вільнорадикального окислення суттєво переважав передопераційну величину. В наступні дні показники хемілюмінограми поступово знижувались і з 3-ї постдекомпресійної доби були суттєво нижчими за передопераційні рівні. Отже, застосування корвітину у хворих на тривалу ОЖ дозволило різко знизити активацію окислювальних реакцій

в ранньому післяопераційному періоді і сприяло швидшій нормалізації показників їх активності. Слід відзначити, що величини цих показників залежали від рівня білірубінемії. Чим вищий його рівень, тим вищий показник вмісту радикалів кисню в крові.

В усіх пацієнтів основної групи з тривалою ОЖ рівень білірубіну в сироватці крові недостовірно знизився на 3 годину післяопераційного періоду, чого не спостерігалось в хворих контрольної групи. У цієї групи пацієнтів з рівнем білірубіну в сироватці крові до 200 мкмоль/л на 24 годину післяопераційного періоду рівень його неістотно зростав в порівнянні з передопераційними величинами. У хворих основної групи, відмічено поступове зниження рівня білірубінемії в постдекомпресійному періоді. У цієї ж групи хворих з рівнем білірубінемії понад 200 мкмоль/л постдекомпресійне зростання його на 1-шу добу не було таким істотним, як в пацієнтів контрольної групи. Таке зниження рівня білірубіну в сироватці крові в ранньому (3 і 24 години) післяопераційному періоді призвело до достовірного зниження рівня білірубіну у пацієнтів основної групи з білірубінемією 101 - 300 мкмоль/л на добу раніше, ніж у хворих контрольної групи. У пацієнтів з білірубінемією понад 300 мкмоль/л це дозволило зменшити рівень показника білірубінемії до 5-ї доби на 23,04 мкмоль/л.

Рівень АлАТ, АсАТ у хворих основної групи з білірубінемією до 300 мкмоль/л, після неістотного зменшення протягом 1-ї постдекомпресійної доби продовжував поступово знижуватись, і на третю добу досягнув істотно нижчої різниці з доопераційною величиною. В пацієнтів з показником білірубіну сироватки крові понад 300 мкмоль/л відмічено недостовірне зростання досліджуваного ферменту на протязі першої доби післяопераційного періоду, а в наступні дні зниження його в порівнянні з контрольною групою.

Маркер холестазу - ЛФ, неістотно зростала в усіх хворих на тривалу ОЖ протягом 1-ої доби постдекомпресійного періоду. Подальше зниження її вмісту, як і білірубіну в сироватці крові, відбувалось швидше в основній, ніж в контрольній групі. Відзначено істотне зниження проявів холестатичного синдрому у хворих на тривалу ОЖ з 2-ї післяопераційної доби, а цитолітичного

синдрому, за даними амінотрансфераз, - на добу пізніше.

При визначенні рівня маркера активності L-FABP печінки, встановлено, що в основній групі пацієнтів на тривалу ОЖ з рівнем білірубіну в сироватці крові до 100 мкмоль/л на 3-тю годину після декомпресії ЖП він недостовірно знизився в порівнянні з передопераційною величиною. На 24 годину цей показник зріс до передопераційного рівня, що в порівнянні з хворими контрольної групи, було суттєво нижчим. В наступні доби рівень активності L-FABP печінки був достовірно нижчим за передопераційний показник. У пацієнтів основної групи з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л після операції показник маркера активності L-FABP печінки на 3-тю годину залишався на передопераційному рівні, а на 24 годину він недостовірно зріс, що, в порівнянні з зростанням цього показника в контрольній групі, було суттєво нижчим. З наступної доби рівень гепатоцитолізу був достовірно нижчий за передопераційний стан. У хворих з рівнем білірубінемії понад 200 мкмоль/л на 3-тю годину постдекомпресійного періоду відмічено істотне зростання маркера пошкодження печінки в порівнянні з передопераційними величинами. На 24 годину рівень цього маркера достовірно перевищив передопераційний та попередній післяопераційний. Величина цих показників була достовірно нижчою за аналогічні з контрольної групи хворих. У пацієнтів основної групи з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л, не дивлячись на істотне зниження активності L-FABP в порівнянні з хворими контрольної групи, відновні процеси протікали значно повільніше.

Проведені дослідження вказують на обов'язковість використання корвітину в комплексному лікуванні пацієнтів на тривалу жовтяницю з рівнем білірубіну сироватки крові до 300 мкмоль/л. При рівнях білірубінемії понад 300 мкмоль/л поряд із запропонованим комплексним лікуванням необхідно застосовувати двохетапний метод хірургічного лікування.

У пацієнтів на хронічну ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л із застосуванням в лікуванні корвітину через 3 години після виконаної декомпресії ЖП показники вільнорадикального окислення не істотно зросли в порівнянні з передопераційною величиною. На 1-шу добу після відновлення відтоку жовчі

вони продовжували зростати досягнувши піку, при цьому суттєво переважаючи передопераційні рівні. В хворих з рівнем білірубіну крові понад 200 мкмоль/л на 3 годину після декомпресії ЖП показники активності вільнорадикального окислення достовірно зросли в порівнянні з доопераційною величиною. При послідуєчому визначенні показників хемілюмінограми відмічено найсуттєвіше їх зростання, що було істотно вищим в порівнянні з доопераційними і попередніми післяопераційними величинами. В наступні дні, в усіх хворих на хронічну ОЖ показники хемілюмінесценції знижувались. Проте, в пацієнтів III і IV груп, на 2-гу післяопераційну добу вони достовірно перевищували передопераційні рівні, чого не спостерігалось в групах з меншою тривалістю жовтяниці. Наступної доби рівні окислювальних процесів продовжували знижуватись, проте залишились істотно вищими від передопераційної величини. По відношенню до найвищого рівня активності на 1-шу постдекомпресійну добу в усіх хворих основної групи відмічено суттєво нижчі показники. З 4-ї доби після ліквідації холестаза рівень досліджуваних величин був достовірно нижчим за передопераційний та ранні післяопераційні рівні. Отже, при зростанні тривалості ОЖ та підвищенні рівня білірубіну в сироватці крові зростають і окислювальні процеси в хворих до 1-ї післяопераційної доби, а відповідно і сповільнюються відновні процеси в печінці в послідуєчі післяопераційні дні.

У пацієнтів, в лікувальну програму яких включено корвітин, в I і II групах на 3-тю годину після декомпресії ЖП рівень білірубінемії незначно знизився, а в III і IV - неістотно зріс. В той же час, у хворих, які не отримували корвітин, відмічено істотніше зростання рівня білірубіну в сироватці крові у всіх групах. На 1-шу добу в I групі він неістотно знизився, а в решти хворих недостовірно зростав досягнувши пікового рівня, проте був нижчим в порівнянні з показниками пацієнтів контрольної групи. Відновні процеси в хворих на хронічну ОЖ основної групи протікали швидше, що дозволило достовірно знизити показник рівня білірубіну в сироватці крові на 3-тю постдекомпресійну добу в порівнянні з доопераційними рівнями. Незважаючи на те, що абсолютні величини і динаміка їх розвитку вказує на позитивний вплив застосованого препарату, достовірної

різниці між показниками пацієнтів контрольної і основної груп не було.

