

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ  
О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ЗУЛЬФУГАРОВ ІСМЕТ ГІСМЕТ ОГЛИ**

УДК616.36-008.5-073.7-076-079.4-089.8

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ ЖОВТЯНИЦІ ТА ЇЇ  
ЛІКУВАННЯ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ  
(клініко-експериментальне дослідження)**

22 – охорона здоров'я

222 – медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ Ісмет Гісмет огли Зульфугаров

Наукові керівники – завідувач кафедри, д.мед.н., професор, Тамм Тамара  
Іванівна; завідувач кафедри, д.мед.н., професор, Заслужений діяч науки і техніки  
України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки Дронов  
Олексій Іванович

Київ – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Зульфугаров Ісмет Гісмет огли.* Диференційна діагностика синдрому жовтяниці та її лікування в хірургічних хворих (клініко-експериментальне дослідження). — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття науково ступеня доктора філософії в галузі знань 22 — охорона здоров'я, за спеціальністю 222 — медицина). — Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню результатів лікування найбільш тяжкої категорії хірургічних хворих із жовтяницею, спричиненою гострим панкреатитом (ГП) і синдромом Міріззі, як складної проблеми в діагностиці, виборі тактики й обсягу оперативного втручання.

Причини незадовільних результатів у разі лікування хворих із синдромом жовтяниці, спричиненим ГП і синдромом Міріззі, були проаналізовані та з'ясовані за даними літератури та клініки. В експерименті обґрунтовано необхідність раннього відновлення прохідності жовчних проток з обов'язковим усуненням причини блоку. На основі морфологічного вивчення печінки обґрунтована тактика лікування хворих на ГП, залежно від особливостей жовтяниці, обґрунтовані методи відновлення фізіологічної жовчної протоки у хворих із різними видами синдрому Міріззі.

Об'єктом дослідження є жовтяничний синдром у хворих на ГП і синдром Міріззі.

Предметом нашого дослідження стали показники функції та гістологічна структура печінки при механічній і паренхіматозній жовтяниці, морфологічні особливості стінки холедоха й жовчного міхура (ЖМ). У процесі дослідження застосовували клініко-лабораторні, морфологічні та статистичні методи.

У роботі вперше в експерименті вивчена морфологія холедоха та печінки в динаміці з збереженим блоком жовчотоку та частково відновленим пасажом жовчі, що стало обґрунтуванням необхідності раннього й повного відновлення жовчотоку.

Доповнено наукові дані щодо морфології та функції печінки при частковому порушенні пасажу жовчі. В експерименті уточнено гістологічну структуру стінки холедоха в разі часткового й повного відновлення пасажу жовчі.

Подальший розвиток дістало морфологічне обґрунтування методу диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці із застосуванням ультразвуку.

Уперше запропоновано диференційно-діагностичні критерії, встановлені в процесі ультразвукової діагностики (УЗД) паренхіматозної та механічної жовтяниці у хворих на ГП. Доповнено наукові дані щодо методів оперативного втручання, спрямованих на збереження фізіологічного пасажу жовчі при другому типі синдрому Міріззі.

Для застосування в практичній охороні здоров'я запропоновано неінвазивний метод диференційної діагностики паренхіматозної та механічної жовтяниці (патент України на корисну модель № 134089). Запропоновано ультразвукові критерії відновлення фізіологічного пасажу жовчі у хворих із синдромом Міріззі I та II типу внаслідок лапароскопічної холецистофістуліотомії та пластики стінки холедоха при відкритій лапаротомії.

Робота має клініко-експериментальний характер. Для вивчення функції та гістологічної структури печінки, а також структури стінки холедоха сформована модель відновлення жовчотоку після повної обструкції холедоха. Тварин виводили з експерименту через 3, 7, 14, 21 та 35 діб.

Клінічний розділ роботи базується на результатах лікування 114 ургентних хворих із синдромом жовтяниці та болями в животі, з яких у 52 (45 %) причиною болю став ГП, у 42 (38,8 %) — патологія ЖМ та позапечінкових жовчних шляхів, у 20 (17,2 %) хворих болі були пов'язані з фіброзом печінки, цирозом печінки, гострим і хронічним гепатитом.

Результати експериментальних досліджень показали, що в разі повної обструкції жовчотоку, вже на 3 добу порушувалась гістологічна структура печінки, що виявилось збільшенням площі жовчних проток та фіброзом портальних зон 0–1 стадії.

Ознаки відновлення жовчотоку на 14 добу підтверджувалися появою в потовщеній стінці холедоха дрібних новоутворених залоз, що свідчило про процеси його реканалізації. Виникала часткова реканалізація жовчної протоки через 14 діб, що сприяла лише нормалізації рівня білірубину в крові без покращення гістологічної структури печінки.

На 21 добу експерименту вперше на тлі нормальних показників білірубину крові виявлено відновлення гістологічної структури печінки у вигляді формування її часточної архітекτονіки. Фіброз відповідав I ступеню. У випадках гіпербілірубінемії проліферація жовчних проток і далі наростала зі значним заміщенням паренхіми печінки. Фіброз у цих випадках коливався від 3 до 4–5 ступеня.

Зміни холедоха також були гетерогенними: від помірного потовщення стінки зі слабким фіброзом та підгострим запальним процесом до вираженого фіброзу стінки, флегмонозного запалення, і на цьому тлі відзначалася проліферація жовчних проток різного ступеня.

На 35 добу у випадках нормального рівня білірубину виявлено майже повне відновлення гістологічної структури печінки, а в разі збереженої гіпербілірубінемії — значний холестаза, який тривав, з відсутністю динаміки відновлення її структури. За даними гістологічного дослідження виявлено, що навіть при відновленому жовчотоку, якщо не усунуто причину його переривання, у стінці холедоха розвивається гнійне запалення. Причина обструкції холедоха, що зберігається, сприяє розвитку холангіту.

Для обґрунтування ультразвукової семіотики ЖМ при паренхіматозній жовтяниці була вивчена гістологічної структура його стінки при цирозі печінки (10), фіброзі (7) у порівнянні з нормою. Проведене дослідження показало, що товщина стінок у середньому становила  $3,67 \pm 0,2$  мм і коливалася від 23 до 62 мм. Встановлено, що товщина стінки ЖМ при цирозі становила  $4,4 \pm 0,3$  мм і була більшою в порівнянні зі стінкою ЖМ при фіброзі печінки I–III стадії ( $p < 0,03$ ) і ЖМ у нормі ( $p < 0,01$ ).

Критичним значенням товщини стінки ЖМ, характерним для цирозу, треба вважати стінку товщиною 4 мм і понад. Так, зважаючи на кількість

спостережень пацієнтів із ЖМ, які мають товщину стінки  $\geq 4$  мм і  $< 4$  мм, отримано статистично значущу різницю між цирозом і фіброзом ( $\chi^2 = 5,1$ ,  $p < 0,03$ ), а також між цирозом і нормою ( $\chi^2 = 6,8$ ,  $p < 0,01$ ).

Дані гістологічного дослідження показали, що є чітка тенденція розвитку фіброзу та гіалінозу в стінці ЖМ при цирозі печінки. Морфологічно доведено, що вірогідною ознакою цирозу печінки є гіаліноз стінки ( $\chi^2=4,5$ ,  $p < 0,05$ ), а отже стінка ЖМ при цирозі печінки більш потовщена, ніж без цирозу або при фіброзі печінки I–III ступенів. Зважаючи на особливості фізики ультразвукової хвилі, на ехограмах такі зміни виявляються яскраво-білою смугою з чіткими контурами.

Відомо, що «хворий» із різних причин гепатоцит не в змозі в належному обсязі синтезувати та постачати жовч через внутрішньопечінкову жовчну протоку в ЖМ. Недостатнє надходження жовчі до порожнини ЖМ призводить до його «запустіння», що сприяє «пролабуванню» слизової оболонки до його просвіту. Саме цей феномен збільшує на ехограмах товщину стінки ЖМ, надаючи їй двоконтурність у хворих із гепатоцелюлярною недостатністю при паренхіматозній жовтяниці. Такі ехограми ЖМ характерні для пацієнтів із гострим або хронічним активним гепатитом, які можуть сприйняти за гострий холецистит.

У хворих із гепатоцелюлярною недостатністю на тлі цирозу печінки також є «запустіння» жовчного міхура, але слизова оболонка не пролабує в його просвіт, оскільки в стінці ЖМ знаходиться надлишковий вміст сполучнотканинних елементів. Встановлено, що при гострому гепатиті та при цирозі печінки з гепатоцелюлярною недостатністю УЗД-семіотика печінкових проток буде однаковою, а УЗД-семіотика ЖМ буде різною, що підтверджено даними його гістологічного дослідження.

Відомо, що УЗД-ознаки механічної жовтяниці базуються на розширених внутрішньо- та позапечінкових жовчних шляхах. Зважаючи на етапи формування механічної жовтяниці (блок, що порушує фізіологічне надходження жовчі, холестаза, що призводить до розширення жовчних шляхів над місцем перешкоди, гіпербілірубінемія й жовтяниця, яка виявляється внаслідок вмісту білірубину в крові на рівні 50–60 мкмоль/л), у разі жовтяниці завжди

відзначається розширення жовчних шляхів над місцем перешкоди. Цей феномен відсутній у разі формування клінічних ознак паренхіматозної жовтяниці. Відмінності в ланках формування механічної та паренхіматозної жовтяниці стали підставою для створення способу диференційної діагностики цих двох видів жовтяниць за даними УЗД (патент України на корисну модель № 134089).

Диференційна діагностика характеру жовтяниці за допомогою УЗД проведена в 52 хворих на ГП та синдром жовтяниці. Механічна природа жовтяниці виявлена в 42 (80,9 %) випадках: у 28 (53,8 %) пацієнтів причиною жовтяниці був холедохолітіаз; зокрема, у 8 (15,5 %) хворих був ущемлений камінь великого дуоденального сосочка (ВДС), у 7 (13,5 %) хворих камені були в панкреатичній, а в 13 (25 %) — у супрадуоденальній частині холедоха; в 14 (26,9 %) причиною механічної жовтяниці був гострий холецистит із наявністю інфільтрату в ділянці шийки.

У 10 (19,2 %) випадках за даними УЗД мала місце паренхіматозна жовтяниця.

На підставі даних УЗД було визначено різні показання до тактики лікування хворих із синдромом жовтяниці та ГП. Хворим із підтвердженою механічною жовтяницею в поєднанні з ГП були виконані екстрені та термінові оперативні втручання.

У 8 (15,3 %) пацієнтів при поступленні до лікарні під час УЗД поряд з ознаками ГП виявлено одночасне розширення загальної жовчної протоки та головної панкреатичної протоки, що є ознаками ущемленого каменя у НДС. Цим хворим у перші 3 год із моменту надходження була проведена екстрена ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ), під час якої відійшов ущемлений конкремент у просвіт дванадцятипалої кишки. 7 пацієнтам, у яких за даними УЗД було виявлено камені в панкреатичній частині холедоха, також було виконано екстрену ЕПСТ, під час якої виявлено відсутність надходження жовчі до дванадцятипалої кишки. Таким хворим екстрено було проведено ЕПСТ із вилученням конкрементів кошиком Дорміа та постановкою назобіліарного дренажу в просвіт холедоха.

Зазначено, що больовий синдром зменшився на наступну добу після усунення причини ГП. Повне зникнення болю відбувалося в терміни відповідні зменшенню набряку та поліпшенню структури підшлункової залози (ПЗ).

У біохімічних аналізах виявлено зниження рівня амілази на 2–3 добу. Нормалізація печінкових показників відбувалася в пізніші терміни й залежала від тривалості жовтяниці: чим довшим був період гіпербілірубінемії, тим тривалішим термін відновлення функції печінки.

У 13 пацієнтів із ГП та наявністю конкрементів у супрадуоденальній частині холедоха ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ) була проведена в перші 24–48 год від моменту поступлення хворого до лікарні. Холедохолітіаз у всіх випадках поєднувався зі стенозуючим папілітом. Цим пацієнтам виконано ЕПСТ із подальшим дренажуванням холедоха назобіліарним дренажем.

У 6 пацієнтів камені з холедоха відійшли самостійно, а на тлі консервативної терапії, що проводилася, запалення ПЗ набуло зворотної форми. Таким хворим надалі було проведено лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ) з підведенням дренажу до Вінслового отвору. У 7 випадках, коли конкременти через їхні великі розміри не вдалося видалити за допомогою кошика Дорміа, була виконана відкрита лапаротомія, під час якої видалено ЖМ і проведено холедохолітотомію. У всіх випадках операцію завершено глухим швом холедоха. У 5 хворих через виражений набряк головки ПЗ була мобілізована дванадцятипала кишка за Кохером і підведений дренаж до заочеревинного простору за головкою ПЗ. У цій групі хворих не було зазначено летальних наслідків.

У 14 хворих, за даними УЗД, причиною ГП та механічної жовтяниці виявився інфільтрат у ділянці шийки запаленого ЖМ. Під час дослідження встановлено, що блок жовчотоку був зумовлений запаленим ЖМ, середній об'єм якого становив  $136 \pm 1,3 \text{ см}^3$ , а товщина стінок —  $4,9 \pm 0,9 \text{ мм}$ . На ехограмах за таких умов видно розширену загальну печінкову протоку й холедох, що спався. Цим хворим ЕРХПГ не виконували, оскільки для цього не було показань, а була призначена антибактеріальна, протипанкреатична та гепатотропна терапія. Через

7–10 діб відзначено зниження рівня білірубіну із  $64 \pm 1,1$  мкмоль/л до  $38 \pm 0,9$  мкмоль/л. У процесі УЗД у ці терміни з'явилася візуалізація гепатикохоледоха на всьому протязі та зменшення інфільтрату в ділянці шийки ЖМ. Усім хворим було виконано ЛХЕ після стихання ознак ГП.

Результати дослідження показали, що причини механічної жовтяниці у хворих на ГП пов'язані з обструкцією гепатикохоледоху, яка може бути на різних рівнях. Це зі свого боку вимагає індивідуального вибору обсягу хірургічного втручання. Наявність обструкції в дистальній частині холедоха і ВДС є показанням до екстреного відновлення пасажу жовчі за допомогою ЕПСТ. У випадках, коли причина холестазу виявляється на рівні супрадуоденальної частини гепатикохоледоху, необхідно її усунути внаслідок ендоскопічної санації холедоха або холецистектомії. Ендоскопічні втручання на жовчних шляхах у хворих на ГП та механічну жовтяницю сприяють одночасному відновленню пасажу жовчі по холедоху та усуненню причини ГП. Диференційний підхід до лікування механічної жовтяниці у хворих на ГП дав змогу уникнути марних втручань на ВДС та холедосі, уникнути летальних наслідків та зменшити терміни перебування хворого в стаціонарі з  $45 \pm 8,6$  до  $15 \pm 3,5$  ліжко-днів.

Аналіз результатів дослідження виявив в 10 (19,2 %) пацієнтів паренхіматозну жовтяницю на тлі ГП. Ця група хворих була найтяжчою, оскільки в процесі оцінювання їхнього ступеня тяжкості за шкалою Ranson встановлено, що всі пацієнти мали 5–6 балів і потрапили до групи з прогнозованою летальністю від 40 до 100 %. За ультразвуковими критеріями ми виділили 2 типи дифузного ураження печінки у хворих на ГП, що супроводжувалися паренхіматозною жовтяницею.

У 4 (7,7 %) пацієнтів із кількістю 4–5 балів за шкалою Ranson зовнішні ознаки жовтяниці супроводжувалися гіпербілірубінемією з порівняним підвищенням кон'югованої фракції білірубіну та високими трансаміазами. Рівень загального білірубіну становив  $88,3 \pm 4,4$  ммоль/л, кон'югованого —  $53,0 \pm 3,5$  ммоль/л, некон'югованого —  $31,7 \pm 3,1$  ммоль/л, водночас АЛТ —  $126 \pm 5,4$  од., АСТ —  $98 \pm 2,3$  од. Під час УЗД у цих хворих виявлено збільшення печінки в дорзовентральному напрямку до  $17 \pm 0,9$  см з однорідною структурою та



рівномірно підвищеною ехогенністю. Попри білірубінемію внаслідок кон'югованої фракції в пацієнтів не відзначено розширення позапечінкових жовчних проток, ЖМ за таких умов був дещо збільшений або звичайних розмірів, стінки його не змінені.

Під час гістологічного дослідження біоптатів печінки, які були взяті при подальших операціях, у цих хворих виявлено її токсичну дистрофію, для якої характерна наявність лімфоїдних інфільтратів із включеннями, які локалізуються у вигляді одиничних сегментноядерних нейтрофілів у міжчасточковій сполучній тканині та в печінкових клітинах. В останніх виявлені помірні ознаки жирової дистрофії.

Найтяжчу групу хворих із кількістю балів  $> 6$  за шкалою Ranson склали 6 (11,5 %) пацієнтів, у яких під час госпіталізації виявлені значні зміни в печінці та виражені зміни ПЗ.

Під час УЗД із боку ПЗ виявлено в усіх випадках відзначено збільшення голівки ( $41,2 \pm 1,0$  см), тіла ( $29,8 \pm 0,9$  см) та хвоста ( $51 \pm 1,1$  см), а також скупчення рідини в сальниковій сумці в 4 пацієнтів, у малому тазу — в 1 хворого, ретроколярно ліворуч рідина локалізувалася у 2 хворих.

На ехограмах спостерігали гепатомегалію з різко підвищеною ехогенністю — «біла» печінка, що нагадує печінку хворих на жировий гепатоз. Однак у цих хворих був симптом «запустіння» ЖМ і відсутність смуги згасання ультразвуку. Такі зміни розцінені як тяжке дистрофічне ураження гепатоцитів, що згодом підтвердили дані гістологічної структури печінки під час постмортального дослідження.

У препаратах виявлено густу запальну інфільтрацію портальної зони з присутністю сегментноядерних лейкоцитів. У гепатоцитах печінкових часточок у цитоплазмі виявлено накопичення бурого пігменту. Лейкоцитарну інфільтрацію печінкових часточок можна пояснити запальною реакцією печінки у відповідь на масивне надходження по воротній вені продуктів розпаду при панкреонекрозі. Останні спричиняють виражені метаболічні порушення в гепатоцитах, які призводять до порушення як структури клітини печінки, так і її функції. Порушення структури гепатоцитів спричиняють порушення провідності

ультразвуку та різного зображення печінки на ехограмах. Зі свого боку, зміни, що відбуваються в гепатоциті, призводять до порушення функції органу, що виявляється паренхіматозною жовтяницею.

Комплекс консервативних заходів у цій групі хворих складався з забезпечення фізіологічного спокою ПЗ та зменшення об'єму її секреції, придушення протеолітичної активності плазми крові, інтенсивної гепатотропної, дезінтоксикаційної, антиоксидантної та антибактеріальної терапії.

Поліпшення стану хворих у цій групі під впливом консервативної терапії виявлялося насамперед нормалізацією функції печінки, зменшенням зовнішніх ознак жовтяниці, зниженням трансаміназ та покращенням протеїнограми. Ці ознаки корелювали з даними ехограм.

У 2 хворих цієї групи на 10–12 день при повторному УЗД виявлено скупчення рідини в черевній порожнині, яка була видалена за допомогою транскутанної пункції під контролем УЗД. Надалі у цих хворих настало повільне одужання на тлі проведення консервативної терапії.

Двом хворим була виконана лапароскопічна санація черевної порожнини з евакуацією геморагічної рідини об'ємом 460–500 мл з активністю амілази  $220 \pm 5,3$  г/ч.л.

З 10 хворих на ГП та наявністю паренхіматозної жовтяниці померло 4 (40,0%) від прогресуючої поліорганної недостатності, у якій ключову роль відіграла печінкова недостатність.

Аналіз результатів лікування 52 хворих на ГП у поєднанні із синдромом жовтяниці показав значення характеру жовтяниці, який суттєво впливає на тактику лікування. При механічній жовтяниці необхідно проводити ендоскопічне дослідження, іноді невідкладно. Залежно від виявлених змін з боку гепатикохоледоха, ВДС і головної панкреатичної протоки у хворих на ГП і механічну жовтяницю виконували малоінвазивні хірургічні втручання, які відновлювали пасаж жовчі у дванадцятипалу кишку й одночасно усували причину ГП. Летальних результатів у хворих цієї групи не було.

У тих випадках, коли при ГП була виявлена паренхіматозна жовтяниця, усі хворі були скеровані до відділення реанімації для проведення комплексної

терапії, спрямованої на пригнічення ланок запалення ПЗ та стабілізацію структури та функції печінки. Летальність хворих на ГП та паренхіматозну жовтяницю склала 40 %.

Однією з причин механічної жовтяниці у хворих на жовчнокам'яну хворобу є синдром Міріззі. Цей вид ускладнення трапляється в 0,5–6 % випадків. Після підтвердження у хворих наявності механічної жовтяниці необхідно визначити тип синдрому Міріззі. Потім важливо обрати обсяг оперативного втручання для збереження фізіологічного жовчоту.

До дослідження увійшли 42 пацієнти з обома типами синдрому Міріззі, ускладненого механічною жовтяницею. З них групу порівняння становили 14 хворих, основна група складалася з 28 пацієнтів, з яких у 21 (75 %) хворого був синдром I типу та в 7 (25 %) — II типу.

Ретроспективне оцінювання результатів лікування 14 хворих із синдромом Міріззі в групі порівняння дало змогу встановити, що після виконання ЕПСТ та ЕРХПГ у 4 (28,6 %) пацієнтів розвинулася кровотеча з папілотомної рани, яку зупинили ін'єкційним способом. У 3 (21,4 %) хворих виник ГП, перебіг якого у 2 випадках був у легкій формі. В однієї пацієнтки відзначили тяжку форму перебігу ГП із розвитком заочеревинної ретроколярної флегмони з правого боку. Хвора одужала після 2 оперативних втручань із приводу заочеревинної флегмони.

В 11 (52,3 %) пацієнтів з I типом синдрому Міріззі в групі порівняння ЛХЕ виконано у 2 (21,7 %), відкрите оперативне втручання— у 4 (35,7 %), у 2 (21,7 %) випадках проведено конверсію. У хворих, яким була виконана конверсійна холецистектомія, у 1 (7,1 %) випадку спостерігали нагноєння лапаротомної рани, а в 1 (7,1 %) випадку — тривале витікання жовчі з ложа ЖМ.

У пацієнтів із II типом синдрому Міріззі в 1 (7,1 %) випадку виконана холецистектомія з частковим ушиванням дефекту стінки холедоха та зовнішнім дренажуванням за Керу. 2 (14,3 %) хворим був видалений ЖМ, а на рівні розташування фістули сформований гепатикоеюноанастомоз на вимкненій по Ру-петлі.

Отже, усім хворим із синдромом Міріззі в групі порівняння була виконана ЕРХПГ та ЕПСТ, які спричинили ускладнення в 7 (50 %) хворих. Нерозпізані до операції запальні інфільтрати в ділянці шийки ЖМ, що здавлюють гепатикохоледох, спричинили конверсії у 3 (27 %) пацієнтів.

В основній групі (28 пацієнтів) клінічні вияви синдрому Міріззі, дані лабораторних досліджень та УЗД вірогідно не відрізнялися від таких у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). Їм також для визначення типу синдрому Міріззі проводили ЕРХПГ, проте при незміненому ВДС виконували тільки балонну дилатацію сосочка. Це дало змогу уникнути такого ускладнення як кровотеча з папілотомної рани. У 4 (14,2 %) пацієнтів після ЕРХПГ виник напад гострого панкреатиту в легкій формі, який був купований внаслідок консервативної терапії впродовж 3 діб.

З 28 пацієнтів, за даними ЕРХПГ, 1 тип синдрому Міріззі виявлено у 21 (75 %), 2 тип — у 7 (25 %) хворих.

Лікування 21 пацієнта із синдромом Міріззі I типу було диференційним. 12 (57 %) пацієнтам, у яких причиною жовтяниці було здавлення гепатикохоледоха конкрементом, розташованим у шийці ЖМ, виконано ЛХЕ. У післяопераційному періоді у цих хворих нормалізація рівня білірубіну відбулася на 2–3 добу. 9 (43 %) хворим зі щільним інфільтратом у ділянці шийки ЖМ призначена антибактеріальна та протизапальна терапія. Після зниження рівня білірубіну їм було виконано ЛХЕ.

З 7 хворих з II типом синдрому Міріззі в 3 (43 %) випадках об'єм ЖМ був  $30,0 \text{ см}^3$ . Нами була виконана лапароскопічна холецистофістулолітомія. У 4 (57 %) випадках об'єм ЖМ був  $30,0 \text{ см}^3$  з чіткою візуалізацією стінок на ехограмі. Цим хворим виконано відкриту операцію з усуненням блоку жовчотоку та пластикою дефекту гепатихоледоху.

У роботі показано, що в разі синдрому Міріззі I типу можливе проведення ЛХЕ без ендоскопічних втручань на ВДС у випадках, коли причиною механічної жовтяниці є інфільтрат у ділянці шийки ЖМ. У хворих з II типом синдрому Міріззі при об'ємі ЖМ  $30,0 \text{ см}^3$  можливе виконання лапароскопічних втручань зі збереженням фізіологічного пасажу жовчі. У тих випадках, коли об'єм ЖМ

складав  $30,0\text{см}^3$ , можливо збереження фізіологічного пасажу жовчі при виконанні відкритої холецистолітомії з пластикою стінки холедоха.

Обрана тактика дала змогу хворим із синдромом Міріззі уникнути конверсій, ускладнень і летальних наслідків. Усім пацієнтам, незалежно від типу синдрому Міріззі, вдалося зберегти фізіологічний пасаж жовчі, а 85,7% пацієнтів виконати лапароскопічні оперативні втручання.

У підсумку можна констатувати, що в разі, коли відновлюється жовчоток, але причина механічної жовтяниці залишається, створюються умови для розвитку холангіту. Чим довше не усунуто причину механічної жовтяниці, тим більшим є ризик розвитку холангіту, навіть за відсутності жовтяниці.

Для диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці в ургентній ситуації ефективним є метод УЗД. У хворих на ГП зазначається 2 види жовтяниці — механічна та паренхіматозна. Усуваючи причину механічної жовтяниці одночасно усувають причину ГП. Оперативні втручання у хворих на ГП та механічну жовтяницю можуть бути екстреними та плановими. Терміни та обсяг цих операцій залежать від даних УЗД та ЕРХПГ.

Для збереження фізіологічного пасажу жовчі у дванадцятипалій кишці у хворих із синдромом Міріззі I типу виконують ЛХЕ, а із синдромом Міріззі II типу — лапароскопічну холецистофістулолітомію або відкриту резекцію ЖМіз пластикою дефекту стінки холедоха.

*Ключові слова:* гострий панкреатит, механічна жовтяниця, синдром Міріззі, експериментальний холестаза, ультразвукова діагностика, гістологічна структура печінки.

## ANNOTATION

*Zulfugarov Ismat Gismet ogli*. Differential diagnosis of jaundice syndrome and its treatment in surgical patients (clinical experimental study). — Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 — Health Care, specialty 222 — Medicine). —Bogomolets National Medical University Kyiv, 2023.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy

The thesis is devoted to improving the results of treatment of the most severe category of surgical patients suffering with jaundice caused by acute pancreatitis (AP) and Mirizzi's syndrome, as a difficult problem in diagnosis, choice of tactics and scope of surgical intervention.

The causes of unsatisfactory results in the treatment of patients with jaundice syndrome caused by AP and Mirizzi's syndrome were analyzed and clarified according to the literature and clinical data. The experiment substantiates the need for early restoration of the bile ducts with the obligatory elimination of the cause of the block. The tactics of treating patients with AP are substantiated on the basis of a morphological study of the liver, depending on the characteristics of jaundice, methods of restoring the physiological bile duct in patients with various types of Mirizzi's syndrome are substantiated.

The object of the study is jaundice in patients with AP and Mirizzi's syndrome.

The subject of our study is the indicators of the function and histological structure of the liver in obstructive and parenchymal jaundice, the morphological features of the wall of the choledochus and gallbladder. Clinical, laboratory, morphological and statistical methods were used during the course of the study.

In this work, for the first time in the experiment, the morphology of the common bile duct and liver was studied in dynamics with a preserved block of the bile duct and a partially restored passage of bile, which became the rationale for the need for early and complete restoration of the bile duct.

The scientific data on the morphology and function of the liver with a partial violation of the passage of bile has been supplemented. In the experiment, the histological structure of the wall of the choledochus was clarified in the case of partial and complete restoration of the passage of bile.

The morphological substantiation of the method of differential diagnosis of mechanical and parenchymal jaundice with the use of ultrasound was further developed.

For the first time, differential diagnostic criteria were proposed, which were established in the process of ultrasound diagnostics of parenchymal and obstructive jaundice in patients with AP. The scientific data on methods of surgical intervention aimed at maintaining the physiological passage of bile in patients with the second type of Mirizzi's syndrome has been supplemented.

A non-invasive method for the differential diagnosis of parenchymal and obstructive jaundice has been proposed for use in practical healthcare (Ukrainian patent for a utility model No. 134089). Ultrasonic criteria are proposed for restoring the physiological passage of bile in patients with Mirizzi's syndrome of types I and II due to laparoscopic management of cholecystoenteric fistula and plastics of the choledochal wall during open laparotomy.