Активність АлАТ у хворих основної групи на хронічну ОЖ неістотно зростала на 3-тю та 24 години післяопераційного періоду. В порівнянні з пацієнтами контрольної групи, рівень її зростання був меншим і не таким вираженим, як у хворих з меншою тривалістю жовтяниці. Таким чином, включення в протокол лікування корвітину призвело до гальмування гепатоцитолізу, на що вказують достовірно нижчі показники активності АлАТ, починаючи з 4-ї доби в усіх хворих основної групи, в порівнянні з доопераційними рівнями. Динаміка активності АсАТ схожа з АлАТ. В усіх пацієнтів на хронічну ОЖ із застосуванням в лікуванні корвітину відмічено неістотне зростання показників їх активності на 1-шу постдекомпресійну добу.

Позитивну динаміку корекції ішемічно-реперфузійного пошкодження печінки корвітином найкраще відображає показник маркера пошкодження її. В пацієнтів основної групи з рівнем білірубіну сироватки крові до 100 мкмоль/л на 3-тю годину показник його неістотно зріс, а в інших хворих цієї групи зростання активності L-FABP було суттєвішим в порівнянні з доопераційними величинами. На 1-шу добу в усіх пацієнтів основної групи активність L-FABP достовірно зросла в порівнянні з доопераційними і попередніми післяопераційними рівнями. Рівень маркера L-FABP в ранній (3 і 24 години) післяопераційний період був нижчим у хворих, котрі отримували в комплексній терапії корвітин, а величина цієї різниці в більшій мірі залежала від тривалості жовтяниці, і в меншій - від рівня білірубінемії. Такий позитивний вплив корвітину на процеси гепатоцитолізу в ранньому післяопераційному періоді (3 і 24 години) призводив до вираженої різниці показників цитолізу між хворими основної та контрольної груп і в подальші дні, на користь пацієнтів, котрі отримали запропоновану терапію. При чому, зростаюча тривалість ОЖ виражено знижувала позитивну дію медикаментозної корекції.

На основі отриманих результатів, ми провели клініко-лабораторне визначення ПН в доопераційний період та встановили ризик прогресування її в постдекомпресійний період. Рівень ПН оцінювали за Шевченко С.І. [175],

виділяючи за ступенем її тяжкості три стадії: компенсовану, субкомпенсовану і декомпенсовану. Враховуючи те, що за нашими даними, найточнішим показником гепатоцитолізу був рівень маркера пошкодження печінки L-FABP, нами порівняно його рівні з критеріями ПН у хворих на ОЖ в доопераційний період, а на основі його зростання в післяопераційному періоді, встановлено ризик виникнення гепатаргії в постдекомпресійному періоді.

За нашими даними, хворі на гостру ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем більше, ніж в 2,2 рази, відповідають компенсованій стадії ПН. Ризик виникнення у них гепатаргії мінімальний. Їм показано виконання одномоментного оперативного втручання з проведенням загальноприйнятої консервативної терапії. Пацієнти з рівнем білірубину в сироватці крові 201-300 мкмоль/л, різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 4,1 разів відповідають також компенсованій стадії ПН з мінімальним ризиком істотного її прогресування. Їм показано теж виконання одномоментного оперативного втручання, та корекція реперфузійного ушкодження корвітином. ПН у хворих з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л, та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 6,4 разів, розглядали як в стадії субкомпенсації. Ризик її прогресування в постдекомпресійний період був високий, тому у цієї категорії пацієнтів, поряд з одномоментним оперативним втручанням, необхідно обов'язково проводити корекцію ішемічно-реперфузійного пошкодження корвітином.

Пацієнти на тривалу ОЖ з рівнем білірубінемії до 300 мкмоль/л та різницею між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним його рівнем до 7,2 разів відповідали субкомпенсованій стадії ПН. Ризик прогресивного наростання її в постдекомпресійний період був високий. Виконання одномоментного оперативного втручання у них потребує обов'язкової корекції реперфузійного ушкодження печінки. Хворих з рівнем білірубину в сироватці крові понад 300 мкмоль/л і різницею між доопераційним показником L-FABP

печінки і контрольним його рівнем до 10 разів розглядали в доопераційний період, як пацієнтів із субкомпенсованою стадією ПН. Ризик виникнення гепатаргії у них в післяопераційний період був високим. Вони підлягають проведенню одномоментних оперативних втручань, направлених на відновлення пасажу жовчі з застосуванням запропонованої нами терапії. У пацієнтів з таким же рівнем білірубінемії, у яких рівень L-FABP печінки в доопераційний період був більшим у 10 разів від показника норми, ПН в доопераційний період оцінювали, як субкомпенсовану. Ризик її прогресування після декомпресії ЖП був дуже високий. Тому таким хворим, окрім медикаментозної корекції реперфузійного пошкодження, застосовували двохетапний метод хірургічного втручання, де першим етапом була малоінвазивна декомпресія ЖП (черезшкірна, через печінкова холангіостомія, чи холецистостомія під контролем сонографії).

У пацієнтів на хронічну ОЖ з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л та різницею маркера пошкодження печінки в порівнянні з показником норми в 5,9 раз, ПН в доопераційний період оцінювали як субкомпенсовану. Ризик прогресування деструктивних процесів в печінці у них був високий, що обумовлювало обов'язкову корекцію ішемічно-реперфузійного синдрому при виконанні одномоментних оперативних втручань. У хворих з показником білірубіну в сироватці крові 201-300 мкмоль/л, та різницею L-FABP печінки перед операцією в 9,7 разів, ПН вважали також субкомпенсованою, а ризик прогресування її в постдекомпресійний період – високим. Пацієнтам цієї групи проводили корекцію реперфузійних зрушень в печінці корвітином і одномоментні оперативні втручання. У хворих з таким же рівнем білірубінемії і вищим, при перевищенні нормального рівня показника L-FABP в доопераційний період у 10 і більше разів, ризик наростання гепатаргії був дуже високий. Це вимагало, окрім медикаментозної корекції з корвітином, виконання двохетапного оперативного втручання. Двохетапне оперативне втручання виконувалось хворим на тривалу ОЖ з рівнем білірубінемії понад 300 мкмоль/л, та пацієнтам на хронічну ОЖ з рівнем білірубіну крові понад 200 мкмоль/л. В групі з корекцією корвітином помер 1 хворий. Виходячи з цього, ми порівняли динаміку маркера пошкодження

печінки в групі пацієнтів з дуже високим ризиком прогресування ПН, котрим виконувались одномоментне оперативне втручання з контрольної групи, двохетапне втручання у хворих контрольної групи і двохетапне втручання у хворих основної групи поряд з застосуванням корвітину. Після порівняння відмічено зниження активності гепатоцитолізу у групі хворих, котрим проводили малоінвазивне втручання з медикаментозною корекцією в ранній післяопераційний період на 6,41 і 10,87 % в порівнянні з групою контролю з традиційним одноетапним розрішенням.

Запропонована оцінка ризику прогресування ПН за даними рівня білірубінемії, маркера пошкодження печінки L-FABP в залежності від тривалості жовтяниці, запропонований диференційований підхід до вибору методу оперативного втручання, корекція ішемічно-реперфузійного синдрому корвітином дозволила зменшити післяопераційну летальність у хворих на ОЖ з 4,41 % в контрольній групі до 1,38 % - в основній.