The work is clinical and experimental in its nature. In order to study the function and histological structure of the liver, as well as the structure of the wall of the choledochus, a model of recovery of the bile duct after complete obstruction of the choledochus was formed. The animals were withdrawn from the experiment after 3, 7, 14, 21 and 35 days.

The clinical section of the work is based on the results of treatment of 114 urgent patients with jaundice syndrome and abdominal pain, of which 52 (45%) patients had AP as the cause of pain, 42 (38.8%) had pathology of the gallbladder and extrahepatic biliary tract, and 20 (17.2%) of patients with pain associated with various liver pathologies.

The results of experimental studies showed that with complete obstruction of the bile duct, the histological structure of the liver was disturbed already on the 3<sup>rd</sup> day,

which turned out to be an increase in the area of the bile ducts and fibrosis of the portal zones of the 0-1 stage.

The signs of recovery of the bile duct on day 14 were confirmed by the appearance of small newly formed glands in the thickened wall of the choledochus, which indicated the processes of its recanalization. The resulting partial recanalization of the bile duct after 14 days contributed only to the normalization of the level of bilirubin in the blood without improving the histological structure of the liver.

On the 21<sup>st</sup> day of the experiment, for the first time, against the background of normal blood bilirubin, restoration of the histological structure of the liver was revealed in the form of the formation of its particular architectonics. Fibrosis corresponded to I degree. In cases of hyperbilirubinemia, bile duct proliferation continued to increase with significant replacement of the liver parenchyma. Fibrosis in these cases ranged from 3 to 4-5 degrees.

Changes in the common bile duct were heterogeneous: from moderate wall thickening with mild fibrosis and subacute inflammation to severe wall fibrosis, phlegmonous inflammation, and against this background there was proliferation of the bile ducts of varying degrees.

On day 35, in cases of normal bilirubin levels, an almost complete restoration of the histological structure of the liver was revealed, and in the case of preserved hyperbilirubinemia, continued significant cholestasis with no dynamics in the restoration of its structure. According to the histological examination, it was found that even with restored bile duct, if the cause of its interruption is not eliminated, purulent inflammation develops in the wall of the choledochus. The cause of persistent obstruction of the choledochus contributes to the development of cholangitis.

To substantiate the ultrasound semiotics of the gallbladder in parenchymal jaundice, the histological structure of its wall in cirrhosis of the liver (10), fibrosis (7) was studied in comparison with the norm. The study showed that the average thickness of the walls was  $367 \pm 02$  mm and it ranged from 23 to 62 mm. It was found that the wall thickness of the gallbladder in cirrhosis was  $4.4 \pm 0.3$  and was greater than that of the gallbladder wall in stage I-III of liver fibrosis ( $p < 0.03$ ) and normal gallbladder ( $p < 0.01$ ).



The critical value of the wall thickness of the gallbladder, which is characteristic of cirrhosis, should be considered a wall with a thickness of 4 mm or more. Thus, taking into account the number of observations of patients with gallbladder's wall thickness  $\geq 4$  mm and  $< 4$  mm, a statistically significant difference was obtained between cirrhosis and fibrosis ( $\chi^2 = 5.1$ ,  $p < 0.03$ ), as well as between cirrhosis and the norm ( $\chi^2 = 6.8$ ,  $p < 0.01$ ).

The data of histological examination showed that there is a clear trend in the development of fibrosis and hyalinosis in the wall of the gallbladder in liver cirrhosis. It has been morphologically proven that a reliable sign of liver cirrhosis is wall hyalinosis ( $\chi^2=4.5$ ,  $p < 0.05$ ), and, consequently, the wall of the gallbladder with liver cirrhosis is more thickened than without cirrhosis or with liver fibrosis of I–III degrees. Due to the peculiarities of the physics of the ultrasonic wave, on echograms, such changes turn out to be a bright white band with clear contours.

It is known that, for various reasons, a “sick” hepatocyte is not able to synthesize and supply bile through the intrahepatic bile duct to the gallbladder in the proper volume. Insufficient flow of bile into the cavity of the gallbladder leads to its “desolation”, which contributes to the “prolapse” of the mucosa to its lumen. It is this phenomenon that increases the wall thickness of the gallbladder on the echogram, giving it a bypass in patients with hepatocellular insufficiency with parenchymal jaundice. Such gallbladder echograms are typical for patients with acute or chronic active hepatitis, which can be perceived as acute cholecystitis.

In patients with hepatocellular insufficiency against the background of cirrhosis of the liver, there is also a “desolation” of the gallbladder, but the mucosa does not prolapse into its lumen, since there is an excess content of connective tissue elements in the wall of the gallbladder. It has been established that in acute hepatitis and liver cirrhosis with hepatocellular insufficiency, ultrasound semiotics of the hepatic ducts will be the same, and ultrasound semiotics of the gallbladder will be different, which is confirmed by the data of histological examination.

It is known that ultrasound signs of obstructive jaundice are based on dilated intra- and extrahepatic bile ducts. Taking into account the stages of the formation of obstructive jaundice (a block that disrupts the physiological flow of bile, cholestasis,

which leads to an expansion of the biliary tract over the place of interference, hyperbilirubinemia and jaundice, which manifests itself due to the content of bilirubin in the blood at a level of 50–60  $\mu\text{mol/l}$ ), jaundice is always marked by an expansion of the biliary tract over the place of interference. This phenomenon is absent in the formation of clinical signs of parenchymal jaundice. The differences in the formation of mechanical and parenchymal jaundice became the basis for creating a method for the differential diagnosis of these two types of jaundice according to ultrasound data (Ukrainian patent for a utility model No. 134089).

Differential diagnosis of the nature of jaundice using ultrasound was performed in 52 patients with AP and jaundice syndrome. The mechanical nature of jaundice was found in 42 (80.9%) cases: in 28 (53.8%) patients, the cause of jaundice was choledocholithiasis; in particular, in 8 (15.5%) patients, the stone of the major duodenal papilla (MDP) was infringed, in 7 (13.5%) patients, the stones were in the pancreatic, and in 13 (25%) - in the supraduodenal part of the choledochus; in 14 (26.9%) obstructive jaundice was caused by acute cholecystitis with an infiltrate in the cervical region.

In 10 (19.2%) cases, according to ultrasound, there was parenchymal jaundice.

Based on ultrasound data, various indications for the tactics of treating patients with jaundice and AP syndrome were identified. Patients with confirmed obstructive jaundice in combination with AP underwent emergency and urgent surgical interventions.

In 8 patients, upon admission to the hospital during ultrasound, along with signs of AP, simultaneous expansion of the common bile duct and the main pancreatic duct, which are signs of a strangulated stone in the MDP, was revealed. In the first 3 hours from the moment of admission, these patients underwent emergency endoscopic papillosphincterotomy (EPST), during which the strangulated stone moved into the lumen of the duodenum. 7 patients who, according to ultrasound, had stones in the pancreatic part of the choledochus, also underwent emergency EPST, during which no bile flow into the duodenum was found. Such patients urgently underwent EPST with the extraction of calculi with the Dormia's basket and the placement of nasobiliary drainage into the lumen of the choledochus.

It was noted that the pain syndrome decreased on the next day after the elimination of the cause of AP. The complete disappearance of pain occurred at a time corresponding to a decrease in edema and an improvement in the structure of the pancreas.

Biochemical analyzes revealed a decrease in the level of amylase by 2–3 days. Normalization of liver parameters occurred at a later date and depended on the duration of jaundice: the longer the period of hyperbilirubinemia, the longer the period of restoration of liver function.

In 13 patients with AP and the presence of calculi in the supraduodenal part of the choledochus, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was performed within the first 24–48 hours after the patient was admitted to the hospital. Choledocholithiasis in all cases was combined with stenosing papillitis. These patients underwent EPST followed by drainage of the choledochus with nasobiliary drainage.

In 6 patients, the stones from the choledochus moved away on their own, and against the background of conservative therapy, the inflammation of the mucosa acquired a reverse form. Such patients subsequently underwent laparoscopic cholecystectomy (LCE) with drainage to the foramen of Winslow. In 7 cases, when stones could not be removed using the Dormia's basket due to their large size, an open laparotomy was performed, during which the gallbladder was removed and choledocholithotomy was performed. In all cases, the operation was completed with a blind suture of the common bile duct. In 5 patients, due to severe edema of the pancreas head, the duodenum was mobilized according to Kocher and drainage was brought to the retroperitoneal space behind the pancreas head. There were no deaths in this group of patients.

In 14 patients, according to ultrasound data, the cause of AP and obstructive jaundice was an infiltrate in the neck of the inflamed gallbladder. In the course of the study, it was found that the bile duct block was due to inflamed gallbladder, the average volume of which was  $136 \pm 1.3 \text{ cm}^3$ , and the wall thickness was  $4.9 \pm 0.9 \text{ mm}$ . On echograms under such conditions, an enlarged common hepatic strait and a collapsed common choledochus are visible. These patients did not undergo ERCP, since there were no indications for this, but antibacterial, anti-pancreatic and

hepatotropic therapy was prescribed. After 7–10 days, a decrease in the level of bilirubin from  $64 \pm 1.1 \mu\text{mol/l}$  to  $38 \pm 0.9 \mu\text{mol/l}$  was noted. In the process of ultrasound during these periods, visualization of hepaticocholedochus appeared throughout and a decrease in infiltrate in the neck of the gallbladder. All patients underwent LCE after the signs of AP subsided.

The results of the study showed that the causes of obstructive jaundice in patients with AP are associated with hepatocholedochal obstruction, which can be at different levels. This, in turn, requires an individual choice of the extent of surgical intervention. The presence of obstruction in the distal part of the choledochus and MDP is an indication for emergency restoration of the passage of bile using EPST. In cases where the cause of cholestasis is detected at the level of the supraduodenal part of the hepaticocholedochus, it is necessary to eliminate it due to endoscopic sanitation of the choledochus or cholecystectomy. Endoscopic interventions on the biliary tract in patients with AP and obstructive jaundice contribute to the simultaneous restoration of the passage of bile along the choledochus and the elimination of the cause of AP. A differential approach to the treatment of obstructive jaundice in patients with AP made it possible to avoid useless interventions for MDP and choledochus, to avoid the number of deaths and to reduce the length of the patient's stay in the hospital from  $45 \pm 8.6$  to  $15 \pm 3.5$  bed-days.

Analysis of the results of the study revealed parenchymal jaundice in 10 (19.2%) patients against the background of AP. This group of patients was the most severe, because in the process of assessing their severity on the Ranson scale, it was found that all patients had 5–6 points and fell into the group with predicted mortality from 40 to 100%. According to ultrasound criteria, we have identified 2 types of diffuse liver damage in patients with AP, accompanied by parenchymal jaundice.

In 4 patients with a score of 4-5 on the Ranson scale, external signs of jaundice were accompanied by hyperbilirubinemia with a comparative increase in the conjugated fraction of bilirubin and high transaminases. The level of total bilirubin was  $88.3 \pm 4.4 \text{ mmol/l}$ , conjugated -  $53.0 \pm 3.5 \text{ mmol/l}$ , unconjugated -  $31.7 \pm 3.1 \text{ mmol/l}$ , while ALT -  $126 \pm 5.4$  units, AST -  $98 \pm 2.3$  units. Ultrasound in these patients revealed an increase in the liver in the dorsoventral direction up to  $17 \pm 0.9 \text{ cm}$

with a homogeneous structure and evenly increased echogenicity. Despite bilirubinemia as a result of the conjugated fraction, no dilation of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts was noted in the patients, under such conditions, the liver was slightly enlarged or of normal size, its walls were not changed.

During a histological examination of liver biopsies, taken during further operations, these patients were found to have toxic dystrophy, which is characterized by the presence of lymphoid infiltrates with inclusions, which are localized in the form of single segmented nuclear neutrophils in the interlobular connective tissue and in the liver. The latter showed moderate signs of fatty degeneration.

The most severe group of patients with a score of  $> 6$  on the Ranson scale consisted of 6 patients who, upon admission to the hospital, showed significant changes in the liver and pronounced changes in pancreas.

Ultrasound examination of the pancreas revealed in all cases an increase in the head ( $41.2 \pm 1.0$  cm), body ( $29.8 \pm 0.9$  cm) and tail ( $51 \pm 1.1$  cm), as well as fluid accumulation in the omental sac in 4 patients, in the small pelvis - in 1 patient, retrocolar left liquid was localized in 2 patients.

On the echograms, hepatomegaly with a sharply increased echogenicity was observed – a “white” liver, resembling the liver of patients with fatty hepatitis. However, these patients had a symptom of “desolation” of the gallbladder and the absence of an ultrasound extinction band. Such changes were regarded as a severe dystrophic lesion of hepatocytes, which subsequently confirmed the data of the histological structure of the liver during post-mortem examination.

The preparations revealed a dense inflammatory infiltration of the portal zone with the presence of segmented leukocytes. In the hepatocytes of the hepatic lobules, the accumulation of brown pigment was revealed in the cytoplasm. Leukocyte infiltration of hepatic particles can be explained by an inflammatory reaction of the liver in response to a massive intake of decay products through the portal vein during pancreatic necrosis. The latter lead to pronounced metabolic disorders in hepatocytes, which lead to a violation of both the structure of the liver cell and its function. Violations of the structure of hepatocytes lead to a violation of the conductivity of ultrasound and a different image of the liver on echograms. For its part, the changes

occurring in the hepatocyte lead to dysfunction of the organ, manifested by parenchymal jaundice.

The complex of conservative measures in this group of patients consisted of ensuring the physiological rest of the pancreas and reducing the volume of its secretion, suppression of the proteolytic activity of blood plasma, intensive hepatotropic, detoxification, antioxidant and antibacterial therapy.

Improvement in the condition of patients in this group under the influence of conservative therapy was manifested primarily by the normalization of liver function, a decrease in external signs of jaundice, a decrease in transaminases and an improvement in the proteinogram. These features correlated with echogram data.

In this group of patients, already in the anicteric period on days 10–12, in 2 patients, repeated ultrasound revealed accumulation of fluid in the abdominal cavity, which was removed using transcutaneous puncture under ultrasound control. In the future, these patients experienced a slow recovery against the background of conservative therapy.

Two patients underwent laparoscopic sanitation of the abdominal cavity with the evacuation of hemorrhagic fluid with a volume of 460–500 ml with an amylase activity of  $220 \pm 5.3$  g/h.l.

Among the 10 patients with AP and the presence of parenchymal jaundice, 4 died from progressive multiple organ failure, in which liver failure played a key role.

Analysis of the results of treatment of 52 patients with AP in combination with jaundice syndrome showed the importance of the nature of jaundice, which has a significant impact on treatment tactics. With obstructive jaundice, it is necessary to conduct an endoscopic examination, sometimes in an emergency. Depending on the identified changes in hepaticocholedochus, MDP and in patients with AP and obstructive jaundice, various minimally invasive surgical interventions were performed to restore the passage of bile into the duodenum and at the same time eliminate the cause of AP. There were no lethal outcomes in this group of patients.

In those cases where parenchymal jaundice was detected in AP, all patients were referred to the intensive care unit for complex therapy aimed at suppressing

inflammation and stabilizing the structure and function of the liver. The lethality of patients with AP and parenchymal jaundice was 40%.

Mirizzi's syndrome is one of the causes of obstructive jaundice in patients with cholelithiasis. This type of complication occurs in 0.5 to 6% of cases. After confirming the presence of obstructive jaundice in these patients, it is necessary to determine the type of Mirizzi's syndrome. Then it is important to choose the volume of surgical intervention in which physiological bile can be preserved.

The study included 42 patients with both types of Mirizzi's syndrome complicated by obstructive jaundice. Of these, the comparison group consisted of 14 patients, the main group consisted of 28 patients, of which 21 (75%) patients had type I syndrome and 7 (25%) - type II.

A retrospective evaluation of the results of treatment of 14 patients with Mirizzi's syndrome in the comparison group made it possible to establish that after performing EPST and ERCP, 28.6% of patients developed bleeding from the papillotomy wound, which was stopped by injection. In 21.4% of patients, AP occurred, the course of which was mild in 2 cases. In one patient, a severe form of AP was noted with the development of retroperitoneal retrocolor phlegmon on the right. The patient recovered after 2 surgical interventions for retroperitoneal phlegmon.

In 11 patients with type I of Mirizzi's syndrome in the comparison group, LCE was performed in 21.7%, open surgery was performed in 35.7%, and conversion was performed in 21.7%. In patients who underwent conversion cholecystectomy, suppuration of the laparotomic wound was observed in 7.1% of cases, and a prolonged outflow of bile from the gallbladder in 7.1% of cases.

In patients with type 2 of Mirizzi's syndrome, cholecystectomy was performed in 7.1% of cases with partial suturing of the choledochal wall defect and external drainage according to Kehr. In 14.3% of patients, the gallbladder was removed, and at the level of the fistula, a hepaticojejunostomy was formed on the Ru-loop turned off.

Thus, all patients with Mirizzi's syndrome in the comparison group underwent ERCP and EPST, which resulted in complications in 7 (50%) patients. Inflammatory infiltrates in the neck of the gallbladder that were not recognized before surgery, compressing hepaticocholedochus, led to conversion in 3 (27%) patients.

In the main group (28 patients), the clinical manifestations of Mirizzi's syndrome, laboratory data and ultrasound did not differ significantly from those in the comparison group ( $p < 0.05$ ). They also underwent ERCP to determine the type of Mirizzi's syndrome, but with unchanged MDP, only balloon dilatation of the papilla was performed. This made it possible to avoid such complications as bleeding from the papillotomy wound. In 14.2% of patients after ERCP, an attack of mild acute pancreatitis occurred, which was stopped due to conservative therapy within 3 days.

Out of 28 patients, according to ERCP data, type 1 of Mirizzi's syndrome was detected in 21 (75%), type 2 — in 7 (25%) patients.

Treatment of 21 patients with type I of Mirizzi's syndrome was differential. 12 patients in whom the cause of jaundice was compression of the hepaticocholedochus by a calculus located in the neck of the gallbladder underwent LCE. In the postoperative period in these patients, normalization of the bilirubin level occurred on the 2<sup>nd</sup>–3<sup>rd</sup> day. Antibacterial and anti-inflammatory therapy was prescribed to 9 patients with a dense infiltrate in the area of the neck of the abdominal cavity. After lowering the level of bilirubin, they underwent LCE.

Of the 7 patients with type II of Mirizzi's syndrome in 3 cases, the volume of the gallbladder was 30 cm<sup>3</sup>. We performed laparoscopic cholecysto-fistulolithotomy. In 4 cases, the gallbladder volume was 30 cm<sup>3</sup> with clear visualization of the walls on the echogram. These patients underwent an open operation with removal of the block of the bile duct and plastic surgery of the hepatic reflux defect.

The paper shows that in the case of type I of Mirizzi's syndrome, LCE can be performed without endoscopic interventions for MDP in cases where the cause of obstructive jaundice is an infiltrate in the neck of the gallbladder. In patients with type II of Mirizzi's syndrome with a gallbladder volume of 30 cm<sup>3</sup>, it is possible to perform laparoscopic interventions while maintaining the physiological passage of bile. In cases where the volume of the gallbladder is 30 cm<sup>3</sup>, it is possible to preserve the physiological passage of bile when performing open cholecystolithotomy with plastic surgery of the choledochal wall.

The chosen tactics allowed patients with Mirizzi's syndrome to avoid conversions, complications and deaths. All (100%) patients, regardless of the type of



Mirizzi's syndrome, managed to maintain the physiological passage of bile, and 85.7% of patients underwent various laparoscopic surgical interventions.

As a result, it can be stated that in the case when the cause of obstructive jaundice remains and the bile duct is restored, conditions are created for the development of cholangitis. The longer the cause of obstructive jaundice is not eliminated, the greater the risk of developing cholangitis, even in the absence of jaundice.

For the differential diagnosis of mechanical and parenchymal jaundice in an emergency situation, the ultrasound method is effective. Patients with AP have 2 types of jaundice - mechanical and parenchymal. Eliminating the cause of obstructive jaundice simultaneously eliminates the cause of AP. Surgical interventions in patients with AP and obstructive jaundice can be emergency and planned. The timing and volume of these operations depends on the data of ultrasound and ERCP.

In patients with type I of Mirizzi's syndrome, LCE may be performed. In patients with type II of Mirizzi's syndrome, it is possible to preserve the physiological passage of bile during laparoscopic and open surgical interventions.

*Key words:* acute pancreatitis, mechanical jaundice, Mirizzi's syndrome, experimental cholestasis, ultrasound diagnostics, histological structure of the liver.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Mamontov IM, Ivakhno IV, Tamm TI, Panasenko VO, Padalko VI, **Zulfugarov I**. Morphological signs of the hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. Світ медицини та біології. 2019; 1(67); 162-6. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-162 (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку)

2. Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, **Зульфигаров ИГ**. Влияние частичной обструкции общего желчного протока без гипербилирубинемии на печень. Клінічна хірургія. 2019; 86(8): 67-1. doi: 10.26779/2522-1396.2019.08.67 (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)

3. Тамм ТИ, Мамонтов ИН, **Зульфигаров ИГ**, Крамаренко КА, Абуд Хамам, Бардюк АЯ, Захарчук АП. Особенности диагностики и лечения больных синдромом Мириззи. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2020; 1(69): 14-19. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10730 (Здобувачем зібрано матеріал, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено та подано статтю до друку)

4. Тамм ТИ, Крамаренко КА, **Зульфигаров ИГ**, Бардюк АЯ, Захарчук АП, Абуд Хамам, Мамонтов ИН. Результаты лечения больных с острым холециститом и перивезикальными осложнениями. Клінічна хірургія. 2020; 87(1-2): 15-18. doi: 10.26779/2522-1396.2020.1-2 (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)

5. Mamontov I, Ivahno I, Tamm T, Panasenko V, **Zulfigarov I**. Morphometric parametrs of hepatocytes in experimental complete extrahepatic bile duct obstruction. ScienceRise: Medical Science. 2020; 1(34): 51-56. doi: 10.15587/2519-4798.2020.193845 (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних

*літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

6. Тамм ТІ, **Зульфигаров ІГ**, Рябушенко ДД. Морфологічне обґрунтування диференціальної діагностики синдрому жовтяниці у хворих на гострий холецистит. Харківська хірургічна школа. 2021; 2(107): 63-66. doi: 10.37699/2308-7005.2.2021.12 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

7. Тамм ТІ, **Зульфигаров ІГ**, Мамонтов ІН, Крамаренко КА, Захарчук АП, Решетняк ОМ, Устинов АТ. Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желчетоке. Хирургия Восточная Европа. 2021; 10(4): 452-459. doi: 10.34883/PI.2021.10.4.013 *(Здобувачем зібрано матеріал, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено та подано статтю до друку)*

8. Тамм ТІ, **Зульфигаров ІГ**, Непомнящий ВВ, Бардюк АЯ, Захарчук АП, Рябущенко ДД, Решетняк ОМ, Шакалова ЕА. Влияние характера желтухи на тактику лечения больных острым панкреатитом. Харьковская хирургическая школа. 2022; №1(113): 18-23. doi: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.03> *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

*Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

9. Tamm TI, Mamontov IN, Kramarenko KA, Zakharchuk OP, **Zulfigarov IG**. The choice of treatment for patients with acute cholecystitis and its complications. Abstracts of the XVIII International Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenterology 11-14 September 2019. Вакі; 2019, р. 209-210. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

10. **Zulfigarov IG**. The state function with complete obstruction of the biliary tract and partially restored bile in the experiment. Abstracts of the XVIII International

Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenterology 11-14 September 2019. Baku; 2019, p. 217-218.

*Наукові праці, які додатково відбивають  
наукові результати дисертації*

11. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, **Зульфугаров ІГ**, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці. Патент України на корисну модель № 134089 UA від 26.12.2018.

12. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, **Зульфугаров ІГ**, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб експериментального моделювання частково відновленого жовчовідтоку. Патент України на корисну модель № 135752UA від 25.02.2019.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	31
ВСТУП .....	32
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	38
1.1 Патогенез, клініка, діагностика та лікування хворих на синдром жовтяниці.....	38
1.2 Механізми формування паренхіматозної та механічної жовтяниці .....	38
1.3 Клініка та патогенез надпечінкової (гемолітичної) жовтяниці.....	40
1.4 Клініка та патогенез паренхіматозної жовтяниці .....	41
1.5 Патогенез механічної (обтураційної) жовтяниці.....	44
1.6 Епідеміологія, клінічна картина та діагностика механічної жовтяниці .....	46
1.7 Сучасні методи хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит і синдром Міріззі в поєднанні з жовтяницею ....	53
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	57
2.1 Матеріали та методи експериментального дослідження.....	57
2.2 Матеріали та методи клінічних досліджень.....	59
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ..	69
3.1 Динаміка гістоструктури печінки та холедоха в процесі відновлення прохідності жовчних шляхів при повній обструкції.....	69
3.2 Динаміка показників функції печінки при повній обструкції холедоха.....	79
3.3 Динаміка функції печінки у тварин із відновленим жовчовідтоком.....	85
РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕХАНІЧНОЇ ТА ПАРЕНХІМАТОЗНОЇ ЖОВТЯНИЦІ ЗА ДАНИМИ УЗД.....	98

4.1	Гістроструктура стінки жовчного міхура при фіброзі та цирозі печінки.....	107
4.2	Етапи розвитку механічної жовтяниці.....	115
РОЗДІЛ 5	РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З СИНДРОМОМ ЖОВТЯНИЦІ.....	120
5.1	Результати лікування хворих на механічну жовтяницю та гострий панкреатит .....	120
5.2	Результати лікування хворих із паренхіматозною жовтяницею та гострим панкреатитом .....	126
РОЗДІЛ 6	РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ МІРІЗЗІ, УСКЛАДНЕНИМ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ .....	135
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	146
	ВИСНОВКИ .....	166
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ .....	168
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	169
	ДОДАТКИ .....	192

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	—	аланінамінотрансфераза
АСТ	—	аспартатамінотрансфераза
ВДС	—	великий дуоденальний сосочок
ГГТП	—	гамма-глутамілтрансфераза
ГП	—	гострий панкреатит
ГПП	—	головна панкреатична протока
ГХ	—	гострий холецистит
ЕПСТ	—	екстрена ендоскопічна папілосфінктеротомія
ЕРХПГ	—	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ЖВШ	—	жовчовивідні шляхи
ЖКХ	—	жовчнокам'яна хвороба
ЖМ	—	жовчний міхур
ЗПП	—	загальна печінкова протока
КТ	—	комп'ютерна томографія
ЛФ	—	лужна фосфатаза
ЛХЕ	—	лапароскопічна холецистектомія
МЖ	—	механічна жовтяниця
ПЖП	—	позапечінкові жовчні протоки
ПЗ	—	підшлункова залоза
ПОХ	—	повна обструкція холедоха
УЗД	—	ультразвукове дослідження
ФГДПС	—	фіброгастродуаденопапілоскопія
ФГДС	—	фіброгастродуаденоскопія
ХЕ	—	холецистектомія
ЧВЖ	—	частково відновлений жовчоток
ЧЖШ	—	часткові жовчні шляхи

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** У структурі ургентних хворих, які потрапляють до хірургічного відділення, частка хворих із больовим синдромом і клінічною картиною синдрому жовтяниці становить 6–7% (S. Sherlock, J. Dooley, 2002; М. Є. Нічитайло та співав., 2005; В. І. Подолужний та співав., 2018). Синдром жовтяниці в поєднанні з болями в животі може бути наслідком не лише різних захворювань печінки та позапечінкових жовчних шляхів, а й інших органів (О. Я. Бабак, 2010; Н. Б. Губергриц та співав., 2011). Труднощі диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці підтверджуються тим фактом, що 26–35% хворих із механічною жовтяницею потрапляють спочатку до терапевтичного стаціонару (G. Bertino et al., 2016; M. V. Fargo et al., 2017; В. Глущенко, 2018; В. І. Подолужний, 2018; R. M. Kalibatov et al., 2021; A. Pavlovic Markovic et al., 2022). Наявність болю в животі у хворих із жовтяницею змушує їх звертатися в ургентному порядку до хірургічного відділення. Нині поміж хворих із больовим синдромом і механічною жовтяницею переважають пацієнти, у яких причинами захворювань є стеноз великого дуоденального сосочка (ВДС) (16–29%) та панкреатит (5,4–27,4%) (E. William et al., 2011; В. Б. Борисенко, Б. М. Даценко, 2013; В. В. Бойко та співав., 2018). До того, на думку S. Tazuma (2006), у 20–30% випадків механічна жовтяниця й больовий синдром поєднуються з запальним процесом у жовчному міхурі, який призводить до формування синдрому Міріззі. W. Hess (1969), Є. Д. Хворостов і співав. (2005) довели, що з 4 форм біліарного панкреатиту перебіг другої та третьої поєднується з механічною жовтяницею. У низці досліджень показано, що гострий панкреатит здатний спричинити жовтяницю як механічного характеру, так і паренхіматозного (П. Г. Кондратенко, 2006; K. H. Yoo et al., 2012). Від точності визначення характеру жовтяниці (механічна чи паренхіматозна) залежить як вибір обсягу консервативної терапії, такі терміни оперативного втручання, навіть спосіб його виконання. Хірургу в ургентній ситуації доводиться швидко визначити, чи потребує хворий госпіталізації до хірургічного стаціонару чи іншого лікувального закладу.