ВИСНОВКИ

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

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

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

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

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

5. Для корекції ішемічно-реперфузійного синдрому усім пацієнтам з обтураційною жовтяницею (окрім гострої з рівнем білірубінемії до 200 мкмоль/л) в доопераційному і ранньому післяопераційному періоді рекомендовано

застосовувати внутрішньовенно інгібітор оксидних радикалів – корвітин в дозі 0,5 г за 2 години до ліквідації холестазу та через 2, 12 і 22 години після операції. Ефективність комплексної терапії з включенням корвітину залежить від тривалості жовтяниці. Чим менша тривалість жовтяниці, тим вища ефективність запропонованого лікування.

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

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

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

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

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

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

Алгоритм лікування хворих на обтураційну жовтяницю Гостра обтураційна жовтяниця (до 10 діб)

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

Тривала обтураційна жовтяниця (11-30 діб)

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

Хронічна обтураційна жовтяниця (більше 30 діб)

Групи хворих за рівнем білірубінемії, мкмоль/л	Різниця між доопераційним показником L-FABP печінки і контрольним рівнем	Печінкова недостатність до декомпресії	Ризик виникнення гострої печінкової недостатності після декомпресії	Медикаментозна корекція реперфузійного пошкодження	Рекомендоване оперативне втручання
I – білірубін до 100	4,9 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
II – білірубін 101-200	5,85 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
III – білірубін 201-300	9,61 раза	субкомпенсована	високий	обов'язкова	Одноетапне оперативне втручання
	Більше 10 разів	субкомпенсована	дуже високий	обов'язкова	Двоетапне оперативне втручання
IV – білірубін >301	13,25 раза	субкомпенсована чи декомпенсована	дуже високий	обов'язкова	Двоетапне оперативне втручання

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Миниинвазивная хирургия обтурационной желтухи/ М.Е. Ничитайло, П.В.Огородник, В.В. Беляев и др. // Клінічна хірургія.- 2006.- № 4-5.- С. 47.
2. ABC of liver, pancreas and gall bladder / Edited by I J Beckingham. - London WC1H 9JR. – 2001. – 54 p.
3. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Oxford: Blackwell Scientific, 1996. - Riordan SM, Williams R. Management of liver failure. In: Blumgart LH, ed. Surgery of the liver and biliary tract. London:W B Saunders, 2000:182538.
4. Оценка значимости новых способов диагностики и лечения при заболеваниях внепеченочных желчных протоков/ Ю.Ш.Розиков, Е.В.Галаева, М.В.Чернов, И.М.Мальцева // Хирургическая гастроэнтерология. - 2005.- № 2.- С. 59-63.
5. Метвеев А.А., Магомедов М.Г. Малоинвазивное лечение холедохолитиаза. Дооперационный лечебно-диагностический этап // Эндоскопическая хірургія. - 2003.- № 5.- С. 31-41.
6. Малиновский Н.Н., Решетников Е.А., Кононенко С.Н. Клиника и лечение желчекаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста //Хирургия.- 1993.-№ 6.-С. 7-14.
7. Рябцев В.Г., Соломка Я.А. Комплексное лечение механической желтухи //Хирургия.-1994.-№ 5.-С. 38-42.
8. Дифференциальная диагностика и лечебная тактика при неопухоловой механической желтухе и холангите / А.А.Шалимов, С.А.Шалимов, М.Е.Ничитайло и др. // Хирургия.-1993.-№ 1.- С. 13-17.
9. Isolation and characterization of hepatocytes from chronic cholestatic damage to rat liver after bile duct ligation / S. Hinz, A. Muller, B. Machnic et al. //Z. Gastroenterol. –1993.-Vol.31.-№2.-P.24-27.

10. Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Шевчук І.М. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційні жовтяниці. - Монографія. - Івано-Франківськ: Видавництво Івано-Франківського державного медичного університету, 2006.- 212с.
11. Хилько С.С., Старосек В.Н., Влахов А.К. Оценка эффективности методов коррекции нарушений функционального состояния печени при холестазах механической природы // Клінічна хірургія.- 2005.- № 10.- С. 16-18.
12. Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев А.Д. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. - Тула, 2000.- 312 с.
13. Ермолов А.С., Юрченко С.В., Дасаев Н.Д. Декомпрессия желчевыводящих путей для подготовки больных с обтурационной желтухой и холангитом к радикальной операции // Хирургия.- 1994.- № 9.- С. 24-29.
14. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза.- Минск: Харвест, 2000.- 158с.
15. ABC of the upper gastrointestinal tract / Edited by Robert ph Logan.- London WC1H 9JR. – 2002. - 53 p.
16. Ткачук О.Л. Патогенез і профілактика синдрому біліарної декомпресії при хірургічному лікуванні механічних жовтяниць // Галицький лікарський вісник.- 2002.- Т.9, № 3.- С. 259-261.
17. Козырев М.А. Клинико-патологическая классификация, диагностика и хирургическое лечение вне- и внутрпеченочных форм холестаза: Автореф.дис. ...д-ра мед. наук.- Минск, 1984.- 45 с.
18. Ничитайло М.Ю., Малик С.В. Клініко-діагностична оцінка змін обміну вуглеводів при обтураційній жовтяниці // Клінічна хірургія.- 2004.- № 7.- С. 22-24.

19. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Ничитайло М.Е., Доманский Б.В. Хирургия печени и желчевыводящих путей.- К.: Здоров'я, 1993.- 512 с.
20. J.F. Dufour, P.A. Clavien. Signaling Pathways in Liver Diseases. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg. - 2005. - 442 p.
21. Beckingham IJ, Rowlands BJ. Post cholecystectomy problems. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd ed. London: WB Saunders, 2000. – 65 p.
22. National Institutes of Health consensus development conference statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy. Am J Surg. - 1993;165:3908.
23. Рецидивный гепатикохоледохолитиаз в старческом возрасте. Описание клинического случая / Э.Я.Селезнева, Е.В.Быстровская, А.А. Ильченко и др. // Гепатология.- 2005.- № 2.- С. 48-50.
24. Шапринський В.А., Ткаченко В.М., Ткаченко В.В. Лікування жовчнокам'яної хвороби, ускладненої холедохолітіазом з застосуванням сучасних малоінвазивних технологій // Шпитальна хірургія.- 2002.- № 3.- С. 21-23.
25. Відео ендоскопічні операції в хірургії і гінекології / В.Н.Запорожан, В.В.Грубник, В.Ф.Саєнко, М.Е. Нечитайло / Київ: Здоров'я, 2000.- 70 с.
26. Стрекаловський В.П., Старков Ю.Г. Лапароскопічна холецистектомія і холедохолітіаз // Ендоскопічна хірургія.- 1999.- № 6.- С. 3-5.
27. Мініінвазивні втручання в діагностиці та комбінованому лікуванні обтураційної жовтяниці / В.І.Русин, О.О.Болдіжар, К.Є. Румянцев и др. // Клінічна хірургія.- 2006.- № 4-5.- С. 51.
28. Экстренная хирургия желчных путей. Руководство для врачей / П.Г.Кондратенко, А.А.Васильев, А.Ф. Элин и др. / Под ред. профессора П.Г. Кондратенко.- Донецк: ООО „Лебедь”, 2005.- 434 с.

- 29 Ившин В.Г., Якунин А.Ю., Лукичев О.Д. Чрескожные диагностические и желчеотводящие вмешательства у больных механической желтухой. - Тула, 2000.- 311 с.
- 30 Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза.- Минск: Харвест, 2000.- 160с.
- 31 Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Шойхет Я.Н. Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи.- Красноярск: Изд-во КГУ, 1990.- 112 с.
- 32 Ткачук О.Л. Патогенез і профілактика синдрому біліарної декомпресії при хірургічному лікуванні механічних жовтяниць // Галицький лікарський вісник.- 2002, Т.9, № 3. С. 259-261.
- 33 Козырев М.А. Клинико-патологическая классификация, диагностика и хирургическое лечения вне- и внутрпеченочных форм холестаза: Автореф. дис. д-ра мед. наук.- Минск, 1984.- 45 с.
- 34 Дяченко В.В. Чрезкожная чрезпеченочная холангиография и эндобилиарные вмешательства у больных с обтурационной желтухой // Клиническая хирургия.- 1997.- № 3-4.- С. 11-14.
- 35 Максимлюк В.І. До питання патогенезу „синдрому швидкого скидання” в хірургічному лікуванні обтураційної жовтяниці // Шпитальна хірургія. - 1999.- № 2.- С. 110-112.
- 36 Susceptibility to lipopolysaccharide of cholestatic rat liver produced with bile duct ligation: assessments of the mitochondrial glutathione pool and the effects of N-acetylcysteine / H. Nakano, Y.Fujiwara, N. Kitamura et al.// Rev. Med. Interne.- 2000.- № 5.- Vol. 21.- P. 467-469.
- 37 Internal biliary drainage, unlike external drainage, does not suppress the regeneration of cholestatic rat liver after partial hepatectomy / H. Suzuki, S.Lyomasa, Y.Nimura et al. // Hepatology.- 2001.- № 20.- P. 1318-1322.

- 38 Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов (молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения).- М.: Медицина, 1989.- 368 с.
- 39 Вершин П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологиию- 1999.- № 6.- С. 18-24.
- 40 Гальперин Э.И., Кузовлев Н.Ф., Карагюлян С.Р. Рубцовые стриктуры желчных протоков.- Москва, 1982.- 122 с.
- 41 Клименко Г.А., Холедохолитиаз (диагностика и оперативное лечение).- М.: Медицина, 2000.- 224 с.
- 42 Хачатрян Р.Г., Альперович Б.И., Цхай В.Ф. Механическая желтуха.- Томск, 1994.- 305 с.
- 43 Graham P. Butcher. Gastroenterology (an illustrated colour text). – Churchill Livingstone. – 2005. - 127 p.
- 44 From advanced assessment to differential diagnosis/ edited by Mary Jo Goolsby Laurie Grubbs. - USA. – 2006. – 520 p.
- 45 Reversibility of cholestatic changes following experimental common bile duct obstruction: fact or fantasy?/ D.C.Aronson, R.A.Chamuleau, W.M. Frederiks et al. //J. Hepatol.-1993.-Vol.18.-№ 1.-P. 85-95.
- 46 Erlinger S. Mechanisms of hepatic transport and bile secretion. Acta Gastroenterol Belg 1996;59(2):159-162.
- 47 Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease. Gastroenterology.- 2004;126(1):322-342.

- 48 Хамидов П.М., Далимов К.С., Саатов Р.Р. Оптимальный вариант артериализации печени // Медицинский журнал Узбекистана.- 2000.- № 9.- С. 33-36.
- 49 Effects of biliary drainage in obstructive jaundice on microcirculation, phagocytic activity, and ultrastructure of the liver in rats/ Y.Matsumoto, S.Niimoto, K.Katayama et al. // J. of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.- 2002.- Vol. 9.- № 3.- P. 360-366.
- 50 Изменения печеночного кровотока у больных с хроническим холециститом, осложненным механической желтухой/ В.Д.Платунов, Я.Н.Шойхет, А.Е.Кацевман и др. // Хирургия.- 1984.- № 2.- С. 40-43.
- 51 Biliary obstruction and arterialization phenomena. Observations of 4 cases studied with spiral computed tomography/ S.Colagrande, L.Carmignani, A. Pagliari et al.// Radiol. Med. (Torino). 2001.- № 4.- Vol. 101-P. 296-299.
- 52 Дубицкий А.Е. Особенности печеночного кровоснабжения у больных с заболеваниями желчных путей при операциях в условиях различных видов обезболивания.-Автореф дисс. к.м.н., Харьков.-1978.-23с.
- 53 Стрелецкий Т.Н., Василенко И.С. Дифференциально-диагностическое значение реографии печени при обтурационных желтухах//Хирургия.-1975.-№ 9.- С. 96-100.
- 54 Казанцев Н.И. Изменение печеночного кровотока при паллиативных операциях по поводу альвеококкоза печени // Вестн. хир.-1985.-№ 9.-С. 63.
- 55 Сазонов А.М., Эндер Л.А., Лехтман А.М. Гемосорбция при механической желтухе.-М.:Медицина, 1986.-160с.
- 56 Феномен „реперфузійного колапсу” під час постішемічної реперфузії в експерименті / Цапенко М.В., Вебер М., Койпп М. та ін. // Клінічна хірургія.- 2000.- № 4.- С. 49-52.
- 57 Крутиков С.Н., Крутиков Б.Н. Взаимосвязь между внутripеченочной гемодинамикой и желчеобразовательной функцией печени у больных хроническим холециститом // Клин. медицина.-1983.-№ 1.-С. 32-35.

- 58 Крутиков С.Н., Рапота Л.М. О взаимосвязи сосудистой системы печени и желчеотводящих путей у больных хроническим холециститом // Врач. дело.-1983.-№ 3.-С. 21-23.
- 59 Norman A. Ferrum concentration and excretion of bile acids during extrahepatic cholestasis // Proc. Inst. Symp. Bile Acid. Hepatobiliary and Gastrointest. Diseases, London, 1983; Oxford; Washington D.C.-1984.-P. 108-110.
- 60 Washington K., Clavien P.A., Killenberger P. Perybiliary vascular plexus in primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis // Hum. Pathol.-1997.-Vol.28.-№ 7.-P.791-795.
- 61 Характеристика биохимических маркеров функции сосудистого эндотелия: разработка модельной системы с применением клеточных культур/ В.А.Метельская, Н.Г.Гуманова, О.А. Литинская и др.// Вопр. биол., мед., фармакол., химии. - 2004. - № 2. – С. 34-39.
- 62 Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S.Celermager, K.Sorensen, V. Gooch et al. // Lancet. 1992 - 340: 1111-1115.
- 63 Антигипертензивная эффективность дилтиазема и его влияние на эндотелиальную функцию у мужчин с мягкой и умеренной артериальной гипертонией / Д.В.Небиеридзе, А.С.Сафарян, В.А. Метельская и др.// Кардиоваск. терапия и профилактика – 2004 - №2. –С. 4-9.
- 64 Celermager D S. Endothelial dysfunction: Does It matter? Is it Reversible? // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997.-Vol. 30, № 2.-P. 325-333.
- 65 Коваленко Н.Я. Морфофункциональная организация и регуляция микроциркуляторной системы печени//Пат. физиол.-1978.-№ 1.-С. 86-61.
- 66 Ultrastructure of the Ito cells in liver disease associated with fibrosis/ I.Bartoc, Sz.Viragh, Cs.Hegedus, Bartok Katalin //Acta morphol. hung.-1989.-Vol. 37.-№ 3-4.-P. 219-234.
- 67 Блюгер А.Ф., Новицкий И.М. Практическая гематология. - Рига: Звайгзне, 1984.- 405 с.