Деякі автори вважають основним методом диференційної діагностики жовтяниці біохімічне дослідження крові, а потім інструментальні методи, провідним із яких є ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ). Такий підхід невиправдано подовжує процес диференційної діагностики природи жовтяниці та погіршує перспективи лікування хворих (А. А. Стаценко, М. Є. Нічитайло, 2003).

Деякі автори навпаки вважають, що диференційну діагностику жовтяниці треба починати з інструментальних методів дослідження (Т. І. Тамм і співав., 2011; 2012; N. Ikoma et al., 2013; J. Lu et al., 2013). Такий підхід дає змогу швидко визначати характер жовтяниці, що скорочує терміни постановки діагнозу.

Поміж хірургів досі немає єдиної думки щодо тактики лікування хворих із механічною жовтяницею після відновлення жовчотоку: чи потрібно оперувати хворих, у яких механічна жовтяниця вирішилася консервативно, чи чекати на ще один напад. Не до кінця розв'язано питання щодо вибору обсягу оперативного втручання у хворих із синдромом Міріззі, ускладненим механічною жовтяницею (Т. І. Тамм та співав., 2012; 2019; В. А. Сіпливий, 2016; І. М. Мамонтов співав., 2019; I. Mamontov et al., 2020.). Деякі автори вважають за правильне завершувати операцію зовнішнім дрениванням холедоха (В. В. Бойко та співав., 2020), яке у 10–19 % випадків закінчується стриктурою жовчних шляхів (М. М. Велігоцький та співав., 2018). Формування стриктур жовчних шляхів спричиняє повторне оперативне втручання. Багато авторів вважають раціональним у разі синдрому Міріззі II типу формувати анастомози між гепатикохоледохом і тонкою кишкою (Я. Г. Колкін та співав., 2012; В. І. Подолужний, 2017).

Низка авторів вважає за необхідне збереження пасажу жовчі у дванадцятипалій кишці у хворих на II тип синдрому Міріззі (Т. І. Тамм та співав., 2013; І. М. Мамонтов, 2016; К. Є. Рахманов та співав., 2020).

Отже, аналіз даних літератури показав, що нині в ургентній хірургії є певні труднощі в диференційній діагностиці механічної та паренхіматозної жовтяниці. У хірургів немає єдиної думки щодо вибору термінів оперативного втручання у хворих із вирішеною механічною жовтяницею, якщо за таких умов причина обструкції холедоха не була повністю усунута. У літературі існують суперечливі

дані щодо вибору обсягу оперативного втручання у хворих із механічною жовтяницею на тлі синдрому Міріззі та гострого панкреатиту.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану НДР кафедри хірургії та проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (№ 1174000511) «Особливості запальної реакції тканин в залежності від етіології та локалізації захворювання».

**Мета дослідження** покращити результати лікування хворих із синдромом жовтяниці з гострим панкреатитом и синдромом Міріззі шляхом впровадження удосконаленої діагностично-лікувальної тактики.

Відповідно до поставленої мети сформульовані такі *завдання дослідження*:

1. Проаналізувати та уточнити причини незадовільних результатів лікування хворих із синдромом жовтяниці за даними літератури та клініки.

2. В експерименті, на підставі морфологічних даних печінки та стінки холедоха обґрунтувати необхідність раннього та повного відновлення жовчотоку з ліквідацією причини блоку.

3. На підставі морфологічного дослідження печінки та стінки жовчного міхура, обґрунтувати спосіб диференційної діагностики паренхіматозної та механічної жовтяниці, при УЗД.

4. Удосконалити лікувальний алгоритм комплексного лікування хворих на гострий панкреатит залежно від характеру жовтяниці.

5. Визначити показання до різних способів відновлення відтоку жовчотоку у хворих із синдромом Міріззі і механічною жовтяницею.

6. Оцінити клінічну ефективність запропонованої діагностично-лікувальної тактики у хворих з синдромом жовтяниці.

*Об'єкт дослідження:* синдром жовтяниці у хворих із гострим панкреатитом та синдромом Міріззі.

*Предмет дослідження:* показники функції та гістоструктури печінки в разі механічної та паренхіматозної жовтяниці, морфологія стінки холедоха та жовчного міхура. УЗД семіотика печінки та жовчного міхура при паренхіматозній жовтяниці.

*Методи дослідження:* клінічні, лабораторні, променеві (Ro-дослідження, УЗД, КТ), морфологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в експерименті вивчена динаміка морфології та функції печінки при збереженій причині блоку жовчотоку та частковому відновленні пасажу жовчі. На підставі одержаних результатів дослідження визначено показання до необхідності раннього відновлення пасажу жовчі з усуненням причини блоку.

В експерименті уточнено динаміку запального процесу в стінці холедоха в разі часткового та повного відновлення пасажу жовчі за даними морфологічного дослідження.

Доповнено наукові дані про стан гістоструктури стінки жовчного міхура та його ультразвукову семіотику при цирозі печінки.

Уперше в експерименті встановлено, що навіть при відновленому жовчотоку, якщо не усунуто причину холестазу, у стінці холедоха виникає флегмонозне запалення, що спричиняє розвиток холангіту.

Набуло подальшого розвитку морфологічне обґрунтування способу диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці методом УЗД.

Уточнено ультразвукові критерії диференційної діагностики паренхіматозної та механічної жовтяниці у хворих на гострий панкреатит, які визначають тактику лікування цих пацієнтів.

Уперше на підставі даних морфологічного дослідження стінки жовчного міхура обґрунтовано його ультразвукову семіотику при паренхіматозній жовтяниці, спричиненій цирозом печінки.

Доповнено наукові дані та визначено критерії вибору способів оперативного втручання, спрямованих на збереження фізіологічного пасажу жовчі при другому типі синдрому Міріззі.

**Практична значущість отриманих результатів.** На підставі одержаних результатів дослідження запропоновано впровадження в практику охорони здоров'я неінвазивного об'єктивного способу диференційної діагностики

паренхіматозної та механічної жовтяниці, доречного в ургентній ситуації (патент на корисну модель № 134089, Україна).

Обґрунтовано необхідність раннього виконання оперативних втручань з усуненням причини блоку та повним відновленням жовчотоку у хворих із механічною жовтяницею, що створює можливість нормалізувати структуру та функцію печінки та запобігти розвитку холангіту.

Запропоновано ультразвукові критерії вибору способу операції з відновленням фізіологічного жовчотоку у хворих з I та II типом синдрому Міріззі, за допомогою лапароскопічної холецистектомії, лапароскопічної холецистофістулолітомії та пластики стінки холедоха в разі відкритої лапаротомії.

Морфологічно обґрунтовано ультразвукові критерії стану жовчних проток при цирозі печінки, що дає змогу диференційної діагностики у хворих із синдромом жовтяниці при гострому холециститі та цирозі печінки.

**Особистий внесок здобувача.** Проведено патентно-інформаційний пошук за темою, запропонованою науковим керівником. Здобувач брав участь у проведенні експерименту й обробленні отриманих результатів, здійснював клінічне обстеження хворих, асистував на операціях, проводив аналіз та статистичне оброблення клінічного матеріалу.

Автор брав участь у написанні та публікації статей за темою дослідження, самостійно оформлював розділи дисертації. Завдання дослідження, методологічні підходи до їхнього розв'язання, висновки та практичні рекомендації були сформульовані автором разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертаційної роботи були оприлюднені на XVIII Міжнародному євразійському конгресі з хірургії та гепатогастроентерології, м. Баку 11–14 жовтня 2019 р.; Першому Галицькому хірургічному форумі «Інноваційні технології в хірургії», присвяченому 100-річчю з дня народження професора Комаровського Юрія Теофіловича 24.01.2020 р., м. Тернопіль; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії», 28–29.04.2021 р., м. Харків (online); доповіді в програмі науково-практичної конференції з міжнародною участю

«Актуальні проблеми невідкладної хірургії» Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України у квітні 2022 р., м. Харків.

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 друкованих робіт у наукових спеціалізованих виданнях, які внесені до переліку фахових видань України, зокрема, 2 статті — у журналах, які індексуються наукометричними базами Web of Science та Scopus. Отримано 2 патенти на корисну модель.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертаційна робота викладена державною мовою на 202 сторінках комп'ютерного тексту та складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнень результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 209 джерел, з яких — 66 кирилицею та 143 — латиною. Дослідження проілюстровано 24 таблицями, 63 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Патогенез, клініка, діагностика та лікування хворих на синдром жовтяниці

Жовтяниця — збірний синдром різних захворювань, який клінічно виявляється жовтяничним забарвленням склер і шкіри через надлишковий вміст білірубину в сироватці крові. Термін «синдром жовтяниці» є мультидисциплінарним поняттям [113]. Проблема лікування хворих із «синдромом жовтяниці» розташована на стику кількох клінічних спеціальностей: хірургії, онкології, інфекційних хвороб, терапії. Сферою інтересу лікарів хірургічної спеціальності є механічна (підпечінкова) жовтяниця [87, 88].

Жовтяниця має виражену клінічну картину, тому пацієнти мали б звертатися за медичною допомогою своєчасно. Однак до хірургічних стаціонарів хворі нерідко надходять через 5–6 тижнів від початку хвороби, оскільки спочатку вони потрапляли до терапевтичного або інфекційного відділень [15, 36]. На думку дослідників, відсоток скасування діагнозу паренхіматозної жовтяниці на користь механічної в терапевтичних стаціонарах становить 26–35 %. У зв'язку з цим стає зрозумілим, що диференційна діагностика характеру та причини жовтяниці в ургентній хірургії наразі є актуальною проблемою [101]. Необхідність перегляду та вдосконалення методів диференційної діагностики паренхіматозної та механічної жовтяниці в невідкладній хірургії є очевидною.

#### 1.2 Механізми формування паренхіматозної та механічної жовтяниці

Основною структурною одиницею печінки є печінкова часточка, існування якої відоме майже 300 років [17]. Класична часточка є структурним утворенням печінкових клітин, що містить мережу кровоносних судин, жовчних ходів, відмежоване сполучнотканинними септами. Жовчовивідна система печінки є

складними розгалуженнями жовчних шляхів усередині печінкової часточки. Утворення та екскреція відбувається внаслідок роботи гепатоцитів, що синтезують жовч безпосередньо в жовчні каналці, які переходять у термінальні жовчні протоки, а останні дренуються у великі міжчасточкові. Внутрішньопечінкові жовчні ходи, з'єднуючись між собою, утворюють сегментарні, а останні, пайові жовчні протоки. Ліва і права печінкова протока, зливаючись у воротах печінки утворюють загальну печінкову протоку, яка переходить у холедох після злиття з міхуровою протокою.

Печінці належить основна роль у пігментному обміні, оскільки саме в ній зі зруйнованого гемоглобіну відбувається продукування і транспорт білірубіну [117].

Нині метаболізм та транспорт білірубіну добре вивчений. Він утворюється внаслідок складних окислювально-відновних процесів з еритроцитів, що розпадаються в клітинах РЕС печінки, селезінки й кісткового мозку. Утворений первинний білірубін є токсичною речовиною, яка може порушувати окисне фосфорилування в клітинах, особливо нервової тканини. У крові вільний білірубін зв'язується з альбуміновою фракцією білка, утворюючи зв'язаний, невольний (некон'югований) білірубін, який не розчиняється у воді й не може виділятися із сечею. Потім пов'язаний, некон'югований білірубін зі струмом крові доставляється в печінку [89, 95, 200].

У печінковій синусоїді відбувається відділення альбуміну від білірубіну, і потім останній надходить до гепатоциту, де, завдяки ферменту глюкуронілтрансфераза, перетворюється на водорозчинну субстанцію й надходить у жовчні каналці у вигляді прямої (кон'югованої) фракції, а потім через жовчні капіляри потрапляє в позапечінкові жовчні шляхи та кишечник. У жовчі білірубін входить до складу міцел, які складаються з холестерину, фосфоліпідів, жовчних кислот та незначної кількості білка. Деяка його кількість надходить із жовчі назад у кров через міжклітинні щілини. Тому в крові міститься одночасно 2 фракції білірубіну — вільний і невольний, у співвідношенні 20 % та 80 %, відповідно. Об'єм екскреції жовчі в нормі становить 1,000–1,200 л на добу.

Порушення в одній із ланок синтезу та виведення білірубіну з організму призводить до розвитку клінічного стану, що виявляється синдромом жовтяниці. У пошуках першопричини жовтяниці було створено велику кількість класифікацій, які ґрунтувалися на різних принципах — патофізіологічному, анатомічному, патоморфологічному, біохімічному і клінічному. Усі перелічені класифікації визначають проблему жовтяниці по-різному, отже, і лікуванням хворих у стані жовтяниці мають займатися різні фахівці: терапевти, хірурги, інфекціоністи, онкологи тощо [9].

Найбільш раціональна класифікація була запропонована А. Ф. Блюгером [5], який виділяв надпечінкову, печінкову та підпечінкову жовтяницю. У своїй роботі ми використали класифікацію, у якій розподіляють жовтяниці за трьома видами. Надпечінкова (гемолітична), яка поєднує жовтяницю, пов'язану з надлишком білірубіну, що утворюється при масивному гемолізі еритроцитів та жовтяницю, пов'язану з дефіцитом транспортного альбуміну. Печінкова (паренхіматозна) жовтяниця зумовлена патологічним станом гепатоцитів не здатних захоплювати, кон'югувати та виділяти білірубін. Підпечінкова (механічна або обтураційна) жовтяниця пов'язана з порушенням відтоку жовчі на різному рівні позапечінкових жовчних шляхів.

Кожен із перелічених видів жовтяниці потребує свого диференційного патогенетично обґрунтованого лікування, причому в різних фахівців. До цього часу в лікарів немає єдиної думки, який із методів діагностики надпечінкової, печінкової та підпечінкової жовтяниці є найефективнішим, особливо в ургентній ситуації.

### 1.3 Клініка та патогенез надпечінкової (гемолітичної) жовтяниці

Надпечінкова, або гемолітична, жовтяниця може бути за своєю природою спадковою або набутою [86]. У першому випадку хвороба виявляється внутрішньосудинним або внутрішньоклітинним гемолізом, унаслідок чого спостерігається надлишок у крові некон'югованого (непрямого) білірубіну. У другому випадку, крім внутрішньосудинного або внутрішньоклітинного



гемолізу, причиною жовтяниці може бути гемотрансфузійна реакція під час масивних переливань крові або її несумісності, великих крововиливах у м'які тканини, інфекційних хворобах та отруєнні гемолітичними отрутами [145].

Попри різні причини та механізм розвитку гемолітичної жовтяниці загальним із паренхіматозною жовтяницею є надмірне утворення некон'югованого білірубину, який не розчиняється у воді, отже, не проникає в сечу через нирковий фільтр. Ще однією ланкою формування гемолітичної жовтяниці є недостатня кількість альбуміну, призначеного для зв'язування прямого (вільного) білірубину, що виробляється внаслідок гемолізу, у разі масивного гемолізу [1]. Як наслідок цього надлишок вільного білірубину надходить через ниркові каналці в сечу, утворюючи уробілін.

Отже, при гемолітичній жовтяниці у хворих при відсутності болю клінічно виявляється жовте забарвлення шкіри та склер. У периферичній крові спостерігається підвищений рівень загального білірубину, а також двох його фракцій. Причому співвідношення кон'югованої та некон'югованої фракції не має закономірності. Одночасно з цим є прояви уробілірубінурії та фарбування калу внаслідок утворення стеркобіліну [14].

#### 1.4 Клініка та патогенез паренхіматозної жовтяниці

Паренхіматозна жовтяниця, пов'язана із запальним процесом у гепатоциті, може бути різного генезу. Залежно від етіологічного чинника в пацієнтів виникають свої особливості в клінічній картині.

Неалкогольна жирова хвороба печінки в пізніх стадіях клінічно виявляється помірною жовтяницею без свербіжу в осіб обох статей. Водночас зазначають гіперплазію печінки, і на стадії переходу хвороби в цироз у 95 % випадків з'являється спленомегалія. Больовий синдром слабо виражений [84, 111, 177]. У біохімічному аналізі крові за таких умов переважає збільшення холінестерази, ліпопротеїнів низької щільності, а рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) перевищує в 100 разів верхню межу норми [81].

Гострий алкогольний гепатит розвивається в 10–15 % хворих під впливом певних доз алкоголю. З трьох форм (латентна, холестатична, фульмінантна) найчастіше трапляється жовтяниця, перебіг якої відзначається яскравими клінічними виявами [107, 175]. Хворі скаржаться на біль у животі, гіпертермію та жовтяницю [151, 152]. У біохімічному аналізі крові відзначається різке збільшення гамма-глутамілтрансферази (ГГТП) та лужної фосфатази (ЛФ), АЛТ та АСТ підвищуються у 5–10 разів у порівнянні з нормою. У клінічному аналізі крові деякі автори зазначають лейкоцитоз, як зі зрушенням формули крові вліво, так і без нього [12, 65]. Морфологічно в біоптатах печінки виявляється локальний стеатоз гепатоцитів із пошкодженням мітохондрій із наявністю колагенових волокон у пресинусоїдах; можливий сходиноквий некроз [99, 116, 132].

Гострий вірусний гепатит, крім вірусного гепатиту С, виявляється жовтяницею, наявністю болю в підребер'ї праворуч і підвищенням температури від субфебрильного рівня до 39°C. 5–7 % хворих із гострим вірусним гепатитом скаржаться на свербіж шкіри [74]. У клінічному аналізі крові нерідко виявляють лейкоцитоз без зсуву формули. У біохімічному аналізі є гіпербілірубінемія внаслідок підвищення вмісту обох фракцій. У 10–20 разів підвищується рівень АЛТ та АСТ і практично завжди різною мірою підвищується рівень ЛФ та ГГТП. Морфологічно відзначається картина помірної чи високої активності деструкції граничних пластинок із наявністю сходиноквих і мостоподібних некрозів із формуванням хибних часточок [181].

Гострий аутоімунний гепатит трапляється частіше в жінок віком 30–40 років. Основним і постійним його симптомом є поступальна жовтяниця, свербіж шкіри й болі в підребер'ї праворуч [19, 183]. Зазначені скарги супроводжуються лихоманкою до фебрильних значень. За таких умов біль виявляється в підребер'ї праворуч та може поширюватися по всьому животу [163]. У клінічному аналізі крові знаходять прискорену ШОЕ до 60 мм/год та еозинофілію. У сироватці крові простежується підвищення білірубину понад 10 разів, а також підвищення АЛТ, АСТ, ЛФ [19, 170]. У біоптатах печінки є мононуклеарний клітинний

інфільтрат зі сходинокними некрозами від мостоподібного до мультилобулярного [126, 170, 203].

В останні роки зросла кількість хворих на жовтяницю на ґрунті гепатиту, що виник під впливом різних лікарських препаратів. На думку деяких дослідників, у 2–5 % стаціонарних молодих хворих причиною розвитку жовтяниці є лікарські препарати [13, 78]. Вони спричиняють жовтяницю в 40 % хворих старше 40 років і у 25 % випадків — фульмінантний гострий гепатит [112]. У механізмі патогенезу виділяють 3 варіанти ураження печінки: пряма дія препарату на гепатоцит, токсична дія на клітини печінки метаболітів лікарських препаратів та ураження печінки за типом імуноалергійної реакції [21, 96]. У клінічній картині лікарських гепатитів на тлі диспептичних явищ зазначають болі в животі. Особливо виражений больовий синдром під час пальпації збільшеної печінки [119, 171, 184]. Практично завжди відзначають жовтуватий колір склер і шкіри. Кількість білірубіну в плазмі залежить від ступеня цитолізу та поширення некрозу в печінці. У 5–6 разів підвищується рівень АЛТ та АСТ, незначно підвищена ЛФ. Співвідношення вільної й пов'язаної фракції не має будь-якої закономірності [70]. Морфологічні зміни печінки залежать від точки застосування шкідливого агента. Загалом у цих випадках присутні некроз гепатоцитів I–III зони, каналцевий холестаза, жирова дистрофія гепатоцитів та осередки коліквацийного некрозу навколо вен [123, 169].

Окрему групу захворювань, що призводять до розвитку паренхіматозної жовтяниці, становлять первинні холестатичні захворювання печінки. Сюди відноситься первинний склерозуючий холангіт, при якому відбувається деструктивне запалення з облітерацією та сегментарним розширенням усередині та позапечінкових жовчних шляхів. Клінічні ознаки холестазу у вигляді жовтяниці та свербіжу трапляються на 2–3 стадії захворювання. Гіперплазія печінки виявлена у 50–75 % хворих із болем упідребер'ї праворуч [14]. У біохімічному аналізі крові визначаються показники, характерні для холестазу: підвищення рівня ЛФ та білірубіну внаслідок вільної кон'югованої фракції. Рівень трансаміназ підвищений у 3–4 рази. У клінічному аналізі крові у 7 % хворих спостерігається еозинофілія [29, 30].

Під час гістологічного дослідження встановлено картину ураження дрібних жовчних проток у портокавальних трактах і далі септальних, сегментарних із переходом на позапечінкові жовчні протоки (ПЖП) [121].

Іншим захворюванням у різновиді холестатичних гепатитів є первинний біліарний цироз. Захворювання, при якому виникає негнійний холангіт з ураженням міжчасточкових та сегментальних жовчних проток, які спричиняють розвиток жовтяниці. Біль у підребер'ї праворуч невеликий, але виражений свербіж шкіри. Майже у 64 % хворих свербіж шкіри є провісником жовтяниці. У 25 % випадків жовтяниця та свербіж з'являються одночасно. Можлива одночасно з болем поява лихоманки, потім приєднується гіперплазія печінки та спленомегаля [82, 135, 162]. Зміни, що відбуваються в клінічному аналізі крові та біохімічному аналізі, ідентичні первинному склерозуючому холангіту [28, 167].

Аналіз літератури показав, що паренхіматозна жовтяниця може бути наслідком різних чинників і має перебіг із різною клінічною картиною. Біль у животі може бути помірним, інколи інтенсивним. Свербіж шкіри характерний для певного виду паренхіматозної жовтяниці, а в разі деяких жовтяниць свербіж шкіри є провідним. Цілеспрямованими дослідженнями [28, 29, 31] не вдалося виявити певної закономірності в зміні білірубіну та співвідношення його фракцій, трансаміназ та білковоутворювальної фракції печінки у хворих із паренхіматозною жовтяницею. Хворі на печінкову (паренхіматозну) жовтяницю через біль у животі, гіпертермію та свербіж нерідко потрапляють до хірургічного стаціонару в ургентному порядку. У зв'язку з цим необхідні неінвазивні об'єктивні методи дослідження, які з більшою ймовірністю дають змогу провести диференційну діагностику між паренхіматозною та механічною жовтяницею і які можна використати в ургентній ситуації.

### 1.5 Патогенез механічної (обтураційної) жовтяниці

Жовтяниця, яка потребує хірургічної корекції, має безліч синонімів — підпечінкова, обструктивна, механічна, обтураційна, та виникає при хворобах

органів гепатопанкреатобіліарної зони. М. Є. Нічитайло та співав. [37, 40] вважають, що найбільше відбиває суть проблеми назва обтураційна, оскільки в цих випадках порушення пасажу жовчі через позапечінкові жовчні шляхи відбувається внаслідок обтурації останніх. У результаті обтурації ПЖП розвивається холестаза, що супроводжується жовчною гіпертензією та появою жовтяниці [11, 67, 118].

Головна патогенетична ланка механічної жовтяниці (МЖ) — це порушення виділення вільного білірубіну через ПЖП. Виникає його регургітація спочатку на рівні внутрішньопечінкових жовчних проток, які уражаються внаслідок підвищення тиску в біліарному тракті, а потім і на рівні гепатоцитів (парахолія) [88, 93, 157, 199].

У перші дні виникнення МЖ спостерігається короткочасне (3–5 діб) збільшення проникності мембран гепатоцитів та вихід із них індикаторних ферментів, а саме, АЛТ, АСТ і ЛФ. У цей же період після розвитку обтурації жовчних проток функція печінки порушується незначно, а екскреція жовчі гепатоцитом триває. Більш тривале підвищення тиску в жовчних протоках призводить до порушення функції клітин печінки, і виникає повернення білірубіну з гепатоцитів у кров. У міру погіршення функції гепатоцитів страждає також функція захоплення білірубіну, а в крові зростає кількість некон'югованого білірубіну [143].

Порушення пігментоутворювальної функції печінки призводить до виражених змін гомеостазу організму. Починається це з порушення порожнинного та пристінкового травлення. Унаслідок відсутності в кишці жовчних кислот не активується ліпаза, порушується перетравлення білків, всмоктування жиророзчинних вітамінів. Без вітаміну К1 не утворюється протромбін, знижується згортання крові. Втрачається бактерицидна дія жовчі, що призводить до дисбактеріозу. Відсутність жовчних кислот спричиняє порушення моторики кишечника [23].

Унаслідок усіх змін порушується антитоксична функція печінки, що виражається в синдромі ендотоксемії. У крові зростає рівень сечовини, посилюються порушення антитоксичної функції печінки. Гепатоцити

виснажуються та дегенерують. Функція нефронів зменшується, що, зі свого боку, призводить до розвитку печінково-ниркового синдрому у хворих із МЖ і приєднанням печінкової енцефалопатії [66].

Холестаза, унаслідок обструкції жовчовивідних шляхів, чинить шкідливу дію як на каналцевий епітелій, так і на гепатоцити.

Компоненти жовчі (гідрофобні жовчні кислоти, білірубін, холестерин) мають токсичну дію на гепатоцит, зокрема, на його мітохондрії, прямо або опосередковано блокуючи дихальний цикл та окислення жирних кислот. Результатом є як подальше порушення функції гепатоциту, так і стимуляція процесів перекисного окислення ліпідів, що призводить до ушкодження печінкової клітини [20].

Отже, за даними літератури, при механічній (обтураційній) жовтяниці в організмі відбувається ланцюг тяжких патологічних змін, які призводять до порушення пристінкового та порожнинного травлення, порушення системи зсідання крові, дисбактеріозу, розвитку печінкової недостатності. Виниклий за таких умов патологічний ланцюг біохімічних процесів призводить до загибелі гепатоцитів і холангіоцитів унаслідок апоптозу. З огляду на незворотність процесів у клітинах печінки, необхідно запобігати загибелі гепатоцитів за допомогою ранньої діагностики МЖ та своєчасному лікуванню [32, 33].

## 1.6 Епідеміологія, клінічна картина та діагностика механічної жовтяниці

Частка хворих з МЖ становить 18% і більше від загальної кількості хірургічних пацієнтів із патологією жовчовивідних шляхів (ЖВШ) [102, 120]. Виявлення МЖ становить приблизно 5 випадків на 1 000 осіб. У групі хворих до 30 років основною причиною МЖ є жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) [159]. У всій віковій популяції, у 45% причиною МЖ є каміння в жовчних протоках і жовчному міхурі [43, 160].

За даними [174], гострий холецистит у поєднанні з МЖ трапляється у 20–30% і летальність за таких умов досягає 40%. Майже 15% населення земної

кулі страждає на ЖКХ. У 7–48 % хворих на ЖКХ трапляється холедохолітіаз, який у 35–42 % є причиною МЖ і гострого панкреатиту [3, 191].

Нині у 15–20 % хворих, які страждають на МЖ, остання може бути не калькульозного походження. Причинами МЖ найчастіше є стеноз ВДС (16–29 %) і панкреатит (5,4–27,4 %) [8]. Причому стеноз ВДС зустрічається у 0,7–3,56 % хворих, у яких жовчний міхур був раніше видалений [166].

Ще в 1969 р. W. Hess висунув положення про 4 форми гострого біліарного панкреатиту [106]. Перша — холецистопанкреатит, який виникає внаслідок передачі інфекції від ЖВШ лімфогенними шляхами; друга — гострий панкреатит, який виникає внаслідок вклинення каменю в ВДС; третя — гострий панкреатит, унаслідок стенозу ВДС; четверта — панкреатит унаслідок тубулярного стенозу. З чотирьох форм гострого біліарного панкреатиту [106] найчастішою є друга — вклинення каменя в ВДС. Діагностичні можливості цієї форми ГП розширилися внаслідок впровадження ультразвукових та рентген-ендоскопічних методів дослідження.

Ультразвуковими ознаками ГП через обмеження каменя в ВДС є збільшення розмірів підшлункової залози, розмиття її контурів, розширення головної панкреатичної протоки (ГПП) та розширення холедоуху [80].

Дані літератури свідчать про те, що останнім часом найчастішою причиною МЖ поміж доброякісних захворювань є синдром Міріззі, холедохолітіаз, стеноз ВДС і гострий біліарний панкреатит. Клінічні вияви обтураційної жовтяниці залежать від причин порушення проходження жовчі через холедох [88, 93].

Виражений больовий синдром, що передуює появі жовтяниці, характерний для швидкої обструкції ПЖП, який супроводжується різким підвищенням внутрішньопротокового тиску. Такий стан частіше спостерігається у хворих із жовчнокам'яною хворобою (ЖКХ), коли камінь мігрує з жовчного міхура в холедох і закриває вихід жовчі з ВДС. Багато авторів вважає поєднання болю в животі, а саме в підребер'ї праворуч, та наявність жовтяничного фарбування склер та шкіри характерними ознаками МЖ, причиною якої є ускладнена ЖКХ [196, 202].