- 68 Liver sinusoidal endothelial cell damage during normothermic ischemia and reperfusion of rat/ C.Xiong, H.Hu, W.Wei et al. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* – 2000. - Apr; 38 (4):297- 9, 17.
- 69 А.Е. Барсуков, Н.А. Махнов / Дисфункция эндотелия: принципы диагностики и клиническая значимость при облитерирующем атеросклерозе периферических артерий// *Вестник хирургии*. - 2005.- Т.164.- № 1.- С. 102-104.
- 70 ECE-1:a membrane bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1/ D.Xu, N.Emoto, A.Giaid et al.// *Cell*. – 1994. -№ 78. - 473-485.
- 71 Plasma endothelin-1 levels during transient acute myocardial ischemia in men: effects of coronary revascularization/ C.Ferri, De Marzio P., G. Desideri et al.// *Eur. J. Clin. Invest.* 27(6): 526-532.1997.
- 72 Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium/ S.Kourembanas, P.A.Marsden, McQuillan L.P. et al. // *J.Clin.Invest.* - 1991. - 88(3): 1054-1057.
- 73 Do endothelin A receptors mediate positive-inotropic effects of endothelin-1/ Beyer M.E., Hovelborn T., Nerz S., Hoffmeister H.M. // *Eur. Heart J.*, 1998., 19 (Suppl.A):177.
- 74 Luscher T.F., Barton M. Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs // *Circulation*. – 2000. - 102:2434-2440.
- 75 Покровський В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // *Тер. Архив*. - 2005.-№ 1.- С. 82-87.
76. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. - 1980. - 288: 373-6.
- 77 Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*. - 1987.- 327: 524-6.
- 78 Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology,

pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol Rev.*-1991. - 43: 109-142.

79 Luscher T.F., Wenzel R.R., Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin // *Eur Heart J.* - 1995.- 16 (Suppl C):51-58.

80 Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth muscle cells / J.Y.Jeremy, D.Rowe, A.M.Emsley, A.C.Newby // *Cardiovasc Res.*- 1999.- 43: 580-594.

81 Moncada S., Palmer R.MJ., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharmacol Rev.*- 1991.- 43: 109-142.

82 Effects of biliary drainage in obstructive jaundice on microcirculation, phagocytic activity, and ultrastructure of the liver in rats / Y.Matsumoto, S.Niimoto, K. Katayama et al.// *J. of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery.*- 2002-Vol.9.-N 3.- P. 360-366.

83 Богач П.Г., Курский М.Д., Кучеренко Н.Е., Рыбальченко В.К. Структура и функции биологических мембран. — К., Вища школа, 1981. — 336 с.

84 Reperfusion injury to endothelial cells after cold storage of protection by mildly acidic pH and lack of protection by antioxidants/ JC Caldwell-Kenkel, RT Currin, A Coote et al.// *Transplant Int.* - 1995;8:77-85.

85 Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия: Пер. с нем. — М., Мир, 2000. — 469 с.

86 Серов В.В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени/ АМН СССР.- М.: Медицина, 1989. - 336с.

87 Kurokawa T, Nonami T, Harada A. Mechanism and prevention of ischemia-reperfusion injury of the liver// *Semin Surg Oncol.* - 1996; 12: 179-182.

88 Вайда А.Р. Патогенетичне обґрунтування хірургічної корекції гемодинамічних порушень в печінці при механічній жовтяниці (експериментально-клінічне дослідження): Автореф. дис...канд. мед. наук.- Тернопіль.- 19 с.

89 Козырев М.А. Лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе // *Хирургия.* - 1990.-№ 10.-С. 42-45.

90 Трунин М.А., Панов В.А., Пострелов Н.А. Оценка отдаленных результатов билиодигестивных анастомозов // *Хирургия.*-1984.-№ 2.-С. 49-54.

- 91 Гальперин Э.И., Нушишвили Н.А., Ковалевская А.С. и др. Артериализация печени и декомпрессия грудного лимфатического протока при острой печеночной недостаточности.-В кн.: Печеночная недостаточность и вопросы трансплантации печени.-М.: 1982.-С.26-37.
- 92 Диагностика печеночной недостаточности в послеоперационном периоде у больных с наружным дренированием желчных путей/ Н.А.Зубарева, Д.Ю.Соснин, П.Я. Сандалов и др. //Анналы хирургической гепатологии.-1998.-Т.3.-№ 3.-С. 66.
- 93 Поражения печени при механической желтухе неопухолевого генеза и пути их коррекции/ Г.Н.Андреев, Н.И.Оразбеков, А.С.Ибадильдин, Р.В. Кадырбаев // Вестн. Новгород. гос. ун-та.- 2002.- № 7.- С. 58-69.
- 94 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.
- 95 Traub O., Berk B.C. Laminar shear stress. Mechanism by which endothelial cells transduce, an atheroprotective force// Ather. Tromb. Vase. Biol. - 18 (5): 677-685.1998.
- 96 Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелий зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О.В. Иванова, А.Н.Рогоза, Т.В. Балахонова и др. // Кардиология.- 1998.-№ 3.-С. 37-41.
- 97 Endotelin-1 gene suppression by shear stress: pharmacological evaluation of the role of tyrosine kinase, intracellular calcium, cytoskeleton, and mechanosensitive channels/ A.M.Malek, Zhang., J. Jiang et al.// J.Moll. Cell. Cardiol.- 1999. - 31(2): 387-399. 1999.
- 98 Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress/ A.M.Malek, R.Jockman, R.G.Rosenberg, S.Izumo // Circ. Res. 74 (5): 852-860.1994.
- 99 Skulachev V.P. 1996.- Q. Rev. Biophys., 29, 169-202.
- 100 Андреев А.Ю., Кушнарёва Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях// Биохимия.- 2005.- Т. 70.- Вып. 2.- С. 246-264.

- 101 Скулачев ВП. Феноптоз: запрограммированная смерть организма// Биохимия. - 1999. № 64 (12). – С. 1679–1688.
- 102 Dominique Pessayre, Abdellah Mansouri, Bernard frumenty. Nonalcoholic Steatosis and SteatohepaTitis: V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis // Am. J. Physiol.Gastrointest. Liver Physiol. - 2002.- Vol. 282.- P. 193—199.
- 103 John J. Lemasters V. Necrapoptosis and the mitochondrial permeability transition: shared pathways to necrosis and apoptosis// Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.-1999.- Vol. 276.- P. 1-6.
- 104 Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии - реперфузии (обзор литературы) // Рос. физиол. Журнал им. И.М. Сеченова.- 2000.- Т. 86, № 2.- С. 148-163.
- 105 Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестник РАМН 1998; (7): 43–51.
- 106 Hunt J., Massey V. Studies of the reductive half-reaction of milk xanthine dehydrogenase // J. Biol. Chem. - 1994. - 269, № 29. - P. 18904-18914.
- 107 Hunt J., Massey V. Redox potentials of milk xanthine dehydrogenase// J. Biol. Chem. 1993. - 268, № 33. - P. 24642-24646.
- 108 Purine and Pyrimidine metab. / Hattory Y., Nishino T. Usami et all. // Man VI Proc. 6th Int Symp. Human Purine and Pyrimidine metab. - 1988. - P. 505-509.
- 109 Lunqvist G., Morgenstern R. / Mechanism of activation of rat liver microsomal glutathione transpherase by noradrenaline and xanthine oxidase // Biochem. Pharmacol. —1992. —43, № 8. —P. 1725-1728.
- 110 Сумбаев В.В., Розанов А.Я. Исследование in vitro регуляции активности ксантинооксидазы печени крыс восстановителями-антиоксидантами // Укр. биохим. журн. —1998. —70, № 6. —С. 47-52.
- 111 Cabre F., Canela E. Purification, properties and functional groops of bovine liver xanthine oxidase // Biochem. Soc. Trans. —1987. —P. 511-512.
- 112 Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. —1998. —63, С. 1007-1020.