Водночас багато авторів вважає, що больовий синдром не є характерним для МЖ, зокрема, для ускладнених форм ЖКХ. Як приклад наводять МЖ, яку спостерігають при стенозах ВДС, вентиляльному камені холедоха, стриктурах холедоха [42].

Відсутність больового синдрому за наявності обтураційної жовтяниці трапляється в пацієнтів, які страждають на доброякісні або злоякісні пухлини ВДС та головки підшлункової залози [168].

Больовий синдром, що локалізується в підребер'ї праворуч із наявністю жовтяниці, може відповідати клінічній картині ГП. У цих випадках жовтяниця має печінковий характер, тобто відбиває хворобливий стан гепатоциту, ураженого одним із багатьох агентів: вірус, лікарські засоби, алкоголь, отрути тощо. У літературі є повідомлення про порушення прохідності жовчних шляхів, що клінічно не супроводжується синдромом жовтяниці. Розширення ПЖП, яке відбиває явище холестазу, може бути випадковою знахідкою під час проведення променевого дослідження [98, 105].

Підвищення температури тіла до субфебрильного рівня у хворих на МЖ багато авторів пояснює наявністю запалення в невидаленому жовчному міхурі. Одночасно з цим збільшений жовчний міхур, частково здавлює гепатикохоледох, спричиняючи формування синдрому Міріззі I типу, який супроводжується жовтяницею [38]. Інші автори вважають гіпертермію у хворих на МЖ ознакою розвитку гнійного холангіту [24, 34, 40].

Треба зазначити, що субфебрильну температуру визначають у більшості хворих на вірусні гепатити, які спричиняють паренхіматозну жовтяницю [153].

Багато авторів надає значення й такому клінічному симптому, як свербіж шкіри, який трапляється у 60–65 % хворих. Появу останнього пояснюють токсичною дією прямої кон'югованої фракції білірубіну, рівень якої є перевищеним у сироватці крові в разі МЖ, на нервові рецептори шкіри [187].



З клінічних ознак, характерних для МЖ, такий симптом, як свербіж шкіри, трапляється в 7%, а при деяких видах — у 64% випадків. У хворих із паренхіматозною жовтяницею цей симптом може бути у 10–15% [74, 77, 91].

Отже, на підставі тільки одних клінічних виявів у вигляді больового синдрому, температурної реакції та свербіжу шкіри диференціювати механічну й паренхіматозну природу синдрому жовтяниці не є можливим.

Схема диференційної діагностики жовтяниці нині не змінилася. На початку, як і раніше, збирають анамнез, звертають увагу на скарги хворого, дані об'єктивного огляду та лабораторного дослідження. На додаток до зазначеного використовують променеві методи дослідження, які можуть бути діагностичними та лікувальними [168, 185]. Через неможливість за клінічними даними диференціювати паренхіматозну та обтураційну жовтяницю багато авторів віддають перевагу лабораторним методам дослідження [168, 185].

У загальному аналізі крові при запальній природі жовтяниці переважає лейкоцитоз та високий вміст паличкоядерних нейтрофілів. У цих випадках можливе підвищення С-реактивного білка. Механічна жовтяниця, яка є наслідком паразитарної інвазії, викликає у формулі білої крові підвищений вміст еозинофілів. У біохімічних аналізах крові відзначається збільшення концентрації прямого білірубину внаслідок прямої, а при тривалому перебігу МЖ, і непрямої фракції [73, 130, 149, 164].

Багато авторів зазначає підвищення прямої фракції білірубину та ЛФ як ознаки холестазу у хворих із гострим вірусним, алкогольним та лікарським гепатитом [17, 203]. Водночас у літературі є повідомлення про те, що тривалий холестаз, що сприяє деструктивним змінам у гепатоциті, формує прояви паренхіматозної жовтяниці в біохімічному аналізі крові [8, 87].

Цілеспрямованими дослідженнями Є. О. Котика (2003) встановлено, що у 5–15% хворих на вірусний, лікарський або алкогольний гепатит трапляється холестатична форма паренхіматозної жовтяниці. Клінічно вона виявляється збільшенням печінки, болями в підребер'ї праворуч, шкірним свербінням,

тривалою ахолією. У цих випадках у сироватці крові порушується співвідношення прямої та непрямой фракції білірубину, який є в рівних кількостях.

Характерним для обтураційної жовтяниці є підвищення рівня ЛФ: при тривалому холестази буває незначне підвищення її активності, але одночасно зростають показники АЛТ та АСТ. Менш інформативним є збільшення вмісту в сироватці крові жовчних кислот, холестерину, ліпопротеїнів, тригліцеридів. У деяких хворих зазначають підвищення активності ГГТП. Вміст цього ферменту збільшується при ураженні печінки, його підвищена активність вказує на наявність холестазу, тому при МЖ вона різко збільшується та досягає 20-кратного перевищення норми. Зміст креатиніну в нормі, а його зростання відбувається в разі розвитку ниркової недостатності [139, 190].

Незалежно від причини МЖ рівень загального білірубину в крові цих хворих підвищений. Однак, ні ступінь гіпербілірубінемії, ні співвідношення його фракцій не може надійно допомогти в диференціації природи жовтяниці та причини обструкції жовчних шляхів. ЛФ підвищується в осіб із явищами холестазу. Проте високий рівень цього ферменту є специфічним для МЖ [179].

Рівень ЛФ понад 3 рази перевищує верхню межу нормального показника і при паренхіматозній жовтяниці. Збільшення показника менше, ніж у 3 рази від рівня норми, може бути ознакою МЖ за неповної обструкції ЖВШ [147].

Сироваткові трансамінази при МЖ помірно підвищені, але вони можуть бути значно збільшені при тривалому холестази або гострому холангіті. В разі гострого паренхіматозного ушкодження, значення АСТ не підвищене. У випадках, коли має місце гостра позапечінкова перешкода, значення АСТ можуть збільшитися понад 10 разів від нормального значення, а потім вони знижуються приблизно через 72 години. З плином часу та недостатністю гепатоцитів може спостерігатися трикратне збільшення висоти рівня АСТ. Підвищення показників АЛТ можливе за наявності ГП. Підвищення рівня ГГТП спостерігається у хворих у разі порушення відтоку жовчі [176].

Протромбіновий час може бути подовжений через порушення всмоктування вітаміну К. Зміна показників протромбінового часу при парентеральному введенні вітаміну К допомагає відрізнити гепатоцелюлярну недостатність від холестазу [28, 29, 31].

Попри наведений розкид біохімічних показників при механічній та паренхіматозній жовтяниці все ще багато авторів у визначенні виду жовтяниці віддають перевагу біохімічному дослідженню крові, а саме, визначенню в сироватці рівня білірубіну та його фракцій, ЛФ, АЛТ [101, 134].

Клінічний аналіз крові, на думку деяких авторів, у хворих із МЖ, необтяженою розвитком холангіту й без ознак ГХ, у постановці діагнозу значення не має. Зміни в клінічному аналізі крові у хворих із жовтяницею не дають змогу визначити її природу, а лише побічно відбивають гостроту запального процесу.

Дані літератури свідчать про те, що в ургентній ситуації лабораторні методи дослідження не завжди створюють можливість вірогідно визначити обтураційну жовтяницю, а тим більше встановити рівень та причину обструкції ПЖП. В ургентній ситуації, яка потребує швидкої постановки діагнозу, хірургу важливо визначити як характер жовтяниці, так і причину холестазу. Це дасть змогу госпіталізувати хворого із жовтяницею та болями в животі в профільний стаціонар [192].

Отже, дані літератури свідчать, що синдром жовтяниці є наслідком різноманіття різних захворювань печінки. Поєднання жовтяниці та болі у животі зазвичай змушує пацієнтів звертатися до хірургічних відділень в ургентному порядку. Хірургу доводиться в короткий термін визначити потребу пацієнта в госпіталізації до хірургічного стаціонару чи іншого лікувального закладу. Необхідність встановлення правильного діагнозу в короткі терміни визначає положення, якого дотримуються хірургії, розглядаючи МЖ, як гостру непрохідність жовчних шляхів. Дані огляду літератури, подані в підрозділах 1.2, 1.3 і 1.4 свідчать, що обтураційна жовтяниця лише у 66% випадків

супроводжується болями в животі [90, 103, 150]. Однак паренхіматозна жовтяниця також нерідко виникає із больовим синдромом у животі [27, 186, 194].

Поліпшення якості діагностики захворювань гепатопанкреатобіліарної зони стало можливим із впровадженням інструментальних та променевих методів дослідження. З появою фіброволоконної оптики з'явилася можливість провести огляд ВДС, оцінити його стан, характер надходження жовчі з холедоха та провести ретроградне контрастування жовчних шляхів у хворих на жовтяницю. Метод ендоскопічної ретроградної холангіографії (ЕРХПГ) значно покращив диференційну діагностику механічної та інших видів жовтяниці [69, 72, 138, 154]. Ендоскопічна ретроградна холангіографія вважається найефективнішим методом у диференційній діагностиці жовтяниці. Чутливість методу досягає 98 %, специфічність — 100 %. Поряд із цим метод є інвазивним із ризиком розвитку тяжких ускладнень у вигляді кровотечі з папілотомної рани, гострого панкреатиту, холангіту, зокрема, і й гепатаргії при ретроградному введенні контрасту. Відсутність надходження жовчі через ВДС у хворого на жовтяницю може бути наслідком гепатоцелюлярної недостатності при масивному ураженні гепатоцитів.

Поміж променевих методів дослідження патології гепатобіліарної зони, особливо в невідкладних ситуаціях, провідну роль відіграє неінвазивне та доступне ультразвукове дослідження, яке можна виконувати в перші години потрапляння хворого до стаціонару. Метод дає змогу визначити ознаки МЖ, рівень блоку жовчотоку, інколи ж визначити його причину (камінь, пухлина). Переважна більшість авторів віддає перевагу цьому методу за його діагностичні можливості, неінвазивність, безболісність та змогу виконання дослідження в динаміці [52]. Поєднання УЗД та ЕРХПГ створює можливість визначити наявність МЖ, рівень та причину порушення жовчотоку. Для виключення чи підтвердження злякисного процесу запропоновано виконувати комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію [115, 204].

Отже, аналіз даних літератури показав, що існують розбіжності у виборі послідовності використання методів механічної диференціальної діагностики та інших видів жовтяниці. Більшість авторів вважає за необхідне розпочинати обстеження хворих із клініко-лабораторних, біохімічних, імунологічних досліджень, а лише після цього застосовувати інструментальну діагностику [129, 165]. Такий підхід невиправдано подовжує процес диференційної діагностики жовтяниці та погіршує перспективи лікування хворих. Деякі автори спочатку використовують інструментальні методи, що прискорює процес визначення характеру жовтяниці та рівня обструкції жовчотоку, якщо жовтяниця є обтураційною [110, 125, 128]. В останні роки найпоширенішими причинами синдрому жовтяниці в поєднанні з болями в животі є холедохолітіаз, синдром Міріззі та гострий панкреатит. З цих захворювань найскладнішим у діагностиці та лікуванні в ургентній ситуації є гострий панкреатит із перебігом на тлі жовтяниці та синдром Міріззі.

### 1.7 Сучасні методи хірургічного лікування хворих на гострий панкреатит і синдром Міріззі в поєднанні з жовтяницею

Проблема лікування хворих на МЖ вважається актуальною тому, що впродовж багатьох років у всьому світі не зазначається статистично вірогідного зниження показників захворюваності, інвалідизації та смертності в разі зазначеної патології [100, 102, 143, 156].

Наслідком МЖ є ускладнення, які отягчають стан хворих — тромбогеморагічний синдром, холемія, гнійний холангіт, дисбактеріоз тощо. Тактика лікування та обсяг оперативних втручань при холедохолітіазі активно обговорюються в науковій літературі та не викликають в авторів суперечності. Найменше зустрічається публікацій щодо лікування такого виду ускладнення ЖКХ, як синдром Міріззі, який трапляється від 0,5 до 6 % випадків [124, 131].

У тих випадках, коли відбувається здавлення холедоха каменем, який знаходиться в ЖМ або протоці міхура, виникає I тип синдрому Міріззі. Якщо пацієнт тривалий час страждає на загострення ЖКХ, зрештою, формується цистохоledoхіальна фістула, через яку камінь проходить у просвіт холедоха. Цей вид перивезикального ускладнення формує синдром Міріззі II тип. I перший і другий тип може супроводжуватися механічною жовтяницею з болями в підребер'ї праворуч [63, 84, 124].

При підтвердженні жовтяниці механічного генезу більшість авторів рекомендує насамперед коригувати пасаж жовчі, що здійснюють за допомогою ендоскопічного втручання [63, 195]. М. Е. Нічитайло [41] запропонував розподілити методи декомпресії жовчних шляхів за трьома групами. Першу групу складають способи оперативного втручання, що забезпечують відтік жовчі у дванадцятипалу кишку, тобто внутрішнє дренивання. Такими способами є ЕПСТ, балонна дилатація ВДС, транспапілярне дренивання жовчних проток [41, 161].

Ендоскопічні втручання на ВДС від 3,3 - 18,8 % випадків супроводжуються тяжкими ускладненнями [85, 193], які у 0,4–1,3 % випадків закінчуються летальними наслідками [136]. Найтяжчими ускладненнями є кровотеча з папілотомної рани, гострий панкреатит і перфорація задньої стінки дванадцятипалої кишки [66, 69]. Тому ендоскопічні втручання на ВДС виконують за суворими показаннями. Досі не визначено чітких об'єктивних критеріїв для проведення втручань на ВДС у хворих на ГП та синдром Міріззі.

Другу групу складають способи зовнішнього дренивання жовчних проток: черезшкірна черезпечінкова холангіостомія, черезшкірна холецистостомія, лапароскопічне антеградне дренивання загальної жовчної протоки. До цих способів декомпресії жовчних шляхів вдаються в тих випадках, коли неможливо провести внутрішнє дренивання [155, 207].

У третю групу входять комбіновані або зовнішньо-внутрішні способи декомпресії жовчних шляхів (ендоскопічне назобіліарне дренивання з

дилатацією, а також ендобіліарне стентування з черезшкірно-черезпечінкового доступу [97].

В разі зовнішнього дренивання виконують зондову декомпресію жовчних шляхів, що може також спричинити такі ускладнення, як гемобілія, холангіт, обструкція катетера та його дислокація, підтікання жовчі повз катетер [173].

Дані літератури свідчать про те, що більшість хірургів під час лікування хворих із МЖ виконують малоінвазивні оперативні втручання, кожне з яких має свої переваги та недоліки. Водночас зазначені втручання можуть мати тимчасовий та остаточний характер. Більшість авторів стримано ставиться до необхідності виконання ендоскопічних втручань у хворих на гострий панкреатит у поєднанні з жовтяницею [83, 137, 208].

У деяких дослідженнях показано, що, у випадках декомпенсації функції печінки у хворих на ГП, виникає загроза летального наслідку 40,0%, оскільки печінка відіграє основну роль у розвитку синдрому поліорганної недостатності [180, 182]. Цілеспрямованими дослідженнями, проведеними раніше, встановлено, що у хворих на ГП трапляються всі 3 типи жовтяниці: механічна, паренхіматозна та гемолітична [2, 79]. Тому для визначення адекватної тактики лікування необхідно насамперед у хворих на ГП визначити характер супутньої жовтяниці. У вітчизняній та закордонній літературі є повідомлення про систематизовану програму діагностичних заходів у хворих на ГП, проте в ній відсутні додаткові критерії диференційної діагностики жовтяниці, крім біохімічного дослідження крові [10, 92, 122, 137, 206].

З появою ендоскопічних методів дослідження стало можливим у хворих із синдромом жовтяниці до операції виявляти синдром Міріззі та проводити диференційну діагностику між I та II його типом. При другому типі синдрому Міріззі переважна більшість авторів пропонує виконувати відкриту лапаротомію з видаленням жовчного міхура. За інформацією деяких дослідників, у цих випадках операцію завершують зовнішнім дрениванням холедоха з частковим ушиванням дефекту його стінки [43, 44, 148, 172]. Більшість авторів при великих

дефектах холедоха рекомендує виконувати гепатикоеюностомію [133]. У літературі трапляються роботи, у яких рекомендують при другому типі Міріззі після холецистектомії проводити зовнішнє дренажування холедоха за Кером [205].

Деякі автори вважають, що від 12 до 20 % повторних операцій при синдромі Міріззі виконують через стриктури жовчних шляхів, що розвинулися, на ґрунті зовнішнього дренажування [76]. Більшість дослідників вважає, що різні способи дренажування холедоха у хворих на синдром Міріззі є тактичною помилкою внаслідок розвитку рубцевих стриктур у віддалені терміни [68, 197].

В останні роки з'явилися повідомлення про можливість збереження фізіологічного пасажу жовчі у хворих на синдром Міріззі II типу при відкритих [52, 55] та лапароскопічних оперативних втручаннях [35].

Отже, нині серед хірургів немає єдиної думки щодо вибору хірургічної тактики у хворих із механічною жовтяницею, причиною якої може бути синдром Міріззі. У доступній літературі не повністю відбиті критерії визначення морфологічних та анатомічних змін безпосередньо в жовчних шляхах, що дає змогу визначити показання до лапароскопічної холецистектомії або відкритої холецистектомії у хворих як із першим, так і з другим типом синдрому Міріззі.

Дуже важливо хірургу визначити характер жовтяниці у хворих на гострий панкреатит в ургентній ситуації. Від якості диференційної діагностики жовтяниці залежить вибір різновиду лікування — консервативна терапія чи термінове ендоскопічне втручання.



## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивченню стану структури та функції печінки в разі МЖ із повною обструкцією позапечінкових жовчних шляхів в експерименті та клініці присвячено достатню кількість робіт. Деякі вчені досліджували стан позапечінкових жовчних шляхів при МЖ із переходом у біліарний сепсис [9, 24].

В останні роки опубліковано низку фундаментальних робіт, присвячених вивченню стану печінки та позапечінкових жовчних шляхів на моделях повної обструкції холедоха та на моделі частково збереженого жовчотоку [32, 33].

У практичному житті нерідко трапляється, що в пацієнтів розвивається повна обструкція жовчовивідних шляхів, а потім під впливом лікування жовчоток повністю або частково відновлюється, але за таких умов причина обструкції не усунена. Виникає питання чи є сенс у радикальному втручанні щодо відновлення повного та постійного жовчотоку, особливо у хворих із супутніми соматичними захворюваннями? Або, хоча частково відновлено жовчоток та зазначаються ознаки механічної жовтяниці, чи можна не усувати причину хвороби? Якщо ліквідовано жовтяницю, то відбулося відновлення структури та функції печінки? Таких досліджень у доступній літературі нами не виявлено.

У зв'язку з цим було поставлено завдання вивчати в експерименті динаміку функції та гістоструктури печінки, а також холедоха на моделі МЖ при повному та частково відновленому жовчоток. З цією метою було сформовано оригінальну модель відновлення жовчотоку після повної обструкції у тварин [62].

#### 2.1 Матеріали та методи експериментального дослідження

Для моделювання, відновленого жовчотоку після повної обструкції було використано 29 щурів (самців) лінії Вістар масою 270–310 г. Дослідження було виконано в лабораторних умовах на базі НДІ біології Харківського

Національного університету ім. В. Н. Каразіна (зав. проф. О. Н. Божков).

Операцію проводили в умовах операційної з дотриманням правил асептики та антисептики. Під загальним знеболенням проводили лапаротомію, виділяли холедох і перев'язували його капроною ниткою (4/0) без перетину. Рану пошарово вшивали наглухо (рис. 2.1).



Рис. 2.1 Вид операційної рани. Лігатура, що лежить на холедосі

Контрольна група складалася з 10 неоперованих щурів та 6 хібно оперованих тварин. Останнім під загальним знеболенням проводили лише лапаротомію та зашивали рану без перев'язки холедоха.

Тварин виводили з експерименту через 3, 7, 14, 21 та 35 діб. У цей термін здійснювали забір печінки для вивчення її гістоструктури. Одночасно вивчали морфологію стінки холедоха. Для цього в зазначені терміни здійснювали забір біоптатів холедоха.

Порівняння показників функції печінки та її морфології, а також гістоструктури стінки холедоха здійснювали в динаміці з моменту виникнення повної непрохідності жовчних шляхів до відновлення жовчотоку згідно з термінами. Після виведення тварин з експерименту проводили огляд стану органів черевної порожнини, вимірювали ширину холедоха вище та нижче місця накладання лігатури. Контроль за відновленням прохідності жовчних проток здійснювали за наявності жовчі у дванадцятипалій кишці після її розтину. Для гістологічного дослідження біоптати печінки та жовчної протоки готували за

стандартною методикою з забарвленням гематоксиліном-еозином та за Ван Гізоном.

Отримані препарати вивчали додатково за допомогою програми Image Y.

Проліферацію жовчних проток оцінювали заабсолютним числом у порталних трактах. Частину гепатоцитів у печінці визначали за допомогою об'єму щільності гепатоцитів ( $\text{см}^3/\text{см}^3$ ). І тому обчислювали відношення об'єму гепатоцитів до загального об'єму печінки. Також визначали число синусоїдних клітин у полі зору та кількість синусоїдних клітин на 1000 гепатоцитів. Стадію фіброзу оцінювали за системою K. Ishak et al. (1995) [109].

Ці дослідження виконували на 10 неоперованих і 6 хибно оперованих тварин після виведення їх з експерименту.

Стан функції печінки визначали за біохімічним аналізом крові за такими критеріями, як білірубін та його фракції, активність АЛТ, АСТ і ЛФ, показником альбуміну та сечовини. Біохімічне дослідження зазначених показників у сироватці крові визначали за стандартними методиками.

Певним фрагментом було виконано цілеспрямоване постмортальне дослідження гістоструктури стінки 17 жовчних міхурів померлих тварин із підтвердженими діагнозом цироз печінки (10) та фіброз (7). У процесі дослідження порівнювали з гістоструктурою стінки незмінених жовчних міхурів тварин (16), померлих від захворювань, не пов'язаних із патологією органів черевної порожнини. Метою цього дослідження стало виявлення відмінностей у морфології стінки жовчного міхура при цирозі та фіброзі печінки для обґрунтування ультразвукової семіотики встановлених захворювань.

## 2.2 Матеріали та методи клінічних досліджень

Клінічний розділ роботи поданий результатами лікування 114 хворих із синдромом жовтяниці та болями в животі, що потрапили до лікарні в ургентному порядку за період із 2010 до 2021 року. До групи порівняння увійшли пацієнти з болями в животі та жовтяницею, що потрапили до стаціонару в період із 2010 до 2015 року. Основна група складалася з хворих, які отримали лікування в

стаціонарі з 2016 до 2021 року.

Наявність болів у животі з 114 хворих із жовтяницею в 52 (45 %) зумовлено гострим панкреатитом, у 42 (38,8 %) — патологією жовчного міхура та ПЖП, у 20 (17,2 %) хворих болі були пов'язані з фіброзом печінки, цирозом печінки, гострим і хронічним гепатитом (рис. 2.2).

Ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів, які потрапили до стаціонару в ургентному порядку з жовтяницею та вираженими болями в животі показав, що найбільша кількість ускладнень та несприятливих результатів була у хворих із синдромом Міріззі та ГП у поєднанні із синдромом жовтяниці. Через неуточнений характер жовтяниці цим пацієнтам у деяких випадках були виконані невиправдані втручання на ВДС, які спричинили тяжкі ускладнення. Тому в дослідження включені вибірково групи хворих із ГП і синдромом Міріззі, коли перебіг патології відзначався болями в животі та відбувався на тлі жовтяниці, як найскладніші в діагностичному виборі тактики лікування.

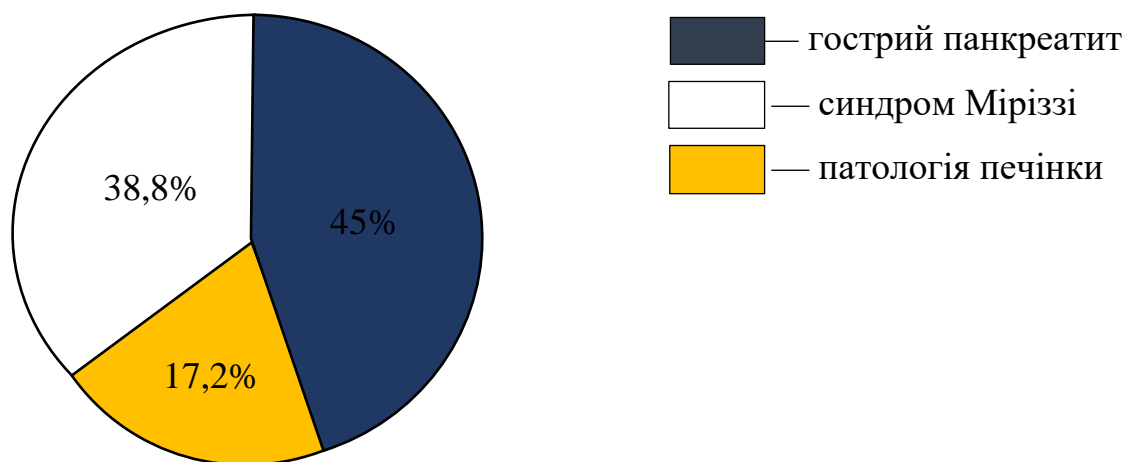


Рис. 2.2 Діаграма причини жовтяниці у хворих (n = 114)

Одним із завдань поданого дослідження є диференціальна діагностика паренхіматозної та механічної жовтяниці в ургентній ситуації залежно від причини гіпербілірубінемії. Тому всі хворі були розподілені за 3 групами. Першу групу склали 20 (17,2 %) пацієнтів, у яких була паренхіматозна жовтяниця, пов'язана безпосередньо з патологією печінкової клітини. Результати морфологічних досліджень гістоструктури печінки та стінки ЖМ при цирозі, фіброзі та гепатиті лягли в основу критеріїв диференціальної діагностики

паренхіматозної та механічної жовтяниці (патент Україна на корисну модель № 134089 від 26.12.2018) [61]. Виявлений взаємозв'язок ультразвукових ознак стану ЖМ із морфологією його стінки та гістоструктурою печінки у хворих із жовтяницею створив можливість обґрунтувати відмінності в ультразвуковій семіотиці ГХ та формування симптому «запустіння» жовчного міхура при гострому гепатиті, а також стані ЖМ у хворих із цирозом печінки.

До другої групи увійшли 52 (45 %) хворих із жовтяницею та ГП. Отримані результати дослідження в першій групі хворих склали основу диференційної діагностики паренхіматозної та механічної жовтяниці у хворих на ГП. Зі свого боку, встановлений характер жовтяниці визначав тактику лікування хворих на ГП. Третю групу склали 42 (38,8 %) пацієнта зі сформованим синдромом Міріззі, перебіг якого ускладнився жовтяницею. У диференційній діагностиці жовтяниці (114 хворих) були використані ультразвукові критерії, які базувалися на даних гістоструктури печінки та стінки ЖМ. В основі вибору термінів оперативного втручання у хворих із МЖ було використано дані експериментального дослідження. Вибір способу оперативного втручання у хворих на синдром Міріззі для збереження фізіологічного жовчотоку був заснований на поєднанні даних УЗД та ЕРХПГ.

Розподіл хворих із болями в животі та жовтяницею, що потрапили в ургентному порядку, за гендерними ознаками поданий у таблиці 2.1.

*Таблиця 2.1*

Співвідношення чоловіків та жінок у вікових групах

Вік	Кількість хворих (n=114)			
	Абсолютна кількість		%	
	Ч	Ж	М	Ж
30-40	1	6	0,9 %	5,2 %
40-50	16	21	14 %	18,4 %
50-60	31	19	27,2 %	16,6 %
Понад 60	8	12	7 %	10,5 %
Усього	56	58	49,1 %	50,9 %

З таблиці 2.1 випливає, що за гендерною ознакою групи хворих із синдромом жовтяниці сформовані ідентично ( $p > 0,05$ ), а за віковими критеріями в досліджуваній групі переважали особи від 40 до 60 років (76 %), тобто особи працездатного віку.

Аналіз співвідношення пацієнтів у кожній групі за гендерною ознакою показав, що в пацієнтів із паренхіматозною жовтяницею, зумовленою патологією печінки (рис. 2.3), вірогідно переважали особи чоловічої статі — 15 (75 %) у порівнянні з жінками — 5 (25 %) ( $p < 0,05$ ).

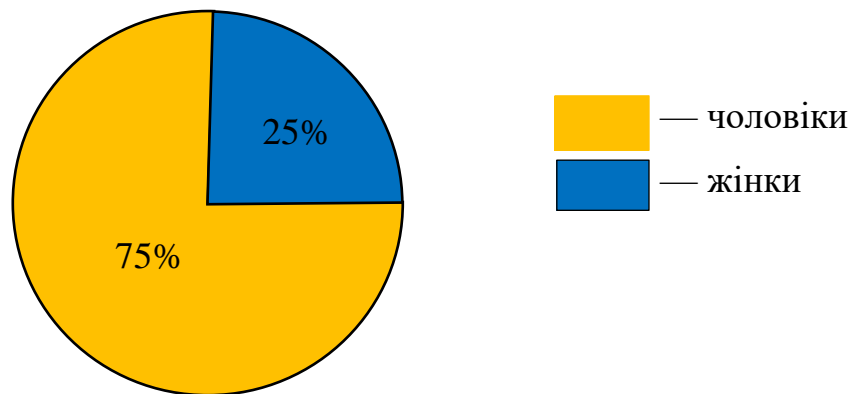


Рис. 2.3 Співвідношення чоловіків та жінок, хворих на паренхіматозну жовтяницю ( $n = 20$ )

У групі хворих на гострий панкреатит і жовтяницю (рис. 2.4) так само вірогідно ( $p < 0,05$ ) було більше чоловіків (63 %), ніж жінок (37 %).