- 113 Мецлер Д. Биохимия: химические реакции в живой клетке: в 3-х т.- М.: Мир, 1976. —Т. 2. —531 с.
- 114 Лю Б.Н. Кислородно-перекисная концепция апоптоза и возможные варианты его механизма // Усп. совр. биологии. —2001. —Т. 121, №5. —С. 488—501.
- 115 Sorescu D., Somers M.J., Lassegne B. Electron spin reconance characterization of the NAD (P) H oxidase in vascular smooth muscle cells // Free Radic. Biol. Med. — 2001. —30.—P.1603—1612.
- 116 Brar S.S., Kennedy T.P., Whorton A.R. Requirement for reactive oxigen species in serum-induced and platelet-derived growth factor-induced growth of airway smooth muscle // J. Biol. Chem.—1999.—274.—P.20017—20026.
- 117 Suh Y., Arnold R.S., Lasseque B. Cell transformation by the superoxide-generating oxidase. MOX-1 // Nature. — 1999. — 401. — P. 79—82.
- 118 Brown M.R., Miller F.J., Li W.G. Overexpression of human catalase inhibits proliferation and promotes apoptoses in muscular smooth muscle cells // Circ. Res. — 1999.—85.—P.524—533.
- 119 Moldavan L., Moldavan N.J., Sohn R.H. Redox changes of cultured endothelial cells and action dynamics // Circ. Res.—2000.—86.—P.549—557.
- 120 Gamaley I.A., Klyubin I.V., Roles of reactive oxygen species: signaling and regulation of cellular function // Int. Rev. Cytol.—1999.—188.—P.203—255.
- 121 Safa O., Hensley K., Smirnov M.D. Lipid oxidation enhances the function of activated proteinkinaseC // J. Biol. Chem. —2001. —276. —P. 1829—1836.
- 122 Матышевская О. П. Биохимические аспекты вызванного радиацией апоптоза // Укр. биохим. журн.—1998.—70, № 5.—С.15-30.
- 123 Куцый М. П., Кузнецова Е. А., Газиев А. И. Участие протеаз в апоптозе // Биохимия —1999. —64, № 2. —С. 149-163.
- 124 Inaven W., Payne D.K., Kvietys P.R., Grager D.N. Hypoxia/reoxygenation increases the permeability of endothelial cell monolayers: roleof oxygen radicals// Free Radio. Biol. Mod. - 9(3): 219-223.1990.

125 Алексеев О.В. Микроциркуляторный гомеостаз// Гомеостаз Ред.П.Д. Горизонтов.- М., 1981.- 510 с.

126 Absorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans/ JA Beckman, AE GoWfine, M.B. Gordon et al. (2001) // Circulation, 103(12): 1618-1623.

127 Jourdan J.E., Zhao Z.-Q., Vinten-Johansen J. (1999) The role of neutrophils in myocardial ischemia-reperfusion injury// Cardiovasc. Res.- 43(4): 860-878.

128 Ройг А, Бросгофф Дж, Мейп Д. Иммунология.- 2000. - Мир, Москва. - 582 с.

129 Xu Q., Cao J.S., Zhang X.M. Liver-infiltrating T-lymphocytes cause hepatocyte damage by releasing humoral factors via LFA-I/ICAM-I interaction in immunological liver injury // Inflamm Res.- 2002.- Vol.51. N1.- P. 44-50.

130 Xu Q., Lu Z., Zhang X. A novel role of alkaline phosphatase in protection from immunological liver injury in mice // Liver.-2002.- Vol.22. N1.- P.8-14.

31 Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии// Рос. физиол. журн. им И.М. Сеченова.- 2000.-Т. 86.- № 2.- С. 148-163.

132 Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell weibel-palade bodies/ Pinsky D.J., Naka Y., Liao H. et al.// J.Clin.Invest. - 47(2): 493-500.1996.

133 Plasma endothelin-1 levels during transient acute myocardial ischemia in men: effects of coronary revascularization/ C.Ferri, De Marzio P., G.Desideri et al. // Eur. J. Clin. Invest. 27(6): 526-532.1997.

134 Modulation of endothelial function by hypoxia: perturbation of barrier and anticoagulant function, and induction of a novel factor X activator/ S.Ogawa, R.Shreeniwas, C.Butura et al.// Adv. Exp. Med. Biol. 281: 303-312. 1990.

- 135 Redmond E.M., Cherian M.N., Werzel R.C. 17-beto-estradiol inhibits flow and acute hypoxia-induced prostacyclin release from perfused endocardial endothelial cells// Circulation.- 90 (5): 2519-2524.1994.
- 136 Scannell G. Leucocyte responses to hypoxic/ischemic condition// New Horiz.4(2): 179-183.1996.
137. Panes J., Granger D. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease // Gastroenterology.-1998.- Vol. 114.- P. 1066-1090.
- 138 Engelhardt Redox gene therapy for ischemia/reperfusion injury of the liver reduces APi and NF-κB activation/ Ralf M. Zwacka, Weihong Zhou, Yulong Zhang et al. // Nature Medicine 4, 698 - 704 (1998) doi:10.1038/nm0698-698.
- 139 Шапилова Н. Нейтрофилы // МИФИ. Referats. - Медицина. - Интернет. - 1999.
- 140 Infections in neonates delivered at term are associated with increased serum levels of ICAM-1 and E-selectin / R.Austgulen, K. J.Arntzen, P. E. Haereid et al.// Ada Paediat. - 1997. - Vol.86. - P. 274.
- 141 Талева Т.В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответа // Український ревматологічний журнал. - 2001.- № 3-4. С. 45-52.
- 142 Брискин Б.С., Демидов Д.А. Эндоскопическая санация общего желчного протока и холангиоэнтеросорбция при лечении холангита и механической желтухи // Эндоскопическая хирургия.- 2005.- № 4.- С. 3-8.
- 143 Hypoxia/reoxygenation increases the permeability of endothelial cell monolayers: role of oxygen radicals/ W.Inaven, D.K.Paync, P.R.Kvietys, D.N.Grager // Free Radio. Biol. Mod. - 9(3): 219-223.1990.