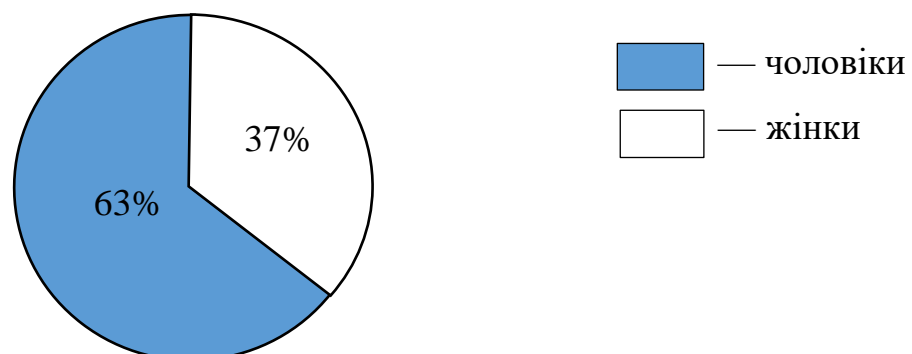


Рис. 2.4 Співвідношення кількості чоловіків і жінок, хворих на гострий панкреатит (n = 52)

Водночас у третій групі хворих на синдром Міріззі навпаки вірогідно ( $p < 0,05$ ) переважали жінки на відміну від кількості чоловіків (рис. 2.5).

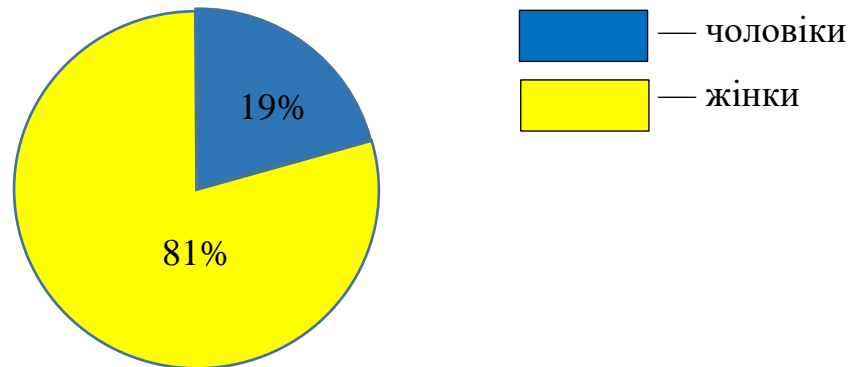


Рис. 2.5 Співвідношення кількості чоловіків та жінок, хворих на синдром Міріззі (n = 42)

Зі 114 хворих із патологією печінки, гострим панкреатитом та синдромом Міріззі, залучених до дослідження, у 30 (27 %) пацієнтів була паренхіматозна, а в 84 (73 %) — механічна жовтяниця, що підтверджено даними морфологічного та інструментального дослідження.

З 3 груп пацієнтів у першій були хворі з паренхіматозною жовтяницею, а в третій групі пацієнтів із синдромом Міріззі жовтяниця була механічного характеру. І лише в другій групі, де були хворі на гострий панкреатит, за своїм характером жовтяниця була й механічна, і паренхіматозна. Для визначення впливу характеру жовтяниці на тяжкість стану хворих на гострий панкреатит була використана шкала Ranson.

Оцінювання тяжкості стану хворих із підтвердженим гострим панкреатитом та жовтяницею визначали за шкалою Ranson (1975), до якої включено 11 показників, зокрема рівень білірубину (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

## Критерії оцінювання стану хворих на гострий панкреатит

Чинники ризику			
При потраплянні до стаціонару		Через 48 годин	
Показник	Значення	Показник	Значення
вік	> 55 років	зниження Нв	понад 10 %
лейкоцитоз	> 16000	збільшення сечовини	> 1,8 ммоль/л
лактатдегідрогеназа	> 400 од./мл	Ca <sup>++</sup>	< 2 ммоль/л
аспартаттрансаміназа	> 250 од./мл	білірубін	> 32 мкмоль/л
глюкоза	> 11 ммоль/л	дефіцит рідини	> 6 л
		pO <sub>2</sub>	< 8 кРа

У таблиці 2.2 подано залежність прогнозованої летальності від кількості присутніх у пацієнтів чинників.

Таблиця 2.2

## Шкала тяжкості стану хворих на панкреатит (Ranson, 1975)

Кількість чинників ризику	Летальність (%)
0–2	менше ніж 1 %
3–4	≈ 15 %
5–6	≈ 40 %
понад 6	≈ 100 %

У процесі розподілу хворих другої групи за тяжкістю стану було встановлено, що в 92,2 % (39) пацієнтів з гострим панкреатитом та механічною жовтяницею стан був легкий та середній за ступенем тяжкості. Тільки в 37,1 % стан розцінювали як тяжкий. Водночас у хворих на ГП та паренхіматозну жовтяницю в 3 (30 %) пацієнтів стан був тяжкий, а в 7 (70 %) — у край тяжкий (табл. 2.3).



Таблиця 2.3

Розподіл хворих на ГП та жовтяницю за ступенем тяжкості

Ступінь тяжкості	Кількість чинників	Кількість хворих і характер жовтяниці		Прогнозована летальність
		Механічна (n = 42)	Паренхіматозна (n = 10)	
Легкий	0–2	18	0	< 1 %
Середній	3–4	21	0	15 %
Тяжкий	5–6	3	3	40 %
Вкрай тяжкий	понад 6	0	7	100 %

Обстеження хворих, крім даних об'єктивного огляду, склалися з лабораторних, променевих (УЗД, рентген-дослідження, КТ) та інструментальних методів (ФГДПС).

До лабораторних методів дослідження увійшли клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарного індексу інтоксикації Кальф-Каліфа, визначення загального білірубину та його фракцій, АЛТ, АСТ, ЛФ, альбуміну, амілази та сечовини.

Білкові фракції визначали методом електрофорезу, білірубін та його фракції визначали методом Йендрашика, рівень трансамінази — методом Райтмана, сечовини — за допомогою реактивів Біола-тест. Лактатдегідрогеназу визначали уніфікованим методом оптимізованого оптичного тесту, а ЛФ — за Боданським. Для характеристики системи зсідання крові визначили показники коагулограми (протромбіновий індекс, рівень фібриногену, міжнародне нормальне співвідношення тощо) за загальноприйнятими методиками.

Зміст  $K$ ;  $Na^+$  визначали за допомогою плазмової фотометрії, а  $Ca^{++}$  досліджували мурексидним методом.

Ультразвукове дослідження виконували в першу добу потрапляння хворого до стаціонару на апараті Aloka SSD-630 і Siemens SZ-1абдомінальним датчиком із частотою 3,5 мГц у положенні на спині, а також на лівому і правому боці. Під час дослідження оцінювали стан печінки (розміри, ехогенність,

структуру паренхіми), наявність або відсутність розширення всередині та позапечінкових жовчних шляхів, стан підшлункової залози. Особливу увагу приділяли розмірам жовчного міхура, товщині та чіткості контурів його стінок, наявності включень у просвіті. Стадія цирозу печінки оцінювали за шкалою Metavir (1996).

Транскутовану напругу кисню ( $P_{O_2}$ ) у тканинах визначали оксиманометром ТСМ-4 виробництва фірми «Radiometr» (Данія).

Ендоскопічне дослідження виконували під місцевою анестезією з використанням спазмолітичних і седативних препаратів апаратами фірми «Olympus», «Pentax» та «Fujiion». Під час дуоденоскопії оцінювали наявність жовчі в просвіті кишки, стан ВДС і характер надходження жовчі з нього.

За наявності парасосочкових дивертикулів папілотомію виконували атипичним способом із подальшою селективною катетеризацією жовчних проток та контрастування їх водорозчинними речовинами (урографіном, омніпаком). Виконання ЕРХПГ проводили з використанням апарату з електронно-оптичним перетворювачем. Під час контрастування оцінювали діаметр жовчних проток, наявність у них включень і сполучення з жовчним міхуром.

Висновки, отримані під час дослідження, ґрунтуються на даних морфологічної перебудови органу. Для цього всі видалені ЖМ та біоптати печінки були піддані гістологічному вивченню. Патоморфологічне дослідження препаратів проведено (доц. І.В. Івахно) на кафедрі патологічної анатомії ХМАПО (зав. кафедри проф. І. І. Яковцова).

Збільшення білірубіну та його фракцій у поєднанні з підвищенням показників ЛФ дають підставу запідозрити механічний характер жовтяниці. Підвищення рівня АЛТ та АСТ відбивають ступінь залучення до патологічного процесу гепатоцитів. Переважна більшість авторів вважає, що середні показники рівня білірубіну та його прямої фракції в поєднанні з підвищенням ЛФ у хворих із механічною жовтяницею вище, ніж при паренхіматозній жовтяниці [14, 20]. У нашому випадку були розбіжності між показниками біохімічного складу крові та даними УЗД щодо характеру жовтяниці. Отримані результати морфологічного дослідження стінок ЖМ і біоптатів печінки стали основою для визначення

критеріїв та обґрунтування переваги методу УЗД у диференційній діагностиці паренхіматозної та МЖ. Отримані в цифровому вираженні результати досліджень опрацьовано на ПВЕМ типу «УВМРС» із застосуванням програмного забезпечення фірми «Microsoft» в операційних середовищах Ms-Dos та Windows.

Статистичне оброблення даних проводили з використанням програм Statistica 10.0 і Excel 2013. Для адекватного вибору статистичного критерію виконували перевірку первинного матеріалу на нормальність розподілення за допомогою критерію Шапіро–Уїлка (за даними спостережень обчислювалася W-статистика, і якщо вона була значущою, гіпотеза щодо нормального характеру розподілу відкидалася, в іншому випадку — приймалася).

Кількісні дані представлені в роботі у вигляді  $M \pm m$ , де  $M$  — середнє арифметичне значення,  $m$  — похибка середньої величини. Порівняння кількісних даних двох незалежних вибірок при нормальному розподілі проводили за допомогою t-критерію Ст'юдента для середніх значень при нерівних дисперсіях; при розподілі, що відрізняється від нормального, застосовували непараметричний тест Манна–Уїтні.

Для оцінювання різниці показників до та після лікування використовували двовибірковий парний критерій Ст'юдента або T-критерій Вілкоксона залежно від виду розподілу даних.

Для перевірки незалежності якісних перемінних використовували непараметричний метод, що базується на розподіленні різності відносних частот —  $\chi^2$  з поправкою Йетса. Для оцінювання ступеня відхилення від норми значень показників використовували критерій  $\phi$ .

При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відхиляли при рівні значущості ( $p$ ) менше, ніж 0,05.

*Результати досліджень поданого розділу опубліковані в наукових публікаціях:*

1. Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, **Зульфигаров ИГ**. Morphological signs of the hepatic function decompensation with

experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. Світ медицини та біології. 2019; 1(67); 162-6. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-162

2. Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, **Зульфигаров ИГ**. Влияние частичной обструкции общего желчного протока без гипербилирубинемии на печень. Клінічна хірургія. 2019; 86(8): 67-1. doi: 10.26779/2522-1396.2019.08.67

3. Mamontov I, Ivahno I, Tamm T, Panasenko V, **Zulfigarov I**. Morphometric parametrs of hepatocytes in experimental complete extrahepatic bile duct obstruction. ScienceRise: Medical Science. 2020; 1(34): 51-56. doi: 10.15587/2519-4798.2020.193845

4. Тамм ТИ, **Зульфигаров ИГ**, Мамонтов ИИ, Крамаренко КА, Захарчук АП, Решетняк ОМ, Устинов АТ. Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желчетеке. Хирургия Восточная Европа. 2021; 10(4): 452-459. doi: 10.34883/PI.2021.10.4.013

5. **Zulfigarov IG**. The state function with complete obstruction of the biliary tract and partially restored bile in the experiment. Abstracts of the XVIII International Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenteropogy 11-14 September 2019. Ваку; 2019, p. 217-218.

6. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, **Зульфугаров ІГ**, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб експериментального моделювання частково відновленого жовчовідтоку. Патент України на корисну модель № 135752UA від 25.02.2019.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У поданій роботі ми дослідили динаміку функції печінки, її гістоструктури та морфологічних змін, що відбулися в стінці холедоха, через 3 доби після формування повної обструкції позапечінкових жовчних шляхів.

#### 3.1 Динаміка гістоструктури печінки та холедоха в процесі відновлення прохідності жовчних шляхів при повній обструкції

Після закінчення 3 діб повного холестазу в печінці виявлено явища альтерації та гострої запальної реакції, перебіг яких відбувся поряд із процесами, що розвиваються, проліферації жовчних проток. Одночасно простежувався початковий фіброз, лімфоцитарна інфільтрація та гіперплазія гепатоцитів (рис. 3.1).

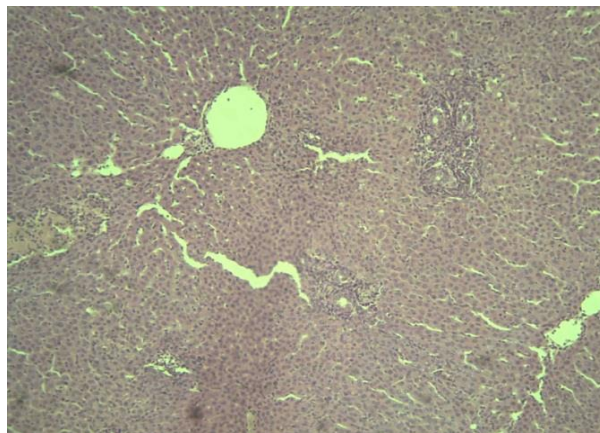


Рис. 3.1 Гістоструктура печінки (3 доба): ліворуч вогнище некрозу, у центрі та праворуч два розширені портальні тракти з вираженою проліферацією жовчних проток. Центральні вени та синусоїди центральних відділів часточок розширені. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

У ці терміни судини портальних трактів і центральні вени були повнокровними, з явищами лейкостазів. У всіх випадках спостерігали вогнищеві літичні некрози груп гепатоцитів та «біліарні інфаркти» — некротичні вогнища, забарвлені бурим пігментом жовчі. Вогнища гепатоцелюлярних некрозів до 3 діб

встигли зазнати патоморфозу й були представлені еозинофільними гомогенними масами діаметром до 100 мкм, інфільтрованими мононуклеарами, що розташовувалися здебільшого вздовж периферії вогнищ. Цитоплазма деяких гепатоцитів містила осередкову дрібнокрапельну жирову дистрофію гепатоцитів із їхньою кістозною дегенерацією. Запальна реакція переважно була представлена лімфоцитарними та макрофагальними елементами, що розташовуються в стромі розширених портальних трактів.

На 3 добу повний холестаз виявився значним збільшенням кількості та площі жовчних проток, які переважно були великі, розширені, округлої форми. Уже на 3 добу з'явився фіброз портальних зон у вигляді тонких колагенових волокон навколо новостворених жовчних проток. Фіброз обмежувався розширеними портальними зонами ділянки проліферації жовчних проток без порто-портальних септ і відповідав 0 або 1 стадії.

Зміни до структури стінки холедоха виявлялися наростанням гострої запальної реакції від гострого катарального до флегмонозного холедохіту. Крім запального процесу відзначалися також процеси проліферації епітелію та стромі з утворенням великої кількості нових залоз із гіперплазією холангіоцитів, укрупненням та гіперхромністю ядер, високою мітотичною активністю (рис. 3.2).

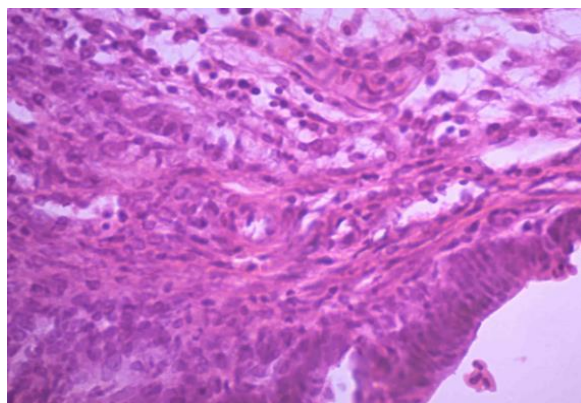


Рис. 3.2 Повний холестаз (3 доба). Гострий катаральний холедохіт із тенденцією до флегмонозного. На мікрофотографії помірно строкатий запальний інфільтрат, представлений нейтрофільними лейкоцитами, плазматичними клітинами, лімфоцитами, клітинною стромою

На 7 добу виявлено все далі більшу площу портальних зон унаслідок збільшення кількості жовчних проток та новостворених холангіоцитів.

У 75 % випадків спостерігали гепатоцелюлярні некрози у вигляді одиничних дрібних вогнищ із великою кількістю мононуклеарних елементів. У мікроскопічній картині печінки гостра запальна реакція знижувалася, але на перший план виходили процеси проліферації жовчних проток і фіброзування портальних зон. Фіброз супроводжував новостворені жовчні протоки з формуванням рідкісних портопортальних септ (рис. 3.3).

Запальні зміни в холедосі у 75 % відповідали гострому флегмонозному процесу. Стінка холедоха була потовщена, із новоствореними колагеновими волокнами, фібропластичною реакцією.

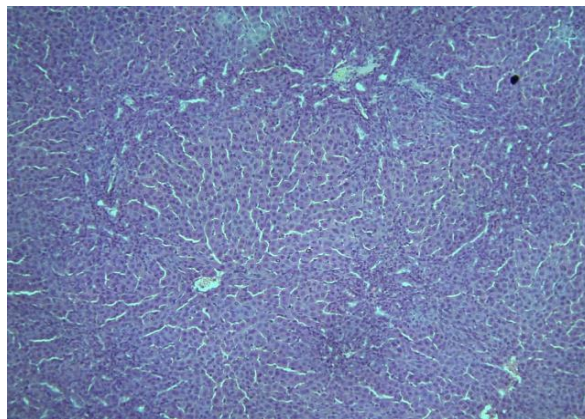


Рис. 3.3 Гістоструктура печінки (7 доба): розширення портальних зон із проліферацією холангіоцитів та добре сформованих жовчних проток. Фіброз у зонах проліферації проток із порто-портальними септами. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

На 14 добу експерименту виявлено значне порушення правильної гістоструктури печінки у вигляді мостоподібного фіброзу з нечастими хибними часточками, що відповідало 4–5 стадії фіброзування за шкалою Ishak. Части, що збереглися, мали «з'їдений» вигляд унаслідок заміщення гепатоцитів холангіоцитами. Новоутворені жовчні протоки здебільшого були без сформованих просвітів, портальні зони, виключно зливного характеру в складі поширених порто-портальних септ (рис. 3.4).



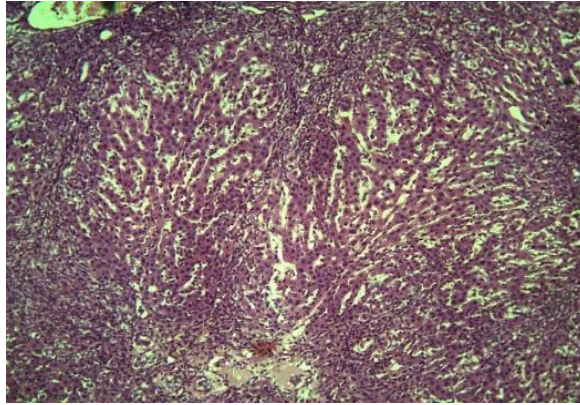


Рис. 3.4 Гістоструктура печінки (14 доба): витіснення паренхіми часток проліферуючими холангіоцитами без формування залістистих просвітів; стромальні елементи поширюються за межі порталних зон і септ, майже повністю заміняючи часточки; атрофічні зміни гепатоцитів. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

Зміни в холедосі виявлялися в мікроскопічній картині підгострого холедохііту, у деяких випадках у вигляді флегмонозного запалення. Фібропластична реакція була помірною у вигляді потовщення стінки холедоха внаслідок фіброзу та великої кількості фібробластів. Часто в потовщеній стінці холедоха й навколишніх тканинах і жировій клітковині розташовувалася велика кількість дрібних новоутворених залоз, що свідчать про процеси реканалізації (рис. 3.5).

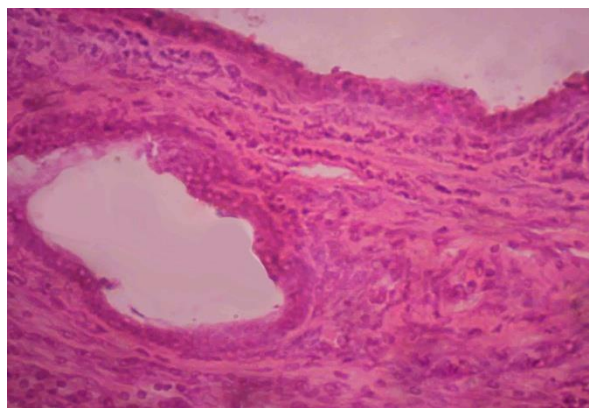


Рис. 3.5 Повний холестаза (14 доба). Гострий флегмонозний холедохіт на тлі фіброзу, проліферації фібробластів. Ознаки реканалізації холедоха. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$



На 21 добу початково повної обструкції холедоха спостерігали гетерогенність мікроскопічної картини змін печінки. У ці терміни у 2 випадках уперше на тлі нормального показника білірубіну крові виявлено значне відновлення гістоструктури печінки у вигляді відновлення її часточної архітекtonіки. Проте, проліферація жовчних проток у деяких випадках і далі наростала зі значним заміщенням паренхіми печінки. Найчастіше гістоархітекtonіка печінки майже повністю відновлювалася. Зазначали фіброз від 0 до 4–5 ступенів (рис. 3.6).

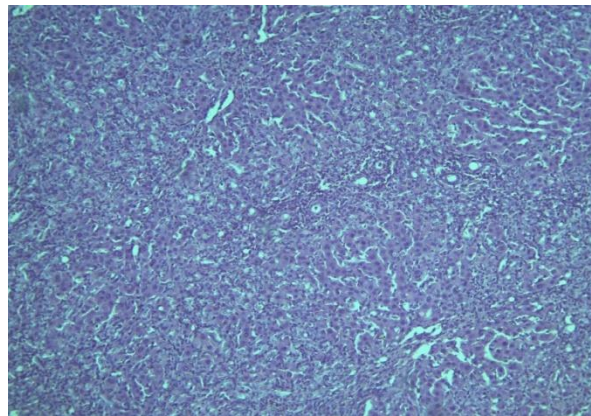


Рис. 3.6 Гістоструктура печінки (21 доба): виражена проліферація холангіоцитів, жовчних проток, які значно витісняють паренхіму з формуванням хибних часточок; фіброз представлений тонкими та грубими волокнами, утворюючи порто-портальні мостоподібні прошарки. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

Зміни холедоха також були гетерогенними від помірного потовщення стінки з незначним фіброзом, підгострим слабким запальним процесом до вираженого фіброзу стінки, присутності клітинної строми, флегмонозним запальним процесом, проліферацією жовчних проток різного ступеня (рис. 3.7).

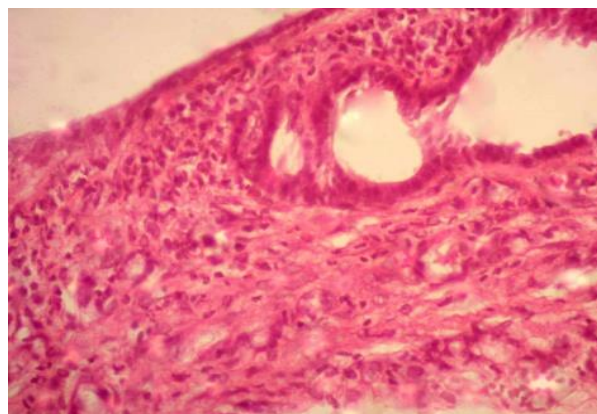


Рис. 3.7 Гістоструктура холедоха (21 доба): потовщення стінки внаслідок фіброзу, новостворених колагенових волокон; ознаки гнійного запального процесу (флегмонозний холедохіт); реканалізація холедоха. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

На 28 добу експерименту мікроскопічна картина печінки відбиває виражений холестаза, що триває, зі значним витісненням паренхіматозного компонента проліферуючими холангіоцитами, порто-портальним мостоподібним фіброзом, який відповідав 4 ступеню.

На 35 добу спостерігалася гетерогенна мікроскопічна картина змін печінки. В одних випадках майже повне її відновлення, а в інших — значний холестаза, що триває, з відсутністю динаміки відновлення структури печінки (рис. 3.8).

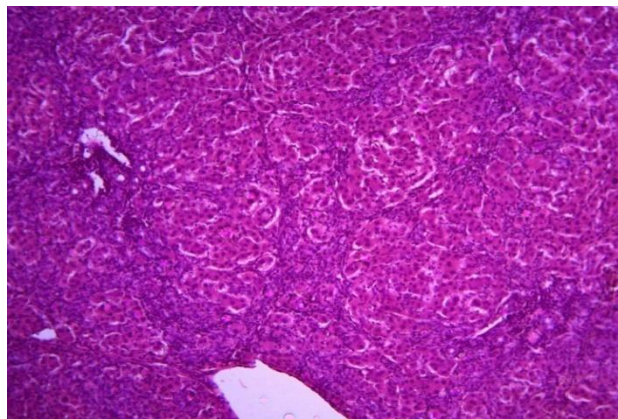


Рис. 3.8 Гістоструктура печінки (35 доба): архітектоніка печінки порушена, відзначається відокремлення гепатоцитів один від одного, з утворенням хибних часточок. У розширених портальних зонах та септах виражена проліферація жовчних проток, холангіоцитів. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

Ознаки відновлення прохідності жовчних шляхів, виявлені в експериментів процесі гістологічного дослідження, клінічно супроводжувалися підвищеним у 25 % випадків вмістом білірубіну в сироватці крові та нормальним рівнем у 65 % випадках. Отримана різниця в рівні вмісту білірубіну в сироватці крові стала основою для аналізу відмінностей у гістоструктурі печінки у тварин із гіпербілірубінемією та нормальним його рівнем.

З огляду на результати морфологічного дослідження, у яких показано, що відновлення прохідності ЖМ відбувається після 14 діб, дослідження починали з 21 доби.

Так, на 21 добу у тварин із гіпербілірубінемією холестаза не знижувався, також зберігалися мікроскопічні зміни печінки, що відбивали його. Паралельно зростаючому рівню білірубіну й далі наростала проліферація жовчних проток зі ще більшим заміщенням паренхіми печінки. Підрахунок часткових жовчних шляхів у кожному портальному тракті ставав неможливим через втрати залізистих просвітів, розмаїття холангіоцитів та його попередників, і навіть відсутності меж портальних зон із поширенням проліферації холангіоцитів, які заміщають значний об'єм паренхіми. Фіброз залишався на тому ж рівні та відповідав 4–5 стадії.

У стінці холедоха у всіх тварин було виражене потовщення внаслідок фіброзу та підгострого запального процесу з флегмонозним компонентом. Також відзначалася присутність новоутворених жовчних проток різного діаметра як у стінці холедоха, так і за його межами (рис. 3.9).

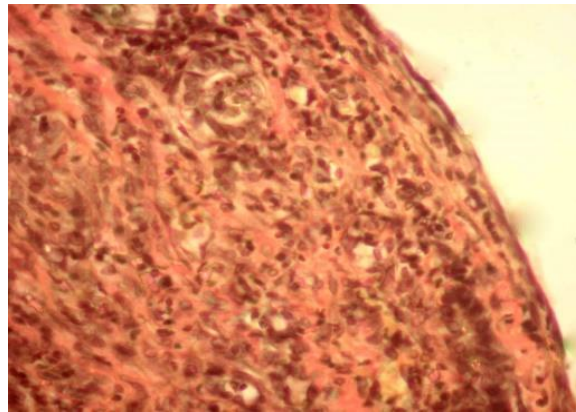


Рис. 3.9 Гістоструктура холедоха: ознаки наявності новоутворених жовчних проток. Потовщення стінки холедоха внаслідок фіброзу; відзначається поліморфноклітинна запальна інфільтрація — підгострий холедохіт. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

На 28 добу експерименту загалом мікроскопічна картина в печінці відповідала такої на 21 добу. З огляду на зменшення рівня загального білірубину крові (з 111 ммоль/л до  $27 \pm 63$  ммоль/л) незначно знижувався фіброз.

На 35 добу у тварин із гіпербілірубінемією не відбулося значної динаміки мікроскопічних змін. Гістоструктура печінки залишалася порушеною й була представлена хибними часточками та значним витісненням гепатоцитів стромою з проліферуючими холангіоцитами.