- 144 Endothelial injuries of coronary arteries distal to thrombotic sites. Role of adhesive interaction between endothelial P-selectin and leukocyte sialyl Lewis X. / H.Eguchi, H.Ikeda, T.Murohara et al. (1999)// *Circulat. Res.*- 84(5): 525-535.
- 145 Габриэлян Э.С., Акопов С. Э., Григорян М.Р. Роль лейкоцитов в гематовазальной регуляции кровообращения // *Бюл. екперем. биологии и медицины.*- 1989.- № 6.- С. 660-662.
- 146 Neutrophil-induced myocardial cell damage and active oxigen metabolites/ Т.Кузуюа, Н.Фуџи, S.Нoshida et al. // *Jap Circ J.*-1991.-Vol. 55, № 11.-P. 1127-1131.
- 147 Marx N., Neumann F., Ott I. Induction of cytokine expression in leukocytes in acute miocardial infarction // *Amer. J Coll. Cardiology.* - 1997. -Vol. 30. - P. 165-170.
- 148 McCord J.M. Free radicals and myocardial ischaemia: overview and outloc // *Free Rad. Biol. Med.* - 1982. - Vol. 4. - P. 9-14.
- 149 Blake A. Jones, and Gregory J. Gores. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*- 1997.- Vol.273.-P. 1174-1188.
- 150 Michael J Pinkoski, Thomas Brunner Douglas R. Green, and Tesu Lin. Fas and Fas ligand in gut and liver // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* - 2000. - Vol.278.- P. 354-366.
- 151 Mechanisms of hypothermic protection against ischemic liver injury in mice / Atsushi Kato, Saurabh Singh, Kenneth R. McLeish et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*- 2002.- Vol.282.- P. 608-616.
- 152 Anna Staubli and Urs A. Boelsterli The labile iron pool in hepatocytes: prooxidant-induced increase in free iron precedes oxidative cell injury // *Am. J'. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*- 2001.-Vol.274.- P. 1031 -1037.
- 153 Scavenging nitric oxide reduces hepatocellular injury after endotoxin challenge/ Evan P. Nadler., Eva C. Dickinson., Donna Beer-Stolz et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* - 2001.- Vol 281.- P. 173—181.

- 154 Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury// Surg Clin North Am. - 1992;72:65-83.
- 155 Toledo-Pereyra LH, Suzuki S. Neutrophils, cytokines, and adhesion molecules in hepatic ischemia and reperfusion injury// J Am Coll Surg. - 1994;179:758-762.
- 156 Panis Y, McMullan M, Emond JC. Progressive necrosis after hepatectomy and the pathophysiology of liver failure after massive resection // Surgery. - 1997;121:142-149.
- 157 Вишнеvский В.А., Кубышкин В.А., Чжао А.В., Икрамов Р.З. Операции на печени: Руководство для хирургов.- М.: Миклош, 2003.- 155с.
- 158 Шаталов А.Д. Основные принципы ведения больных после выполнения реконструктивной и восстановительной операции на внепеченочных желчных протоках//Клініч.хір.-1998.-№ 3.-С. 22-23.
- 159 Cerny M., Sepesi B. Rekonstrukcne zlycovych ciest //Rozh. Chir.-1989.-Vol.68.-№ 6.-Р.404-410.
- 160 Reiss R., Nudelman I., Gutman Ch. Changing trends in surgery for acute cholecystitis//Abstract book, Toronto.-1989.-Р.12-21.
- 161 Хацко В.В., Гринцов А.Г., Кузьменко А.Е. Предоперационная подготовка больных с обтурационной желтухой желчнокаменного генеза после выполненной холецистэктомии // Клини. хирургия.- 1998.- № 9-10.- С. 15-17.
- 162 Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия.- М.: ГЭОТАР Медицина, 1998.- 358с.
- 163 Хирургическая тактика у больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом / Т.А.Джаркенов, А.А.Мовчун, М.В. Хрусталева и др. // Хирургия.- 2004.- №3.- С. 13-17.
- 164 Желчнокаменная болезнь, осложненная механической желтухой / Ф.И.Гюльмамедов, В.В.Ярошак, А.М. Белозерцев и др. // Анналы хирургической гепатологии.- 2002.- Т.7.- № 1.- С.101-102.
- 165 Хильки С.С., Старосек В.Н., Влахов А.К. Оценка эффективности методов коррекции нарушений функционального состояния печени при холестазах механической природы // Клінічна хірургія.- 2005.- № 10.- С. 16-18.

- 166 Нові підходи до хірургічного лікування обтураційної жовтяниці / М.Д.Василюк, С.М.Василюк, А.Г. Шевчук і ін.// Клінічна хірургія.- 2002.- № 5-6.- С.12-13.
- 167 Малоинвазивные технологии при операционном лечении больных с механической желтухой и гнойным холангитом / В.Г.Сахаутдинов, О.В.Галимов, Хасанов А.Г. и др.// Вестник хирургии.- 2001.- Т. 160.- № 1.- С. 25-28.
- 168 Ванников Л.Л. Антигипоксическое действие ПСН. В кн. Тканевая гипоксия и ее коррекция. - Наука, Новосибирск: 1981. - С. 4-27.
- 169 Миловский В.Г., Болдина И.Г., Шах Б.Н., Ильина В.А. Связь нарушений окислительного фосфорилирования и изменений иммунного статуса в патогенезе эндогенной интоксикации. В сб. Полиорганная недостаточность при шокогенных травмах и острых хирургических заболеваниях. СПб.: 1992. - С. 124 - 131.
- 170 Зиновьев Ю.В., Козлов С.А., Савельев О.А. Резистентность к гипоксии. - Изд-во Красноярск. ун-та. - 1988. - 176 с.
- 171 Терапевтическое действие янтарной кислоты/ под ред. М.Н.Кондрашовой. - Пущино: Институт Биофизики АН СССР, 1976. - 234 с.
- 172 Зиновьев Ю.В., Козлов С.А., Савельев О.А. Резистентность к гипоксии. - Изд-во Красноярск. ун-та. - 1988. - 176 с.
- 173 Возможности улучшение тканевого дыхания медикаментозными средствами при тяжелой сочетанной травме/ В.Ю.Шанин, А.И.Карпищенко, А.А. Будко и др. // Клин. медицина и патофизиология. - 1996. - N 1. - С. 56-60.
- 174 Семигловский Н.Ю. Опыт применения рибоксина у больных в остром периоде инфаркта миокарда (сравнение с эффектом амтизола). В сб. Актуальные вопросы практической медицины. Л.: - 1990. - С. 75-81.
- 175 Шевченко Ю.Л., Левшанков А.И., Новиков Л.А. Актопротекторы биметил и томерзол в профилактике ишемических и реперфузионных повреждений миокарда // Вестн. интенсивной терапии. - 1995. - N 1. С. 31-34.
- 176 Семиголовский Н.Ю. Антигипоксические средства в интенсивной терапии некоторых неотложных состояний //Автореф. дис. ...канд. мед наук. - Л.: 1987. -

18с.

177 Предишемическая защита миокарда глутаминовой кислотой при протезировании клапанов сердца/ М.Б.Шмерельсон, Г.А.Бояринов, В.В. Пичугин и др. //Анест. и реанимат. - 1990. - № 2.- С.3-7.

178 Возможности улучшение тканевого дыхания медикаментозными средствами при тяжелой сочетанной травме/ В.Ю.Шанин, А.И.Карпищенко, А.А. Будко и др. // Клин. медицина и патофизиология. - 1996. - N 1. - С. 56-60.

179 Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. Часть II. Перфторуглеродные соединения и эмульсии в хирургии/ Л.В.Усенко, Е.Н.Клигуненко, А.А. Криштафор и др. // Український медичний часопис.- 2000.- № 6.- С. 41-48.

180 NCX-1000, a NO releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension / S. Fiorucci, E. Antonelli, O. Morelli et al // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. P. 8897-8902.

181 Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Известия РАН, Сер. Хим. 2002.- №8.- С. 1268-1313.

182 Барабой В.А., Шестакова Е.Н. Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность// Укр. біохім. журнал.- 2004.- Т.76.- № 1.- С. 23-32.

183 Рязанов Д.Ю., Михеев Ю.А. Лечение холедохолитиаза, осложненного механической желтухой, с использованием препарата эспа-липон // Международный медицинский журнал.- 2006.- № 2.- С. 115-117.

184 Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы/ Р.В.Вашедко, А.Д.Толстой, А.А. Курыгин и др. /- СПб, Из-во Питер, 2000. - 320 с.

185 Сингаевский С.Б., Тулупов А.Н., Чуприна А.П. Эффекты применения препарата ОЛИФЕН при хирургической патологии// Мат. конф. Антигипоксанты и актопротекторы. СПб. - 1994. - С. 134

186 Адекватность анестезии при хирургическом лечении активного инфекционного эндокардита/ Ю.Н.Шанин, А.Л.Костюченко, В.Ф. Гридасов и др./ В кн. Доклады III Всесоюзного съезда анестезиологов и реаниматологов. - Рига:

1983. - С. 77-78.

187 Малышев В.Д., Плесков А.П., Гемореологические аспекты интенсивной терапии. Часть I//Вестн. интенс. терапии. - 1993. - N 2-3. - С. 43 - 46.

188 Таций Ю.П., Карданов В.З., Пасечников В.Д. и др. Гипоксическое повреждение печени и кислородный гомеостаз скелетных мышц во время реперфузионного синдрома: перспективы коррекции (3-я межд. конф. „Гипоксия в медицине”) // Нурохиа Мед. J.- 1998.- № 2.- С. 65-66.

189 Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени / В.Д.Пасечников, В.Д.Пасечников, Ю.П. Таций и др.// Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.- 1996.- № 3.- С. 66-69.

190 Сафаров Х.О., Аваков В.Е., Тошев Х.Р. Роль мобилизации эндотоксинов в общий кровоток с последующей детоксикационной терапией в лечении механической желтухи неопухолевого генеза // Анналы хирургической гепатологии. - 2002.- Т. 7.- № 1.- С. 143.

191 Сабиров Б.У., Бабаджанов А.С. Лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе экстракорпоральной перфузией клетками ксенопечени// Анналы хирургической гепатологии. - 2002.- Т. 7.- № 1.- С. 144.

192 Влияние энтеросорбции на морфофункциональное состояние печени при механической желтухе / В.Х.Габитов, Ф.Р.Ниязова, В.Ю.Череминский, А.А. Баялиева // Морфология. - 2002.- № 4.- С. 58-60.

193 Arii S., Teramoto K., Kawamura T. Current progress in the understanding of and therapeutic strategies for ischemia and reperfusion injury of the liver// J Hepatobiliary Pancreat Surg. - 2003; 10(3): 189-94.

194 Желчекаменная болезнь и печеночная недостаточность/ В.П.Зиневич, Р.М.Иванова, В.Я. Бабкин и др. // Вестн хирург.- 1986. –№ 11. –С. 8-11.

195 Recommendation on a Uniform Bilirubin Standard // Clin. Chem.-1962.- № 8.- 405p.

196 Reitman S., Frankel S.- Am.J.Clin.Pathol., 1957,28,56.

197 Kind J.- J. Clin.Path., 1954, 7, 322.

198 Инструкция „Human L-FABP ELISA test kit” для определения протеинов,

связанных жирными кислотами – печень. – Кат. № 112-НК404. – HyCult biotech (Голландия). – 2004. – 4 с.

199 Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // Институт экспериментальной кардиологии РКНПК МЗРФ, Москва.

200 Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І. Клінічна оцінка ролі деяких лабораторних методів в діагностиці обтураційної жовтяниці // Вісник наукових досліджень.- 2000.- № 1.- С. 43-44.

201 Ковальчук Л.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І. Лужна фосфатаза у хворих з обтураційною жовтяницею // Медична хімія.- 2000.- Т.2, № 2.- С. 45-46.

202 Смачило І.І., Дзюбановський О.І. Морфологічні зміни в печінці при змодельованій обтураційній жовтяниці // Шпитальна хірургія. - 2007. - № 4. - С. 60-62.

203 Максимлюк В.І., Смачило І.І., Цвях А.І. Шляхи покращення результатів хірургічного лікування хворих на обтураційну жовтяницю спричинену жовчнокам'яною хворобою // Галицький лікарський вісник.- 2002.- Т. 9, № 3.- С. 195-197.

204 Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Синдром реперфузії у хворих на гостру обтураційну жовтяницю // ACTA MEDICA LEOPOLIENSIA. - 2005.- Т. 11, № 4.- С. 36-39.

205 Смачило І.І. Процеси окислення при ішемічно-реперфузійному ушкодженні печінки у хворих на обтураційну жовтяницю // Вісник наукових досліджень. - 2007. – № 2. – С. 62-66.

206 Холецистектомія з мінідоступу в лікуванні калькульозного холециститу/ Дзюбановський І.Я., Максимлюк В.І., Смачило І.І., Синовєрський Л.В. // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. - 2001.- К.4, Вип. 10.- С. 485- 489.

207 Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Цитолітичний синдром при обтураційній жовтяниці // Здобутки клінічної та експериментальної медицини (збірник матеріалів підсумкової науково-практичної конференції). – Тернопіль:

Укрмедкнига, 2007. – С. 76-78.

208. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Ішемічно-реперфузійний синдром у хворих на обтураційну жовтяницю. Хірургічна тактика та медикаментозна корекція // Харківська хірургічна школа. - 2007. - № 4.- С. 77-81.

209. Selection criteria for pre-operative endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic-laparoscopic treatment of biliary stones/ L.Fanti, A. Mariani // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.- 1999.- Vol.11.- P. 781-784.

210. Choledocholithiasis and bile duct stenosis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography / C.D.Becker, M.Grosshaiz, M.Becker and al. // Radiology.- 1997.- Nov.- Vol. 205, № 2.- P. 523-530.

211. Ретроградная панкреатикохолангиография в диагностике резидуального холедохолитиаза / О.Ю.Кушниренко, В.В.Голубев, В.И. Ручки и др. // Хирургия.- 1988.- № 9.- С. 64-66.

212. Биленко М.В., Комаров П.Г., Моргунов А.А. // Тез. докл. Всес. научн. конф. – Москва, 1989, ч.1.- С. 32-33.

213. Губский Ю.И., Горюшко А.Г., Шнурко З.В. и др. // Украинский биохимический журнал.- 1994.- Т. 66, №2.- С. 53-57.

214. Kubler W., Haass M. (1996) Cardioprotection: definition, classification and fundamental principles// Heart. - 75(4): 330-333.

215. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кожухов С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике// Ліки України. - 2002.- № 7-8.- С. 2-11.

216. Kuhn H. Lipoxygenases in the cardiovascular system// Circ. Res. - 2004.- 94(12): 1527-1529.

217. Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях/ Н.П.Максютіна, О.О.Мойбенко, О.М. Пархоменко та ін./ Метод. рекомендації.- 2000.- Київ.- 13 с.

218. Влияние блокатора 5-липоксигеназы кверцетина на функциональные и морфологические проявления поражения миокарда при ишемии и реперфузии

серца/ Ю.Л.Колчин, Л.Ф.Попович, Л.А. Грабовский и др.// Кардиология.- 1990.- № 3.- С. 72-75.

219. Хирургическая тактика при остром холецистите, осложненной механической желтухой/ С.И.Шевченко, А.С.Скал, В.Н.Шалдуга, И.М. Лодяная // Анналы хирургической гепатологии.- 1998.- Т.3, № 3.- С. 122-123.