У тварин із повним холестазом, спричиненим перев'язкою холедоха, відновлення нормального показника білірубину крові у 93 % виявлено на 21 добу. Водночас у всіх випадках виявлено в ці ж терміни правильну гістоструктуру печінки. Жовчні протоки були дещо розширені, їхня кількість трохи перевищувала норму. В одному з 3 випадків залишалось значне розширення портальних зон унаслідок переважно стромальних клітин і слабого фіброзу більшості портальних зон із нечастими тонкими порто-портальними септами, що відповідало 1–2 стадії фіброзу. У другому випадку фіброз був слабким у деяких портальних зонах або був відсутнім, та відзначалася слабка мононуклеарна інфільтрація, повнокровність судин (рис. 3.10).

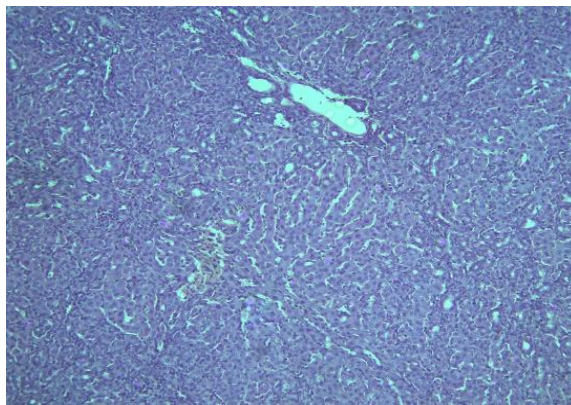


Рис. 3.10 Гістоструктура печінки (21 доба). Правильна часточкова гістоструктура печінки. Жовчні протоки дещо розширені, фіброз портальних зон відсутній. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

На 35 добу гістологічна структура печінки відзначалася правильною часточною гістоархітектонікою, проте жовчні протоки залишалися дещо



дилятованими, а портальні зони розширеними внаслідок рясної та клітинної строми. У 2 випадках відзначалися рідкісні порто-портальні септи, що відповідало 2 стадії фіброзу. В інших випадках фіброз був відсутній або в 1 стадії та обмежувався дещо розширеними портальними зонами (рис. 3.11).

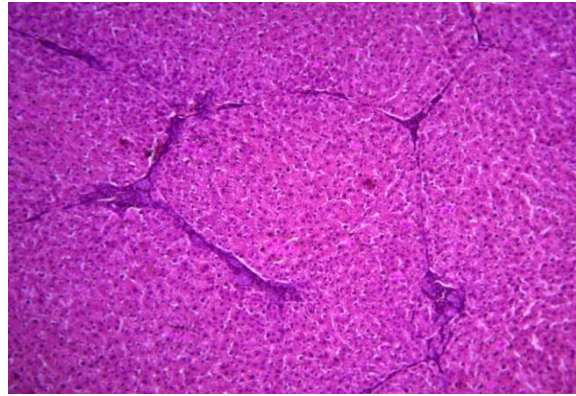


Рис. 3.11 Гістоструктура печінки (35 доба): часточкова структура печінки збережена. Портальні зони дещо розширені, містять жовчні протоки, клітинну строму, визначаються тонкі порто-портальні септи. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

У холедосі на 21 та 35 добу спостерігалось помірне потовщення стінки зі слабким фіброзом, підгострим слабким запальним процесом і наявністю новоутворених жовчних проток стінки.

У процесі гістологічного дослідження печінки тварин контрольної групи виявлено правильну гістологічну структуру печінки з часточковою зональністю, наявністю чітких балок, які складаються з мноморфних одноядерних гепатоцитів із синусоїдами, які добре візуалізуються.

Отже, результати експерименту показали, що при повній обструкції ПЖП у печінці та холедосі відбуваються значні гістологічні зміни, які вже на 3 добу виявляються набряком та повнокровністю судин із їхньою лейкоцитарною інфільтрацією. У всіх випадках є осередкові гепатоцелюлярні некрози. Поряд із цим спостерігається виражена проліферація гепатоцитів із двоядерними формами, що часто трапляються, мітозами.

На 7 добу прояви ознак гострого запалення (набряк, повнокровність судин та їхня лейкоцитарна інфільтрація) знижуються. З'являються рідкісні порто-

портальні септи, сформовані переважно внаслідок новоутворених жовчних проток і сполучнотканинного каркаса з тонких колагенових волокон.

На 14 добу при значному розширенні портальних зон із явищами проліферації печінки спостерігається витіснення функціонально активної паренхіми печінки.

На 21 добу експерименту процеси проліферації холангіоцитів наростають, повністю втрачається правильна часточкова структура печінки, а паренхіма, що зберіглася, представлена острівцями хибних часточок або групами гепатоцитів, що втратили балкову гістоструктуру, й оточених новоствореними холангіоцитами різного ступеня. Новоутворені холангіоцити та жовчні протоки супроводжує слабкий фіброз у вигляді ніжної сітки тонких колагенових волокон. Однак, забарвлення за Ван-Гізоном показує чітку присутність сполучнотканинних волокон лише в зонах заміщення новоствореними холангіоцитами паренхіми печінки. Через 28 діб виявлено прогресуюче витіснення гепатоцитів, які розташовуються групами та відокремлені один від одного, не формуючи часток. Простежуються виражені фібротичні зміни.

На 35 добу в порівнянні з 28 добою суттєвої різниці в гістоструктурі печінки не виявлено.

Динаміка морфологічних змін, що відбулися в печінці та холедосі при повному експериментальному холестазі, показала що в разі неусунення причини холестази в печінці вже на 3 добу відбувається виражені дегенеративні зміни, що супроводжуються руйнуванням структури печінкових часточок, вираженими процесами фіброзу. Деструктивно-запальні зміни, які починаються в печінці, не зазнають зворотного розвитку при відновленні жовчотоку після 14 днів обструкції холедоха. Реканалізація жовчної протоки через 14 днів сприяє тільки нормалізації рівня білірубіну в крові.

У холедосі в разі повної його непрохідності в експерименті встановлено, що вже з 3 доби в його стінці виникає катаральний холедохіт, який переходить у флегмонозну форму. До 35 діб за умов уже відновленого жовчотоку в стінці холедоха розвиваються фібротичні процеси.

### 3.2 Динаміка показників функції печінки при повній обструкції холедоха

Результати експериментальних досліджень показали, що в разі повної обструкції холедоха на 3 добу у тварин відзначено виражені зміни в біохімічному аналізі крові в порівнянні з контролем. Так, рівень АЛТ був підвищений на 80 % ( $p < 0,001$ ), ЛФ — на 50 % ( $p < 0,001$ ), білірубін — у 33 рази ( $p < 0,001$ ), але за таких умов відзначено зниження кількості альбуміну на 7,2 % ( $p < 0,001$ ) та сечовини на 7,5 % ( $p < 0,05$ ). Зміни показників АСТ мали невірогідний характер (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Динаміка показників функції печінки у тварин із повною обструкцією холедоха у порівнянні з контролем (3 доба)

Показники	Діапазон показника	Контроль		Повна обструкція холедоха		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 4,2$	17	100	0	0	$< 0,001$
	$\geq 4,3$	0	0	5	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$2,5 \pm 0,1$		$4,5 \pm 0,4$		
АСТ, мкМ/ год л	$\leq 3,4$	8	47	1	20	$> 0,05$
	$\geq 3,5$	9	53	4	80	$> 0,05$
	$m \pm m$	$3,7 \pm 0,3$		$4,2 \pm 0,5$		
Альбумін, г/л	$\leq 28,0$	6	35,3	5	100	$< 0,001$
	$\geq 28,1$	11	64,7	0	0	$< 0,001$
	$m \pm m$	$26,7 \pm 1,6$		$24,8 \pm 1,5$		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 11000$	10	58,8	0	0	$< 0,001$
	$\geq 11001$	7	41,2	5	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$10097 \pm 929$		$15328 \pm 2008$		
Сечовина, мМ/л	$\leq 6,0$	12	70,6	5	100	$< 0,05$
	$\geq 6,1$	5	29,4	0	0	$< 0,05$
	$m \pm m$	$5,4 \pm 0,3$		$5,0 \pm 0,3$		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 17,0$	17	100	0	0	$< 0,001$
	$\geq 17,1$	0	0	5	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$7,4 \pm 1,1$		$246,8 \pm 19,9$		

Виявлена тенденція до підвищення на 13,5 %; ( $p > 0,05$ ) активності АСТ та вірогідне підвищення рівня АЛТ вказують на те, що на 3 добу експерименту у тварин із повною обструкцією холедоха відбувається альтерація гепатоцитів,

маркером якої є підвищення активності трансаміназ. Одночасно відбувається зниження білково-синтетичної функції печінки, на що вказує зниження вмісту альбуміну та сечовини. У ці терміни порушується дезінтоксикаційна функція печінки, що підтверджує збільшення рівня загального білірубіну.

На 7-му добу експерименту (табл. 3.2) встановлено вірогідне збільшення рівня ЛФ на 6,3 % ( $p < 0,01$ ) та загального білірубіну у 25 разів ( $p < 0,001$ ), а також зниження вмісту альбуміну на 17,1 % ( $p < 0,001$ ). До того ж виявлено тенденцію до зниження активності АЛТ на 13,6 % ( $p > 0,05$ ), АСТ — на 5,7 % ( $p > 0,05$ ) та рівня сечовини — на 12,5 % ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.2

Показники функції печінки у тварин із повною обструкцією холедоха та контрольною групою(7 доба)

Показники	Діапазон показника	Контроль		Повна обструкція холедоха		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 1,8$	2	11,8	2	50	$> 0,05$
	$\geq 1,9$	15	88,2	2	50	$> 0,05$
	$m \pm m$	2,5 $\pm$ 0,1		2,2 $\pm$ 0,4		
АСТ, мкМ/год мл	$\leq 3,2$	8	47	1	25	$> 0,05$
	$\geq 3,3$	9	53	3	75	$> 0,05$
	$m \pm m$	3,7 $\pm$ 0,3		3,5 $\pm$ 0,3		
Альбумін, г/л	$\leq 25,1$	5	29,4	4	100	$< 0,001$
	$\geq 25,2$	12	70,6	0	0	$< 0,001$
	$m \pm m$	26,7 $\pm$ 1,6		22,8 $\pm$ 1,2		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 10000$	9	52,9	0	0	$< 0,01$
	$\geq 10001$	8	47,1	4	100	$< 0,01$
	$m \pm m$	10097 $\pm$ 930		10732 $\pm$ 1576		
Сечовина, мМ/л	$\leq 5,0$	7	41,2	2	50	$> 0,05$
	$\geq 5,1$	10	58,8	2	50	$> 0,05$
	$m \pm m$	5,4 $\pm$ 0,3		4,8 $\pm$ 0,5		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 17,0$	17	100	0	0	$< 0,001$
	$\geq 17,1$	0	0	4	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	7,4 $\pm$ 1,1		185,3 $\pm$ 5,6		



Показники порушення функції печінки на 7 добу не відрізнялися від показників, виявлених на 3 добу експерименту. Проте встановлена тенденція до зниження активності трансаміназ та рівня сечовини вказує на формування процесів декомпенсації з боку функції печінки.

Таблиця 3.3

Показники функції печінки у тварин із повною обструкцією холедоха та контрольної групи(14 доба)

Показники	Діапазон показника	Контроль		Повна обструкція холедоха		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/ год мл	≤ 2,0	2	11,8	5	83,3	< 0,001
	≥ 2,1	15	88,2	1	16,7	< 0,001
	м ± m	2,5 ± 0,1		1,9 ± 0,2		
АСТ, мкМ/ год мл	≤ 3,3	8	47	5	83,3	< 0,05*
	≥ 3,4	9	53	1	16,7	< 0,05*
	м ± m	3,7 ± 0,3		2,7 ± 0,3		
Альбумін, г/л	≤ 18,5	1	5,9	5	83,3	< 0,001
	≥ 18,6	16	94,1	1	16,7	< 0,001
	м ± m	26,7 ± 1,6		17,3 ± 0,9		
ЛФ, ммоль/с л	≤ 10000	9	53	5	83,3	> 0,05
	≥ 10001	8	47	1	16,7	> 0,05
	м ± m	10097 ± 930		9031 ± 1043		
Сечовина, мМ/л	≤ 4,8	5	29,4	5	83,3	< 0,05
	≥ 4,9	12	70,6	1	16,7	< 0,05
	м ± m	5,4 ± 0,3		4,5 ± 0,2		
Загальний білірубін, мкМ/л	≤ 17,0	17	100	0	0	< 0,001
	≥ 17,1	0	0	6	100	< 0,001
	м ± m	7,4 ± 1,11		179,5 ± 7,0		

Примітка: \* — однобічний критерій.

На 14 добу експерименту (табл. 3.3) в експериментальній групі тварин у порівнянні з контролем відзначено суттєве збільшення (у 24 рази;  $p < 0,001$ ) вмісту загального білірубіну та вірогідне зниження активності АЛТ на 24 % ( $p < 0,001$ ), АСТ — на 27, 1 % ( $p < 0,005$ ), а також рівня альбуміну (на 35,3 %;  $p <$

0,001) та сечовини (на 16,7%;  $p < 0,05$ ). З боку активності ЛФ вірогідних відмінностей між групами не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Отримані результати вказують на посилення процесів декомпенсації функції печінки, які розпочалися на 3 добу.

Таблиця 3.4

Показники функції печінки у тварин із повною обструкцією холедоха та контрольної групи (21 доба)

Показники	Діапазон показника	Контроль		Повна обструкція холедоха		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 23,8$	8	47,1	5	83,3	$> 0,05$
	$\geq 23,9$	9	52,9	1	16,7	$> 0,05$
	$m \pm m$	$2,5 \pm 0,1$		$2,2 \pm 0,3$		
АСТ, мкМ/год мл	$\leq 4,0$	11	64,7	3	50	$> 0,05$
	$\geq 4,1$	6	35,3	3	50	$> 0,05$
	$m \pm m$	$3,7 \pm 0,3$		$3,5 \pm 0,2$		
Альбумін, г/л	$\leq 18,9$	3	17,6	5	83,3	$< 0,05$
	$\geq 19,0$	14	82,4	1	16,7	$< 0,05$
	$m \pm m$	$26,7 \pm 1,6$		$18,4 \pm 1,1$		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 9000$	7	41,1	4	66,7	$> 0,05$
	$\geq 9001$	10	58,9	2	33,3	$> 0,05$
	$m \pm m$	$10097 \pm 930$		$9706 \pm 1198$		
Сечовина, мм/л	$\leq 5,0$	7	41,1	3	50	$> 0,05$
	$\geq 5,1$	10	58,9	3	50	$> 0,05$
	$m \pm m$	$5,4 \pm 0,3$		$5,4 \pm 0,5$		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 17,0$	17	100	0	0	$< 0,001$
	$\geq 17,1$	0	0	6	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$7,4 \pm 1,1$		$121,7 \pm 16,0$		

На 21 добу експерименту (табл. 3.4) у групі з повною обструкцією холедоха відзначено суттєве (в 16 разів;  $p < 0,001$ ) збільшення рівня загального білірубину, а також зниження вмісту альбуміну на 31,1% ( $p < 0,05$ ). Що стосується таких показників, як АЛТ, АСТ, ЛФ та сечовини, то їхні значення не виявили вірогідних відмінностей у порівнянні з контролем ( $p > 0,05$ ). Отримані дані свідчать про те, що на 21 добу експерименту проти 14 доби відзначається

зменшення порушень функції печінки. Це можна пояснити тим, що в термін від 2 до 3 тижнів експерименту припадає максимальна загибель тварин. Видалення тварин з експерименту з найбільш вираженими морфологічними змінами в печінці призводить до помилкового зменшення порушень функції печінки у тварин. Отримані результати корелюють із даними морфологічних досліджень, які вказують на те, що зрив компенсаторних можливостей печінки відзначається на межі 2–3 тижні.

Таблиця 3.5

Показники функції печінки у тварин із повною обструкцією холедоха та контрольної групи(35 доба)

Показники	Діапазон показника	Контроль		Повна обструкція холедоха		р
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	≤ 4,7	17	100	1	50	< 0,05
	≥ 4,8	0	0	1	50	< 0,05
	м ± m	2,5 ± 0,1		3,3 ± 1,6		
АСТ, мкМ/год мл	≤ 2,9	6	35,3	0	0	> 0,05
	≥ 3,0	11	64,7	2	100	> 0,05
	м ± m	3,7 ± 0,3		3,9 ± 0,9		
Альбумін, г/л	≤ 18,9	3	17,6	2	100	< 0,01
	≥ 19,0	4	82,4	0	0	< 0,01
	м ± m	26,7 ± 1,6		18,1 ± 0,1		
ЛФ, ммоль/с л	≤ 14500	16	94,1	1	150	> 0,05
	≥ 14501	1	5,9	1	50	> 0,05
	м ± m	10097 ± 930		12382 ± 2177		
Сечовина, мМ/л	≤ 11,4	17	100	1	50	< 0,05
	≥ 11,5	0	0	1	50	< 0,05
	м ± m	5,4 ± 0,3		8,8 ± 2,8		
Загальний білірубін, мкМ/л	≤ 17,0	17	100	1	50	< 0,05
	≥ 17,1	0	0	1	50	< 0,05
	м ± m	7,4 ± 1,1		123,5 ± 15,5		

На 35 добу експерименту (табл. 3.5) зазначено, що у тварин із повною обструкцією холедоха проти контрольної групи виявлено підвищення активності АЛТ на 32 % (р < 0,05), рівня загального білірубину — в 17 разів (р < 0,001),

вмісту сечовини — на 63 % ( $p < 0,05$ ) та зниження рівня альбуміну — на 32,3 % ( $p < 0,01$ ). До того ж відзначено тенденцію, але яка не досягає рівня вірогідності, у вигляді підвищення активності АСТ на 5,5 % ( $p > 0,05$ ) і ЛФ на 22,6 % ( $p > 0,05$ ).

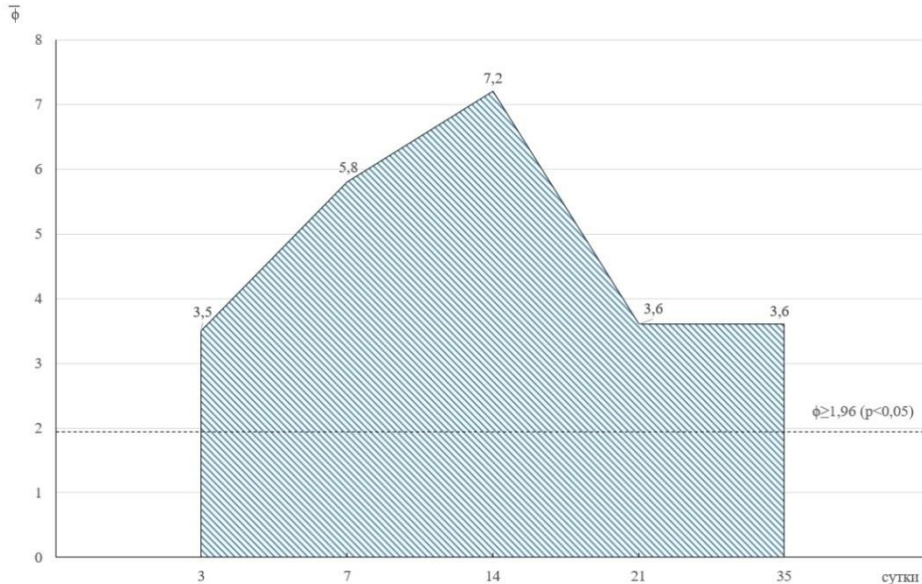


Рис. 3.12 Комплексне оцінювання ступеня відхилення від норми значень показників функції печінки у тварин із повною обструкцією холедоха

Використання середньоарифметичних значень — критерію — дає змогу провести комплексне оцінювання ступеня відхилення від норми (контролю) усього вивченого комплексу показників (рис. 3.12).

З рисунка 3.1 випливає, що у всі терміни експерименту загалом відзначені суттєві порушення функції печінки. Водночас максимум цих порушень припав на 14 добу експерименту ( $= 7,2$ ;  $p < 0,001$ ), а друге місце посіла 7 доба ( $= 5,8$ ;  $p < 0,001$ ). У решті термінів ступінь порушень функцій печінки був приблизно рівним ( $\bar{\phi}=3,5-3,6$ ;  $p < 0,001$ ).

Отримані результати свідчать про те, що при повній обструкції холедоха, починаючи із 7 доби, відбулися виражені порушення ферментної, пігментної та білково-синтетичної функції печінки з максимальним їхнім виявом на 14 добу експерименту. Порушення показників функції печінки дещо випереджають патоморфологічні зміни, згідно з якими зрив компенсаторних механізмів печінки відзначається на межі 2 та 3 тижнів.



### 3.3 Динаміка функції печінки у тварин із відновленим жовчовідтоком

Дослідження функції печінки показало, що на 3 добу експерименту (табл. 3.6), за всіма показниками відзначені вірогідні відмінності між досліджуваними групами. Водночас у тварин із частковими жовчними шляхами проти норми зазначено збільшення активності АЛТ у 1,5 раза ( $p < 0,001$ ) та зниження АСТ у 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), збільшення рівня ЛФ у 1,8 раза ( $p < 0,001$ ), загального білірубину в 37 разів ( $p < 0,001$ ), а також зниження вмісту сечовини 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.6

Показники функції печінки в досліджуваних тварин на 3 добу

Показники	Діапазон показника	Контроль		Часткові жовчні шляхи		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 3,6$	17	100	0	0	$< 0,001$
	$\geq 3,7$	0	0	3	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$2,5 \pm 0,1$		$4,1 \pm 0,1$		
АСТ, мкМ/год мл	$\leq 3,2$	8	47,1	0	0	$< 0,05$
	$\geq 3,3$	9	52,9	3	100	$< 0,05$
	$m \pm m$	$3,7 \pm 0,3$		$3,4 \pm 0,1$		
Альбумін, г/л	$\leq 27,7$	6	35,3	3	100	$< 0,01$
	$\geq 27,8$	11	64,7	0	0	$< 0,01$
	$m \pm m$	$3,7 \pm 0,3$		$3,4 \pm 0,1$		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 13600$	14	82,4	0	0	$< 0,001$
	$\geq 13601$	3	17,6	3	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$10097 \pm 930$		±		
Сечовина, мм/л	$\leq 5,8$	12	70,6	3	100	$< 0,05^*$
	$\geq 5,9$	5	29,4	0	0	$< 0,05^*$
	$m \pm m$	$5,4 \pm 0,3$		$5,2 \pm 0,5$		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 20,0$	17	100	0	0	$< 0,001$
	$\geq 20,1$	0	0	3	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$7,4 \pm 1,1$		$27,2 \pm 18,8$		

Примітка: \* — однобічний критерій.

Отже, на 3 добу експерименту зберігалися виражені порушення функції печінки, що є наслідком повного холестазу, який мав місце у всіх (100 %) тварин.

У процесі розгляду ступеня відхилення значень показників, що розглядаються від нормативу, встановлено (рис. 3.13), що найбільш виражені порушення (перший — другий ранги) встановлені щодо збільшення рівня загального білірубіну ( $\phi = 5,8$ ;  $p < 0,001$ ) й АЛТ ( $\phi = 5,8$ ;  $p < 0,001$ ). Третє рангове місце належить збільшенню активності ЛФ ( $\phi = 3,64$ ;  $p < 0,001$ ), четвертий ранг — зниженню рівня альбуміну ( $\phi = 3,0$ ;  $p < 0,01$ ). Завершують ранговий ряд підвищення активності АСТ (п'ятий ранг) та зниження вмісту сечовини ( $\phi = 1,84$ ;  $p < 0,05$ ).

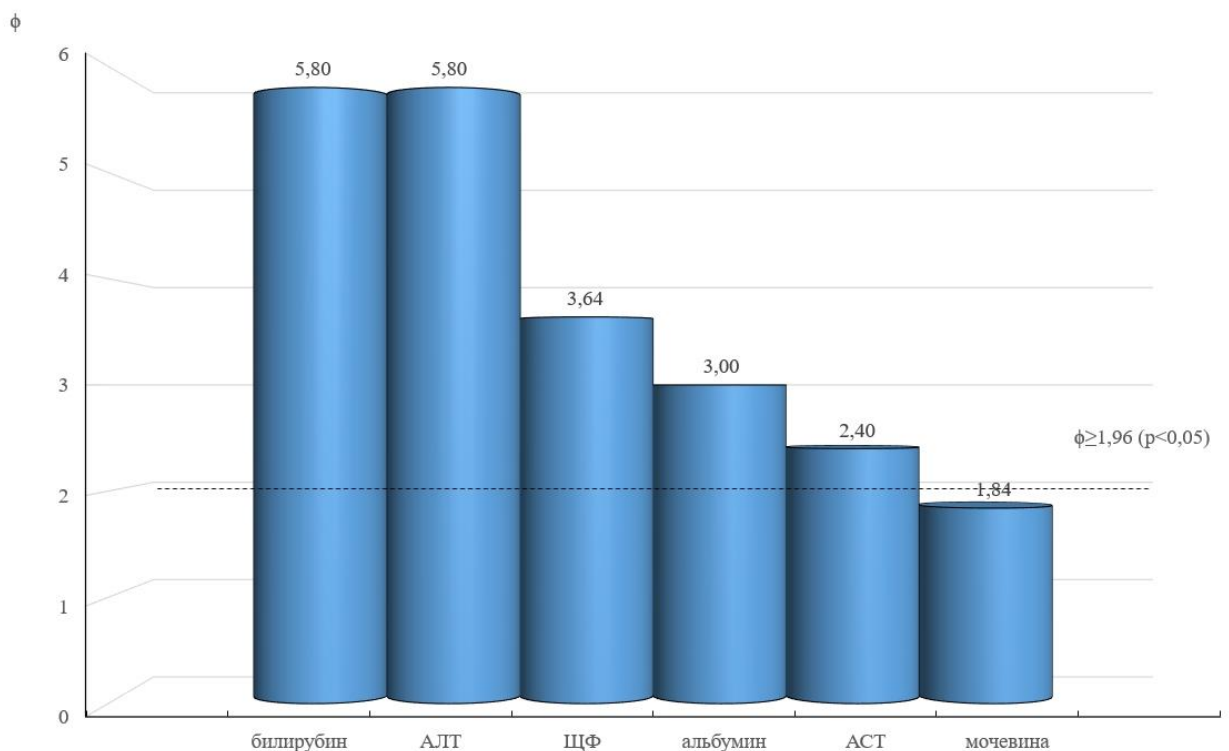


Рис. 3.13 Ступінь відхилення від норми показників функції печінки в експерименті (3 доба): ↑ — збільшення; ↓ — зниження

На 7 добу експерименту (табл. 3.7) за більшістю показників виявлено вірогідні відмінності між групами. Водночас у тварин із частковими жовчними шляхами у порівнянні з нормативом встановлено збільшення активності АЛТ у 1,2 раза ( $p < 0,001$ ), АСТ — в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ), рівня загального білірубіну — в 16 разів ( $p < 0,001$ ) та зниження вмісту альбуміну на 6,8 % ( $p < 0,001$ ).Щодо

значень ЛФ та сечовини, то вірогідних відхилень від контролю не виявлено ( $p > 0,05$ ).

Треба зазначити, що, якщо в 1 і 3 добу експерименту відзначалися суттєві порушення щодо всіх (шести) показників функції печінки, то на 7 добу спостереження таких показників виявилось на 1/3 менше — усього чотири. Це, ймовірно, пояснюється явищами реканалізації, які зазначено в цей термін у 25 % тварин.

Таблиця 3.7

Показники функції печінки у тварин із  
частковими жовчними шляхами на 7 добу

Показники	Діапазон показника	Контроль		Часткові жовчні шляхи		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 2,7$	12	70,6	0	0	< 0,001
	$\geq 2,8$	5	29,4	4	100	< 0,001
	$m \pm m$	2,5 $\pm$ 0,1		2,9 $\pm$ 0,1		
АСТ, мкМ/год мл	$\leq 3,7$	10	58,8	0	0	< 0,01
	$\geq 3,8$	7	41,2	4	100	< 0,01
	$m \pm m$	3,7 $\pm$ 0,3		4,3 $\pm$ 0,3		
Альбумін, г/л	$\leq 26,4$	6	35,3	4	100	< 0,001
	$\geq 26,5$	11	64,7	0	0	< 0,001
	$m \pm m$	26,7 $\pm$ 1,6		24,9 $\pm$ 0,7		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 8600$	7	41,2	2	50	> 0,05
	$\geq 8601$	10	58,8	2	50	> 0,05
	$m \pm m$	10097 $\pm$ 930		9440 $\pm$ 1030		
Сечовина, мм/л	$\leq 4,6$	5	29,4	4	100	> 0,05
	$\geq 4,7$	12	70,6	0	0	> 0,05
	$m \pm m$	5,4 $\pm$ 0,3		4,1 $\pm$ 0,5		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 20$	17	100	0	0	< 0,001
	$\geq 21$	0	0	4	100	< 0,001
	$m \pm m$	7,4 $\pm$ 1,1		119,5 $\pm$ 28,4		

Що стосується ступеня відхилень від норми значень показників (рис. 3.14), то перше та друге рангові місця зайняли підвищення рівня загального білірубіну ( $\varphi = 5,8$ ;  $p < 0,001$ ) та вмісту АЛТ ( $\varphi = 5,8$ ;  $p < 0,001$ ). Третє рангове місце належить зниженню рівня альбуміну ( $\varphi = 3,4$ ;  $p < 0,001$ ), а четвертий ранг —



підвищенню активності АСТ ( $\varphi = 3,2$ ;  $p < 0,001$ ). Значення вмісту сечовини та ЛФ виявилися нижчими за рівень вірогідності ( $\varphi=1,96$ ,  $p<0,05$ ).

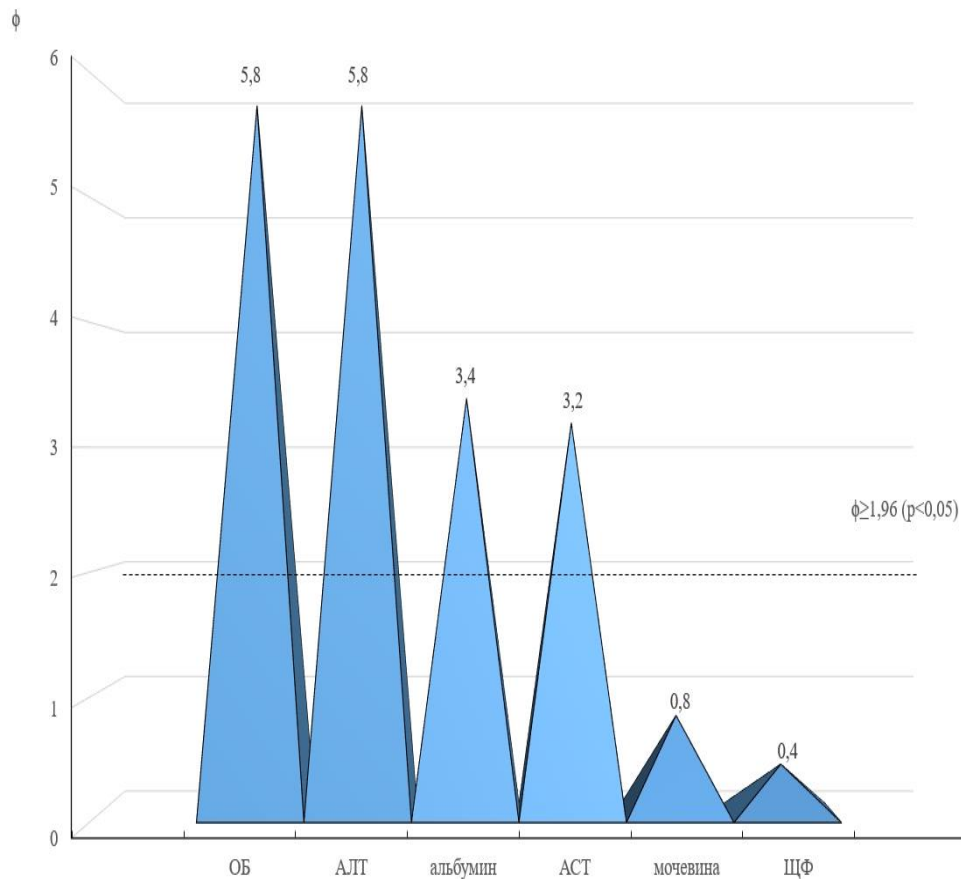


Рис. 3.14 Ступінь відхилення від норми показників функції печінки в експерименті (7 доба):  $\uparrow$  — збільшення;  $\downarrow$  — зниження

На 14-ту добу експерименту (табл. 3.8) вірогідні відмінності з контролем виявлено лише в таких показниках, як сечовина та загальний білірубін. За таких умов рівень сечовини був нижчим за норматив на 22,3 % ( $p < 0,001$ ), а загального білірубину перевищував норму у 26 разів ( $p < 0,001$ ).

З боку значень АЛТ та альбуміну встановлена тенденція до зниження ( $p < 0,05$ ), а ЛФ — до підвищення ( $p > 0,05$ ).

Що стосується ступеня відхилення від нормативу значень показників функції печінки (рис. 3.15), то найбільш значущі відхилення виявлені щодо збільшення рівня загального білірубіну ( $\varphi = 5,8$ ;  $p < 0,001$ ) та зниження вмісту сечовини ( $\varphi = 3,6$ ;  $p < 0,001$ ). Значення інших показників виявилися нижчими за рівень, що визначає вірогідність відмінностей.

На 21 добу експерименту (табл. 3.9) вірогідні відмінності в порівнянні з

контролем встановлені щодо трьох показників, а саме: АЛТ, альбуміну та загального білірубіну. Водночас у тварин із частковими жовчними шляхами у порівнянні з нормативом виявлено збільшення активності АСТ в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), рівня загального білірубіну — в 12 разів ( $p < 0,001$ ) та альбуміну — в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 3.8

## Показники функції печінки тварин на 14 добу

Показники	Діапазон показника	Контроль		Часткові жовчні шляхи		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 2,0$	3	17,6	2	50	$> 0,05$
	$\geq 2,1$	14	82,4	2	50	$> 0,05$
	$m \pm m$	$2,5 \pm 0,1$		$2,4 \pm 0,4$		
АСТ, мкМ/год мл	$\leq 2,8$	5	29,4	1	25	$> 0,05$
	$\geq 2,9$	12	70,6	3	75	$> 0,05$
	$m \pm m$	$3,7 \pm 0,3$		$3,4 \pm 0,1$		
Альбумін, г/л	$\leq 27,7$	6	35,3	3	75	$> 0,05$
	$\geq 27,8$	11	64,7	1	25	$> 0,05$
	$m \pm m$	$26,7 \pm 1,6$		$26,7 \pm 2,2$		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 12500$	11	64,7	1	25	$> 0,05$
	$\geq 12501$	6	35,3	3	75	$> 0,05$
	$m \pm m$	$10097 \pm 930$		$12254 \pm 573$		
Сечовина, мм/л	$\leq 4,6$	5	29,4	4	100	$< 0,001$
	$\geq 4,7$	12	70,6	0	0	$< 0,001$
	$m \pm m$	$5,4 \pm 0,3$		$4,2 \pm 0,3$		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 2,0$	17	100	0	0	$< 0,001$
	$\geq 2,1$	0	0	4	100	$< 0,001$
	$m \pm m$	$7,4 \pm 1,1$		$195,5 \pm 5,3$		

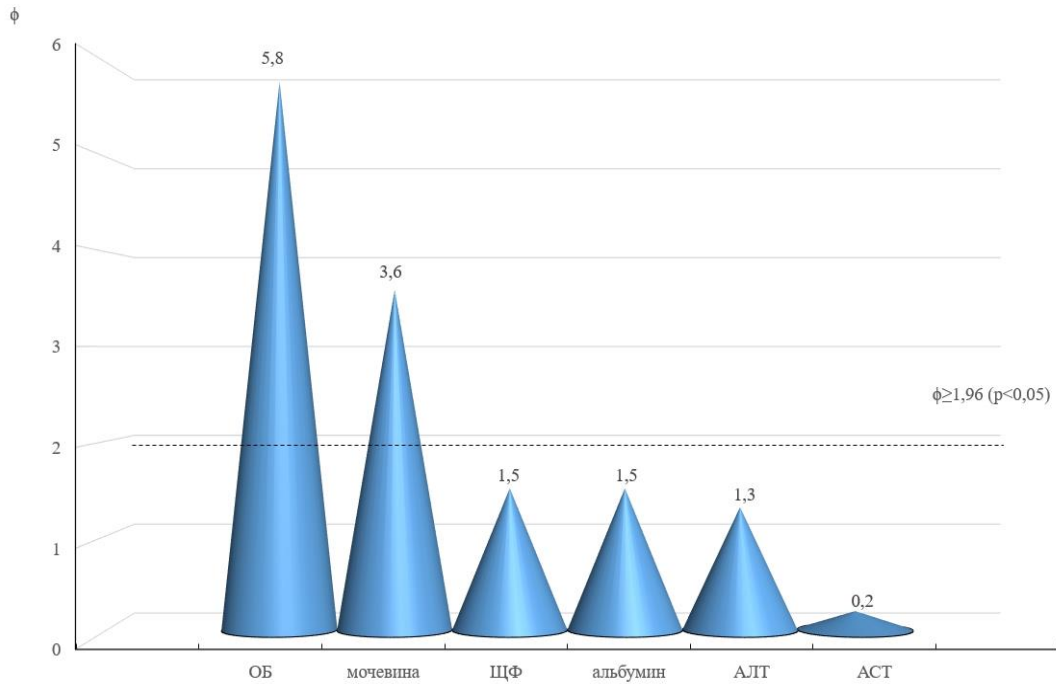


Рис. 3.16 Ступінь відхилення від норми значень показників функції печінки в експерименті (14 доба): ↑ — збільшення; ↓ — зниження

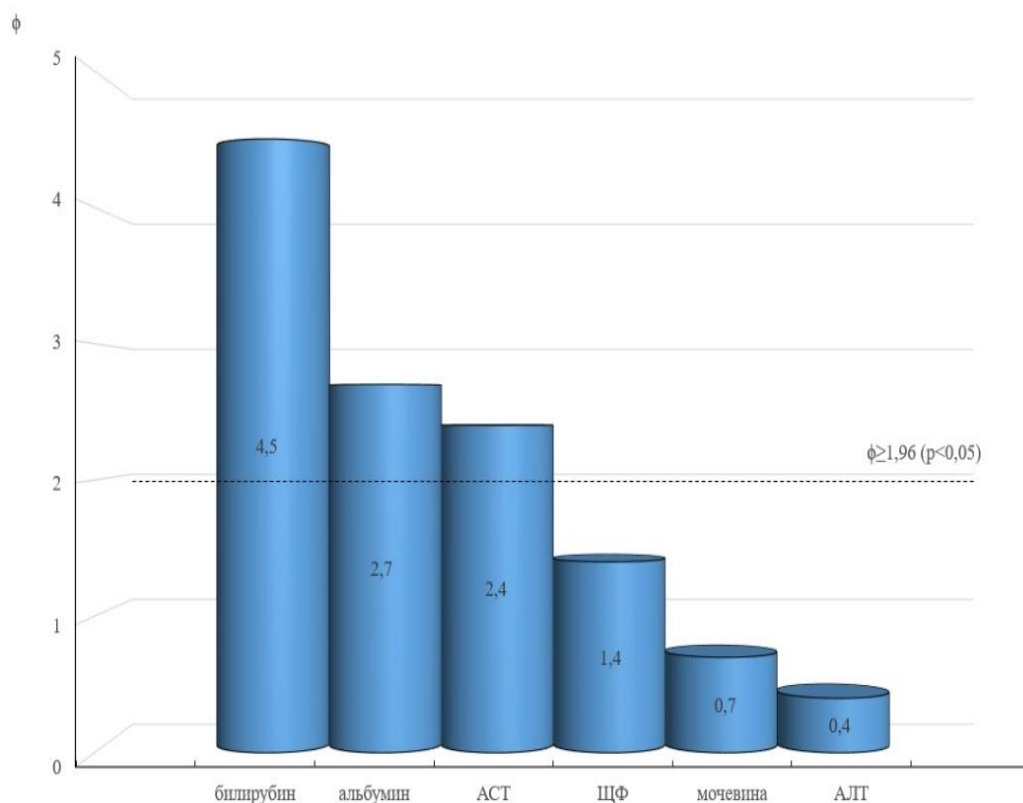


Рис. 3.17. Ступінь відхилення від нормативу значень показників функції печінки в експерименті (21 доба): ↑ — збільшення; ↓ — зменшення

З боку таких показників, як АЛТ, ЛФ і сечовини вірогідних відмінностей між групами не встановлено ( $p > 0,05$ ). На рисунку 3.5 подані рангові

характеристики ступеня відхилення від нормальних значень показників, що розглядаються.

З рисунка 3.5 випливає, що найбільші відхилення від норми зазначені з боку збільшення вмісту загального білірубіну ( $\varphi = 4,5$ ;  $p < 0,001$ ). Друге рангове місце зайняло зниження рівня альбуміну ( $\varphi = 2,7$ ;  $p < 0,001$ ), а третій ранг належить збільшенню активності АСТ ( $\varphi = 2,4$ ;  $p < 0,05$ ). Значення таких показників, як ЛФ, АЛТ виявилися нижчими за лінію, що визначає рівень вірогідності, у зв'язку з чим не виявили значних відмінностей від контролю.

Таблиця 3.9

## Показники функції печінки тварин на 21 добу

Показники	Діапазон показника	Контроль		Часткові жовчні шляхи		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 2,5$	10	58,8	4	57,1	$> 0,05$
	$\geq 2,6$	7	41,2	3	42,9	$> 0,05$
	$m \pm m$	$2,5 \pm 0,1$		$2,4 \pm 0,1$		
АСТ, мкМ/год мл	$\leq 4,0$	11	64,7	1	14,3	$< 0,05$
	$\geq 4,1$	6	35,3	6	85,7	$< 0,05$
	$m \pm m$	$3,7 \pm 0,3$		$4,3 \pm 0,2$		
Альбумін, г/л	$\leq 33,0$	16	94,1	3	42,9	$< 0,01$
	$\geq 33,1$	1	5,9	4	57,1	$< 0,01$
	$m \pm m$	$26,7 \pm 1,6$		$30,8 \pm 3,1$		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 11000$	10	58,8	6	85,7	$> 0,05$
	$\geq 11001$	7	41,2	1	14,3	$> 0,05$
	$m \pm m$	$10097 \pm 930$		$10920 \pm 3500$		
Сечовина, мм/л	$\leq 4,9$	7	41,2	2	28,6	$> 0,05$
	$\geq 5,0$	10	58,8	5	71,4	$> 0,05$
	$m \pm m$	$5,4 \pm 0,3$		$5,9 \pm 0,7$		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 17,0$	17	100	2	28,6	$< 0,001$
	$\geq 17,1$	0	0	5	71,4	$< 0,001$
	$m \pm m$	$7,4 \pm 1,1$		$91,9 \pm 17,2$		

Звертає увагу, що на 14-ту добу експерименту суттєві відхилення від норми відзначено за чотирма показниками, проте на 21 добу спостереження — лише за трьома. Це, ймовірно, пов'язано зі збільшенням частки тварин із

явищами реканалізації під час експерименту. Так, якщо на 14 добу експерименту частка тварин із реканалізацією склала 75 %, то на 21 добу спостереження вона збільшилася до 85,7 %.

На 35 добу експерименту (табл. 3.10) вірогідні відмінності з контролем виявлено щодо вмісту альбуміну та загального білірубіну. Водночас рівень альбуміну був нижчим за норматив ( $p < 0,05$ ), а вміст загального білірубіну перевищував норму в 3,6 раза ( $p < 0,05$ ). Значення інших показників не відрізнялися від нормативу ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 3.10

## Показники функції печінки тварин на 35 добу

Показники	Діапазон показника	Контроль		Часткові жовчні шляхи		p
		абс.	%	абс.	%	
АЛТ, мкМ/год мл	$\leq 3,0$	14	82,3	4	80	$> 0,05$
	$\geq 3,1$	3	17,7	1	20	$> 0,05$
	$m \pm m$	2,5 $\pm$ 0,1		2,7 $\pm$ 0,5		
АСТ, мкМ/год мл	$\leq 4,1$	12	70,6	2	40	$> 0,05$
	$\geq 4,2$	5	29,4	3	60	$> 0,05$
	$m \pm m$	3,7 $\pm$ 0,3		3,5 $\pm$ 0,5		
Альбумін, г/л	$\leq 29,6$	12	70,6	5	100	$< 0,05$
	$\geq 29,7$	5	29,4	0	0	$< 0,05$
	$m \pm m$	26,7 $\pm$ 1,6		27,4 $\pm$ 1,1		
ЛФ, ммоль/с л	$\leq 10300$	9	52,9	4	80	$> 0,05$
	$\geq 10301$	8	44,1	1	20	$> 0,05$
	$m \pm m$	10097 $\pm$ 930		7929 $\pm$ 1197		
Сечовина, мм/л	$\leq 5,0$	7	41,2	3	60	$> 0,05$
	$\geq 5,1$	10	58,8	2	40	$> 0,05$
	$m \pm m$	5,4 $\pm$ 0,3		5,0 $\pm$ 0,5		
Загальний білірубін, мкМ/л	$\leq 17,0$	17	100	4	80	$< 0,05^*$
	$\geq 17,1$	0	0	1	20	$< 0,05^*$
	$m \pm m$	7,4 $\pm$ 1,1		26,4 $\pm$ 4,5		

Примітка: \* — одnobічний критерій.

Під час порівняння відхилення від нормативу значень показників (рис. 3.18) встановлено, що перше рангове місце належить зниженню рівня альбуміну ( $\phi = 2,3$ ;  $p < 0,05$ ), а друге — збільшенню загального білірубіну ( $\phi = 1,82$ ;  $p < 0,05$ ). Значення інших показників не відрізнялися від нормативу ( $p > 0,05$ ).

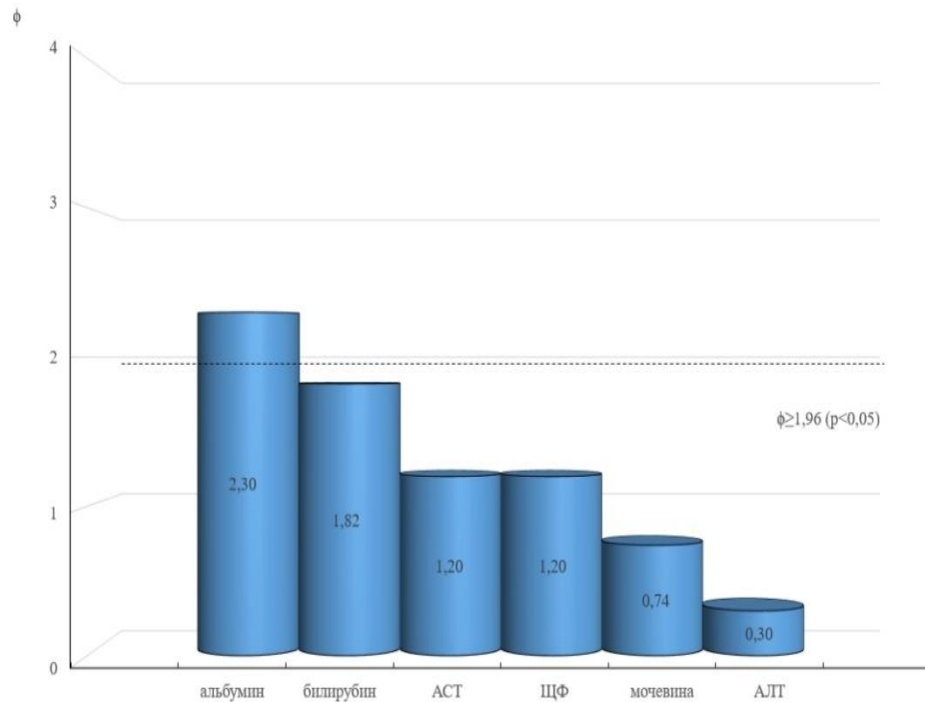


Рис. 3.18 Ступінь відхилення від норми значень показників функції печінки в експерименті (35 доба): ↑ — збільшення; ↓ — зниження

Треба зазначити, що якщо на 21 добу експерименту вірогідні відхилення від норми виявлено за трьома показниками, то на 35 добу спостереження кількість таких ознак зменшилася до двох. Причина такої динаміки, ймовірно, полягає в частоті явищ реканалізації. Якщо на 21 добу експерименту частка тварин із реканалізацією склала 85,7%, то на 35 добу явища реканалізації встановлено у всіх (100%) тварин.

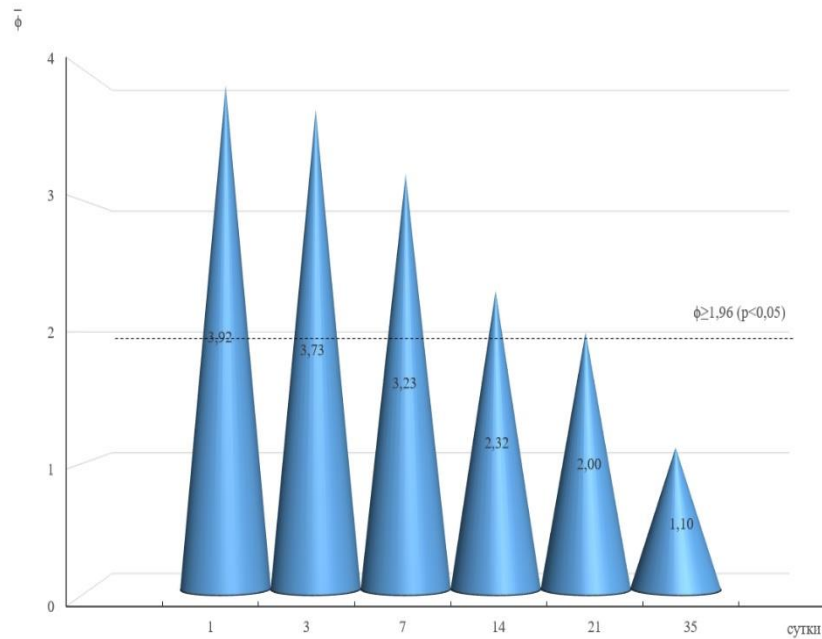


Рис. 3.19 Комплексне оцінювання ступеня відхилення норми значень показників функції печінки в експериментальних тварин

Непрямо можна здійснити оцінювання за допомогою обчислення середньоарифметичних величин значень  $\phi$  — критерію всіх показників (рис 3.7).

З рисунка 3.19 видно, що з наростанням тривалості експерименту відзначається зменшення ступеня порушення функції печінки загалом. Особливо стрімко це відбувається в термін від 14 до 35 доби експерименту. Останнє, ймовірно, пов'язано з розвитком процесів реканалізації, які з наростання термінів спостереження охоплюють дедалі більше тварин. Підтвердженням цього можуть бути дані рисунку 3.8, з якого випливає, що найвищі порушення функції печінки відзначаються на 1 і 3 добу експерименту й поєднуються з повним холестазом. У міру зменшення порушень функції печінки відзначається збільшення частки тварин із реканалізацією, максимум якої (100 %) досягає 35 добу експерименту. З іншого боку, на поліпшення функції печінки впливає як сам процес реканалізації, а і його тривалість, оскільки він починає формуватися вже на 7 добу експерименту.

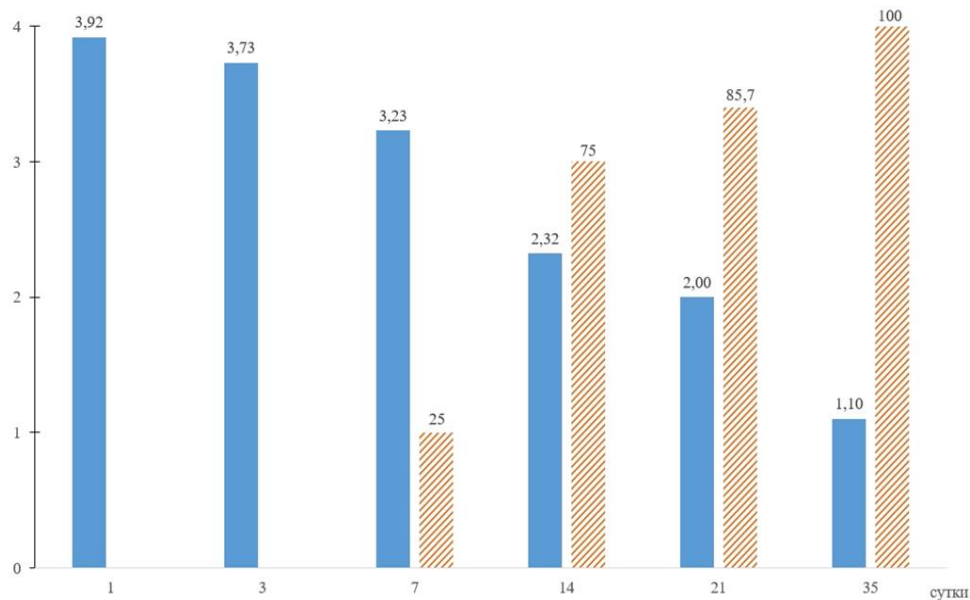



Рис. 3.20. Взаємозв'язок порушення функції печінки та частки тварин із явищами реканалізації (оцінювання ступеня відхилень показників функції печінки ( $\bar{\varphi}$ -критерій);  — частка тварин із реканалізацією (%))

Однак, попри покращення функції печінки у тварин із частково прохідністю жовчних шляхів на тлі реканалізації холехода, навіть на 35 добу експерименту виявлено вірогідне порушення пігментної (загальний білірубін) та білково-синтетичної (рівень альбуміну) функції печінки. Одним із патогенетичних механізмів порушень ймовірно є розвиток холангіту у тварин із реканалізацією холедоха. Ознаки холангіту не виявлено в жодному разі у тварин із повною обструкцією холедоха. Аналіз цього процесу у тварин із частковими жовчними шляхами (рис. 3.21) показав, що частота холангіту прямо корелює з частотою та тривалістю реканалізації холедоха. За таких умов, як впливає з рисунка 3.9, максимальна частка тварин із холангітом (20 %) виявлена на 35 добу експерименту.



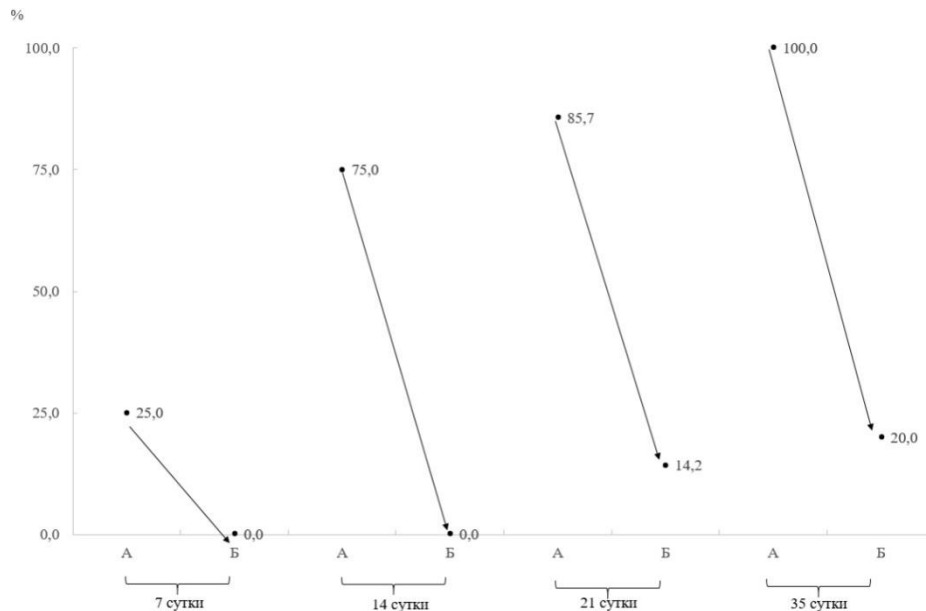


Рис. 3.21 Залежність між частотою та тривалістю реканалізації холедоха та часткою холангіту у тварин із частковими жовчними шляхами: А — частка тварин із реканалізацією; Б — частка тварин із холангітом

Можна припустити, що побічним явищем часткової реканалізації холедоха є холангіт, який негативно впливає на функцію печінки експериментальних тварин.

Отже, проведені дослідження встановили, що в разі частково відновленого жовчотоку в експериментів продовж 35 діб не завжди відбувається повна нормалізація функції печінки, а на цьому тлі розвиваються явища холангіту. З цього випливає необхідність повного усунення будь-якого ступеня обструкції холедоха.

*Результати досліджень поданого розділу опубліковані в наукових публікаціях:*

1. Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, **Зульфигаров ИГ**. Morphological signs of the hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. Світ медицини та біології. 2019; 1(67); 162-6. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-162 (Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної

*проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку)*

2. Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, **Зульфигаров ИГ**. Влияние частичной обструкции общего желчного протока без гипербилирубинемии на печень. Клінічна хірургія. 2019; 86(8): 67-1. doi: 10.26779/2522-1396.2019.08.67 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

3. Mamontov I, Ivahno I, Tamm T, Panasenko V, **Zulfigarov I**. Morphometric parametrs of hepatocytes in experimental complete extrahepatic bile duct obstruction. ScienceRise: Medical Science. 2020; 1(34): 51-56. doi: 10.15587/2519-4798.2020.193845 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

4. Тамм ТИ, **Зульфигаров ИГ**, Мамонтов ИН, Крамаренко КА, Захарчук АП, Решетняк ОМ, Устинов АТ. Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желчетеке. Хирургия Восточная Европа. 2021; 10(4): 452-459. doi: 10.34883/PE.2021.10.4.013 *(Здобувачем зібрано матеріал, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено та подано статтю до друку)*

5. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, **Зульфугаров ІГ**, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб експериментального моделювання частково відновленого жовчовідтоку. Патент України на корисну модель № 135752UA від 25.02.2019.

## РОЗДІЛ 4

### МОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ МЕХАНІЧНОЇ ТА ПАРЕНХІМАТОЗНОЇ ЖОВТЯНИЦІ ЗА ДАНИМИ УЗД

З погляду на порушення повноцінної функції та структури гепатоцитів багато авторів розглядають МЖ як гостру непрохідність жовчних шляхів. Проведеними нами експериментальними дослідженнями підтверджено, що вже через 24 години холестазу відбувається часткова деструкція гепатоцитів, яка посилюється згодом, якщо не відновлено пасаж жовчі. Також в експерименті встановлено, що при відновленому жовчотоку, але не усуненні причини обструкції, у стінці холедоха розвивається флегмонозне запалення, що спричиняє холангіт. Причому, чим триваліший процес відновлення жовчотоку, тим більший ступінь ймовірності виникнення холангіту. Це диктує необхідність швидкого відновлення жовчотоку у хворих із МЖ. У разі наявності в пацієнта паренхіматозної жовтяниці необхідно визначити її причину та перевести хворих на лікування в профільні стаціонари.

За останні 5 років до клініки в ургентному порядку з болями в животі та синдромом жовтяниці надійшли 114 хворих. Після біохімічного дослідження крові, де у всіх пацієнтів виявлено гіпербілірубінемію від 62 мкмоль/л до 130 мкмоль/л ( $98 \pm 2,6$ ), їм було виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, під час якого встановлено, що причиною больового синдрому в 42 (36,8 %) хворих були ознаки гострого холециститу та патології позапечінкових жовчних ходів. У 52 (50,2 %) пацієнтів причиною вираженого болю в животі був гострий панкреатит із наявністю жовтяниці, підтвердженої клінічно та даними біохімічного дослідження. У 20 (17 %) пацієнтів із болями в животі та жовтяницею під час УЗД були виявлені зміни з боку ехогенності печінки та стану ЖМ в порівнянні з нормою. У цих хворих позапечінкові жовчні ходи були розширені, і підшлункова залоза була змінена. Зміни, виявлені в жовчному міхурі, були неоднотипними за структурою стінки ЖМ та його

об'єму. Одночасно у хворих досліджували клінічний аналіз крові, визначали рівень білірубіну та його фракцій, рівень АЛТ, АСТ і ЛФ, а також виконували фіброгастродуаденоскопію (ФГДС) за показаннями.

У клінічному аналізі крові кількість лейкоцитів у хворих із синдромом жовтяниці була варіабельною і становила від  $10 \times 10^9/\text{л}$  до  $14 \times 10^9/\text{л}$ . Більш виражений лейкоцитоз  $(12,8 \pm 0,4) \times 10^9/\text{л}$  був у групі пацієнтів з ГП і синдромом жовтяниці. У 32 (28 %) хворих відзначали згущення крові, що підтверджено рівнем гемоглобіну  $(144 \pm 1,6 \text{ ммоль/л})$  та гематокриту  $(50 \pm 0,9 \%)$ , а у 12 (11 %) виявлено гіпохромну анемію. Певну діагностичну цінність у підтвердженні інтоксикації у хворих із жовтяницею мав лейкоцитарний індекс інтоксикації, який був підвищений у 111 (98 %) хворих та становив  $(6,8 \pm 0,3) \times 10^9/\text{л}$ . Проте діагностична цінність клінічного аналізу крові була незначною, оскільки показники гемограми вказували на наявність у хворих запального процесу та його ступеня, але їх не можна вважати критерієм визначення причини та характеру жовтяниці.

Більш інформативними у виявленні жовтяниці, особливо тих форм, які клінічно не виявляються, були біохімічні методи дослідження, а саме визначення рівня білірубіну.

Гіпербілірубінемія до рівня  $98,3 \pm 2,6 \text{ мкмоль/л}$  виявлена у 114 (100 %) хворих, які надійшли в ургентному порядку з болями в животі. Однак тільки в 89 (78 %) підвищення білірубіну виявлялося жовтяничним фарбуванням склер і шкіри, а у 25 (22 %) пацієнтів не було зовнішніх проявів жовтяниці. Водночас рівень білірубінемії становив  $52 \pm 0,9 \text{ мкмоль/л}$ . Це свідчить про те, що за клінічними ознаками в п'ятій частині хворих на жовтяницю визначити її було неможливо, а необхідно досліджувати сироватку крові.

Набагато складніше було ідентифікувати характер жовтяниці на підставі одержаних фракцій білірубіну. Підвищення кон'югованої фракції білірубіну до  $51,2 \pm 3,2 \text{ мкмоль/л}$  було в 60 (52,9 %) пацієнтів, а в 54 (47,1 %) рівень кон'югованого та некон'югованого білірубіну в крові не мав вірогідної різниці ( $p > 0,05$ ). У цих випадках визначити в пацієнтів механічну або паренхіматозну жовтяницю в ургентній ситуації практично неможливо.

Більш інформативним у диференційній діагностиці механічної та паренхіматозної жовтяниці стало дослідження ЛФ, яка була підвищена в 88 (77,5 %) хворих із наявністю механічної, та у 26 (22,5 %) пацієнтів із супутньою паренхіматозною жовтяницею. Середні значення ЛФ склали  $166,8 \pm 5,2$  од./л у хворих зі МЖ, і  $80,8 \pm 2,2$  од./л — у пацієнтів із паренхіматозною жовтяницею ( $p < 0,05$ ). Чутливість методу становила 65 %, специфічність — 22 %.

Зі 114 хворих із синдромом жовтяниці та болями в животі в 91 (80 %) у сироватці крові були підвищені трансамінази (АЛТ та АСТ). У хворих із явищами МЖ рівень АЛТ становив  $58,6 \pm 0,1$  од./л. Рівень АЛТ та АСТ у хворих із явищами паренхіматозної жовтяниці склав  $82,3 \pm 1,1$  та  $48,2 \pm 0,8$  од./л, відповідно (табл. 4.1).

Аналіз біохімічних показників показав, що за рівнем загального білірубину та його фракцій у хворих на механічну та паренхіматозну жовтяницю вірогідної різниці не виявлено ( $p > 0,05$ ). Але вірогідно частіше ( $p < 0,05$ ) у бік підвищення траплялися показники трансаміназ у хворих на паренхіматозну жовтяницю. Підвищення ЛФ вірогідно частіше ( $p < 0,05$ ) було у хворих із МЖ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Частота виявлення відхилень біохімічних показників у хворих на паренхіматозну та механічну жовтяницю

Показники	Механічна жовтяниця	Паренхіматозна жовтяниця	p
Загальний білірубін мкмоль/л	$86,3 \pm 3,2$	$80,4 \pm 5,1$	$>0,05$
Кон'югований білірубін мкмоль/л	$50,93 \pm 2,55$	$42,3 \pm 3,03$	$>0,05$
Некон'югований білірубін мкмоль/л	$38,9 \pm 0,87$	$46,0 \pm 2,0$	$<0,05$
Протромбіновий індекс, %	$74,6 \pm 0,6$	$66,2 \pm 0,6$	$<0,05$
АСТ, АЛТ од./л	$58 \pm 0,1$	$82,3 \pm 0,3$	$<0,05$
Лужна фосфатаза од./л	$260,2 \pm 22,1$	$140,9 \pm 7,2$	$<0,05$

Аналіз результатів лабораторних досліджень показав, що цінність досліджуваних показників у визначенні характеру жовтяниці в ургентної

ситуації невелика. Але саме в цей період доведена механічна або паренхіматозна жовтяниця дають змогу обрати профіль стаціонару та адекватний обсяг лікування цієї тяжкої групи хворих.

Показники АЛТ та АСТ є ознакою порушення функції клітини печінки та були підвищені в пацієнтів з обома видами жовтяниць. Більш високу інформативністю, як показник холестазу, має ЛФ, чутливість якої склала 90 %, а специфічність — 71 %. Але якщо зважити на той факт, що холестаз трапляється при окремих видах паренхіматозної жовтяниці, то діагностична цінність цього показника в диференційній діагностиці жовтяниці така ж невелика.

Отже, в ургентній ситуації клініцисти зазнають певних труднощів у процесі своєчасного визначення характеру супутньої жовтяниці у хворих із болями в животі. Це, зі свого боку, спричиняє утруднення у виборі тактики та обсягу лікувальних заходів у цієї тяжкої групи хворих.

Необхідність виконання адекватної терапії, від своєчасності якої багато в чому залежать результати лікування хворих на синдром жовтяниці різного походження, диктує потребу використання в ургентній ситуації, простих, але досить інформативних, доступних і бажано неінвазивних методів діагностики.

Усім хворим із болями в животі та жовтяницею в процесі госпіталізації проводили УЗД органів черевної порожнини. Під час дослідження звертали увагу на стан паренхіми печінки та її судинного малюнка, позапечінкових жовчних шляхів та підшлункової залози.

Результати УЗД показали, що у всіх 114 (100 %) хворих печінка перевищувала нормальні розміри. Однак не у всіх хворих була однакова її ехогенність, стан внутрішньопечінкових судин та жовчних проток, а також структура стінок ЖМ.

Ознаки МЖ, які добре відомі у вигляді розширення внутрішньопечінкових жовчних проток і гепатикохоledoха, були виявлені в 52 (45,6 %) хворих на гострий холецистит, і 42 (36,8 %) хворих на гострий панкреатит.

У 20 (17,5 %) хворих із болями в животі та жовтяницею внутрішньопечінкові та позапечінкові жовчні ходи були не розширені, але інтенсивне підвищення ехогенності печінки, гілки ворітної вени простежувалися

тільки у воротах печінки, а печінкові вени візуалізувалися на виході їх із печінки (рис. 4.1).

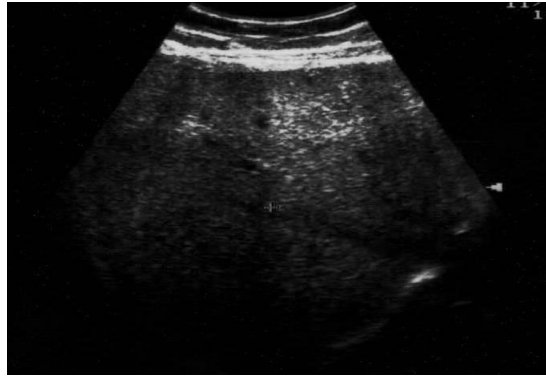


Рис. 4.1 Збільшена печінка при гострому гепатиті

Ехоструктура ЖМ за такої печінки була також різна і відрізнялася від норми. У нормі об'єм ЖМ становив  $25 \pm 5,4 \text{ см}^3$ , а стінки його були трохи більше, ніж 1 мм (рис. 4.2).

З 20 хворих із нерозширеними ПЖП, в 12 хворих об'єм ЖМ був незмінний, а в 8 пацієнтів зменшений і в середньому становив  $14 \pm 1,3 \text{ см}^3$ . Але у всіх хворих на ехограмах товщина стінки ЖМ була більшою за норму і становила від 4,0 до 9,9 мм, у середньому  $5,1 \pm 0,9 \text{ мм}$  (рис. 4.3).



Рис. 4.2 УЗД семіотика незміненого ЖМ



Рис. 4.3 УЗД семіотика ЖМ при паренхіматозній жовтяниці: 1 — товщина стінки ЖМ; 2 — об'єм ЖМ

Різною була і структура стінки міхура. В одних випадках вона була широкою та яскраво білою з чіткими контурами, а в інших чіткість контуру стінки міхура була лише зовні. Зміна товщини та ехогенності стінки ЖМ у літературі прийнято розцінювати як ознаку ГХ.

У 20 хворих із болями в животі та жовтяницею на ехограмах був не розширений гепатикохоledох, а під час ЕРХПГВДС був не змінений, але надходження жовчі до дванадцятипалої кишки не виявлено в 13 (65 %) пацієнтів, а в 7 (35 %) жовч надходила мізерними порціями. Порушення пасажу жовчі в дванадцятипалій кишці було розцінено як наслідок перешкоди в холедосі, а жовтяниця інтерпретована як механічна. Усім хворим була виконана ЕРХПГ, під час якої не було виявлено розширення гепатикохоledоху, а в його просвіті не виявлено конкрементів.

Відсутність ознак МЖ за даними ЕРХПГ стала підставою для виконання комп'ютерної томографії та імунологічних досліджень на вірусні гепатити. Результати дослідження показали, що причиною гострого гепатиту в 11 випадках був гострий вірусний гепатит А та гепатит В, а в 9 випадках виявлено цироз печінки на різних стадіях формування з явищами гепатоцелюлярної недостатності.

Після виконання ЕРХПГ на тлі активного гепатиту в 1 (5 %) хворого виникла прогресуюча печінкова недостатність, від якої пацієнт помер. На автопсії померлого були ознаки хронічного безкам'яного холециститу (рис. 4.4).

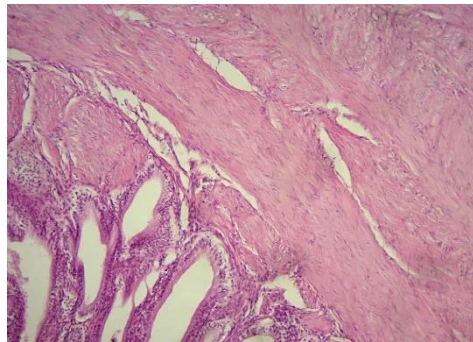


Рис. 4.4 Хронічний холецистит: потовщення стінки ЖМ унаслідок гіперплазії та фіброзу м'язового шару

Водночас у біоптатах печінки під час гістологічного дослідження виявлено ознаки гострого активного гепатиту з ураженням гепатоцитів та лімфоцитарної інфільтрації портальної зони (рис. 4.4 та рис. 4.6)



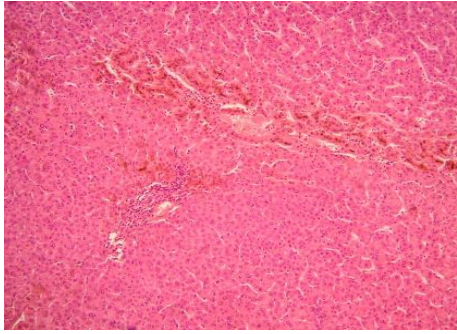


Рис. 4.5 Гепатоцити центральних відділів печінкових часточок із відкладенням бурого пігменту зі слабким фіброзом. Заб. Г + Е, зб.  $\times$  400

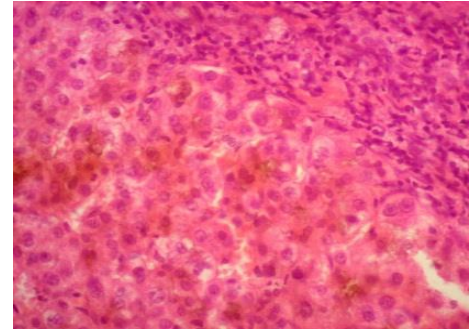


Рис. 4.6 Густа запальна лімфоцитарна інфільтрація портальної зони. Заб. Г + Е, зб.  $\times$  100

Ще в однієї хворої під час ендоскопічної папілосфінктеротомії на висоті жовтяниці виникла кровотеча з папілотомної рани, яку не вдалося зупинити ендоскопічно. Їй в екстреному порядку виконано лапаротомію, дуоденотомію та гемостаз через прошивання ділянки кровотечі з рани ВДС. Під час операції було взято крайову біопсію печінки. При гістологічному дослідженні встановлено, що причиною жовтяниці став хронічний гепатит у стадії загострення. Морфологічні ознаки активного хронічного гепатиту подані на рис. 4.7 та рис. 4.8.

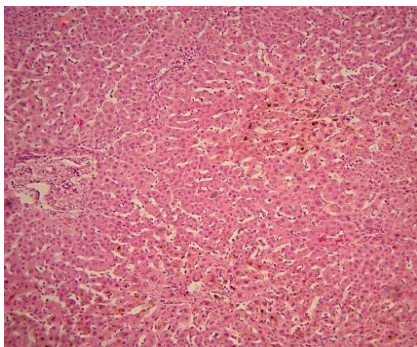


Рис. 4.7 Розширення портального тракту з імуноклітинною інфільтрацією та фіброзуванням. У гепатоцитах — бурий пігмент. Заб. Г + Е, зб.  $\times$  100

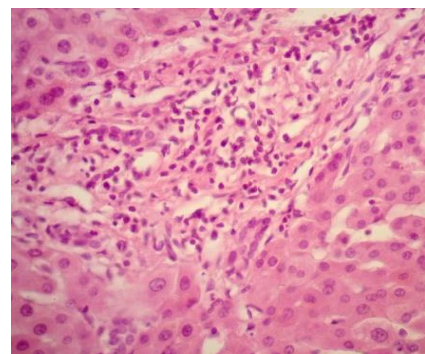


Рис. 4.8 Портальний тракт із клітинною лімфоцитарною та нейтрофільною інфільтрацією, сходинокві некрози гепатоцитів. Заб. Г + Е, зб.  $\times$  400

У 9 хворих із болями в животі та з рівнем білірубіну  $66 \pm 2,7$  мкмоль/л, з яких пряма фракція склала  $30 \pm 1,0$  мкмоль/л, а непряма —  $36 \pm 1,4$  мкмоль/л, на ехограмах виявлено жовчний міхур об'ємом  $32 \text{ см}^3$  із потовщеною до 10 мм стінкою. За даними літератури, з огляду на товщину стінки, це можна було трактувати як гострий гангренозний холецистит (рис. 4.9).



Рис. 4.9 Хвора Н. Стінка ЖМ = 9,3 мм

Під час дослідження ВДС, який був не змінений, виявлено мізерне надходження жовчі в просвіт дванадцятипалої кишки. Цей момент було розцінено як ознаку порушення прохідності холедоха. Виконано папілотомію та ЕРХПГ (рис. 4.10), під час якої з боку ПЖП патології не було виявлено.



Рис. 4.10 Хвора Н. Дані ЕРХПГ: холедох не розширений, контраст надходить до дванадцятипалої кишки

У процесі дослідження у 2 хворих розвився ГП, який ускладнився формуванням накопичення рідини в черевній порожнині. Здійснено лапароскопічну санацію черевної порожнини, під час якої виявлено ознаки цирозу печінки у вигляді горбистої печінки темно-вишневого кольору із заокругленим краєм. Жовчний міхур був не напружений із блискучою серозною

оболонкою. Водночас звертали увагу розширені вени сальника та збільшена селезінка.

Черевна порожнина санована, за таких умов евакуйовано  $\approx 1200$  л рідини солом'яного кольору. Під час санації здійснено забір біоптату печінки апаратом Ansell.

У процесі гістологічного дослідження встановлено, що зміни гістоструктури печінки відповідали портальному цирозу зі значним заміщенням її паренхіми сполучнотканинним компонентом (рис. 4.11 та рис. 4.12).

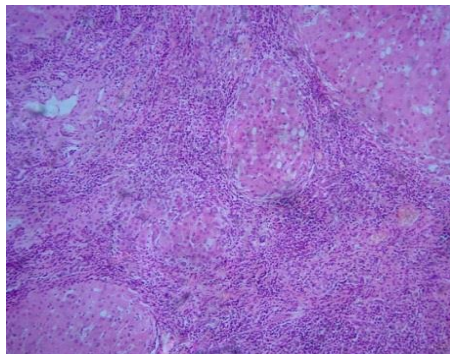


Рис. 4.11 Дифузний фіброз із наявністю частково збережених часточок. Заб. Г + Е, зб.  $\times 400$

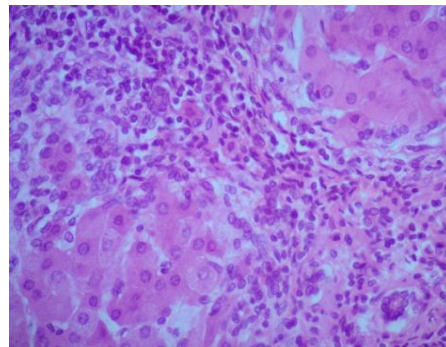


Рис. 4.12 Зона фіброзу з лімфоцитарною інфільтрацією та проліферацією жовчних проток, некрозом гепатоцитів. Заб. Г + Е, зб.  $\times 400$

Наявність значної кількості сполучної тканини в структурі печінки, а також огляд ЖМ під час операції дають підставу припустити, що в стінці ЖМ також переважають сполучнотканинні структури. Саме з ними пов'язане ехопозитивне на ехограмах зображення потовщеної стінки ЖМ із чіткими рівними контурами, беручи до уваги фізичні властивості ультразвуку. Для підтвердження гіпотези проведено вивчення структури стінки ЖМ у хворих із цирозом і фіброзом печінки в порівнянні з нормою.

#### 4.1 Гістроструктура стінки жовчного міхура при фіброзі та цирозі печінки

Проведені дослідження стінок 33 ЖМ за допомогою морфометрії встановили їхню товщину, яка в середньому становила  $3,67 \pm 0,2$  мм і коливалася від 2,3 до 8,2 мм.

Треба наголосити, що з групи дослідження були виключені всі випадки гострого та хронічного холециститу в стадії загострення, при яких можливе оперативне втручання могло стати причиною потовщення стінки ЖМ.

Як видно з таблиці 4.2, товщина стінки ЖМ при цирозі становила  $4,4 \pm 0,3$  мм і була більшою в порівнянні зі стінкою ЖМ при фіброзі печінки I–III стадії ( $p < 0,03$ ) і стінки ЖМ без патології печінки ( $p < 0,01$ ). Дослідження показали, що критичним значенням товщини ЖМ, характерним для цирозу, слід вважати стінку 4 мм і більше. Зважаючи на кількість спостережень пацієнтів із ЖМ, товщина стінки якого  $\geq 4$  мм і  $< 4$  мм, отримано статистично значущу різницю між I та II групами ( $\chi^2 = 5,1$ ,  $p < 0,03$ ), а також між I та III групами дослідження ( $\chi^2 = 6,8$ ,  $p = 0,01$ ) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Порівняльна товщина стінки жовчного міхура груп дослідження

Товщина стінки ЖМ	I група (цироз) n = 10	II група (фіброз) n = 7	III група (норма) n = 16
Середня, мм	4,57±0,3	3,21±0,3*	3,19±0,2*
≥ 4 мм	7 (70 %)	1 (14,3 %)	
< 4 мм	3 (30%)	6 (85,7%)	16 (100%)

Примітка: \* — різниця з I групою дослідження вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Отже, для цирозу печінки характерно потовщення стінки ЖМ понад 4 мм. Зі свого боку, виявлена різниця показників товщини стінки ЖМ між фіброзом та нормою дослідження вказує на той факт, що фіброз печінки I–III стадії (без формування цирозу) не сприяє значному потовщенню стінки ЖМ.

У I групі найбільше потовщення стінки ЖМ було у хворих на цироз печінки на тлі як хронічного вірусного гепатиту, так і жирового стеатогепатиту вірусної етіології. Так товщина стінки ЖП  $\geq 4$  мм у разі цирозу печінки

становила 80 % (4/5), на тлі хронічного вірусного гепатиту — 66,7 % (2/3), на тлі невстановленої причини — 50 % (1/2).

При дослідженні структури стінки ЖМ виявлений широкий спектр патоморфологічних змін із боку її шарів у вигляді атрофії та сплюснення слизової оболонки або її гіперплазії. З боку м'язового шару виявлено заміщення фіброзною тканиною різного ступеня вираженості м'язів. Гіперплазія слизового шару виявлялася збільшенням висоти слизового шару, формуванням поліпоподібних структур, глибоких занурювальних ходів у стінці ЖМ (рис. 4.13). У деяких випадках спостерігалася осередкова кишкова або пілорична метаплазія епітелію.

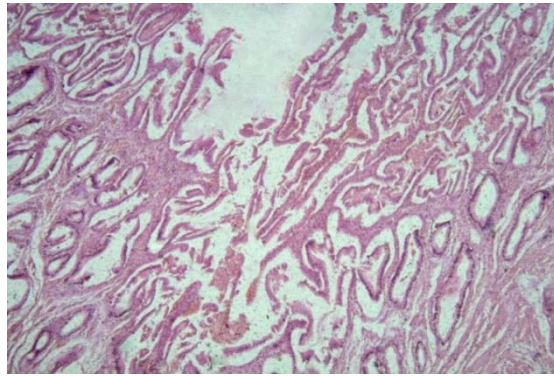


Рис. 4.13 Гіперплазія слизової оболонки ЖМ. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

Ознакою гіпо-атрофії слизового шару були зниження його висоти, сплюснення. У поодиноких випадках відзначалися атрофічні процеси з боку слизової оболонки різної вираженості від слабого згладжування складок слизового шару до повного зникнення епітелію на внутрішній поверхні ЖМ (рис. 4.14 і рис. 4.15).



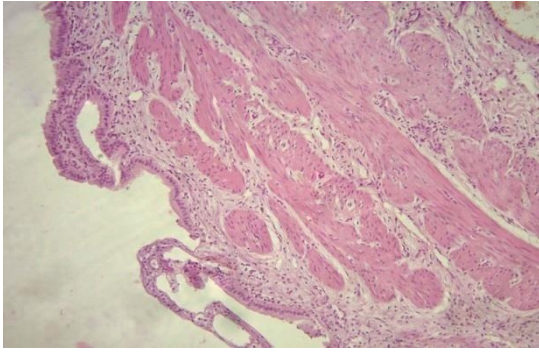


Рис. 4.14 Атрофія слизового шару ЖМ зі слабким фіброзом стінки

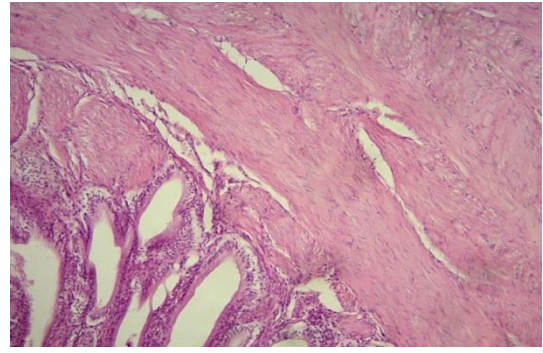


Рис. 4.15 Гіперплазія м'язового шару стінки ЖМ

Потовщення стінки ЖМ відбувалося зазвичай унаслідок гіперплазії м'язового шару у вигляді потовщення м'язових волокон, що супроводжувалося появою осередкового фіброзу.

Запальний інфільтрат у стінці ЖМ виявлявся імунокомпетентними клітинами мононуклеарної морфології з переважанням лімфоцитів.

Запальна інфільтрація була розподілена за трьома ступенями. Слабкий ступінь відзначався осередковими лімфоцитарно-гістіоцитарними інфільтратами в слизовому шарі та можливою наявністю поодиноких клітин поза слизовою оболонкою. Помірна інфільтрація характеризувалася більш вираженою, іноді осередково-дифузною наявністю імунокомпетентних клітин у слизовому шарі та нечисленною інфільтрацією інших шарів. Вираженим ступенем вважалася густіша замісна інфільтрація шарів стінки ЖМ.

Ще однією морфологічною характеристикою була повнокровність судин, що виявлялося наявністю переповнених кров'ю судин різного калібру, зокрема, мікроциркуляторного русла (рис. 4.16 і рис. 4.17).

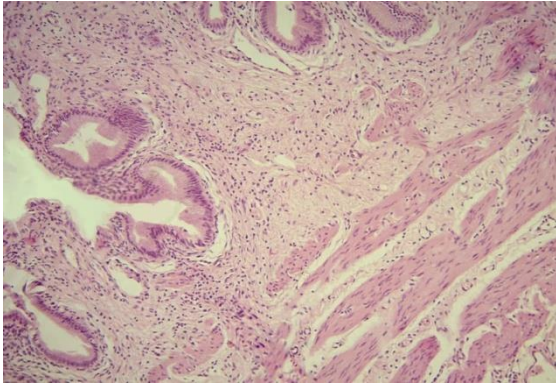


Рис. 4.16 Осередкова лімфоцитарно-гістіоцитарна інфільтрація слизового шару та повнокровність судин мікроциркуляторного капілярного типу в стінці ЖМ

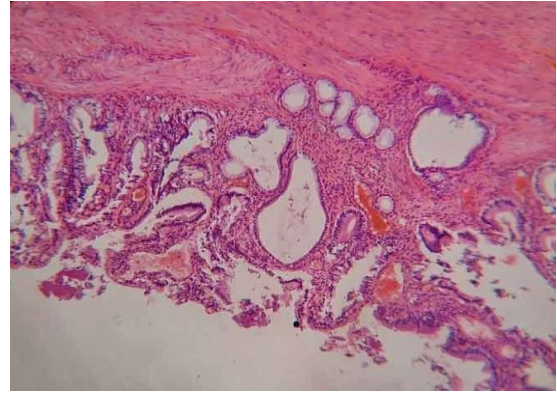


Рис. 4.17 Фіброз слизового та м'язового шарів із частковим заміщенням передіснуючих тканин. Заб. Г + Е, зб.  $\times 100$

Фіброз стінки ЖМ відзначався відкладенням колагенових волокон, появою фібробластів, які продукують екстрацелюлярний матрикс та інші морфологічні особливості, що залежать від ступеня фіброзу. Так, при слабкому ступені визначалося потовщення стінки ЖМ унаслідок відкладення колагенових волокон у слизовому та підслизовому шарах, що мало осередковий характер без заміщення передіснуючих тканинних структур. При помірному ступені фіброзування поширювалося на м'язовий шар стінки та мало дифузний характер (рис 4.5). У разі вираженого ступеня фіброз мав замісний характер, часто з вторинними дистрофічними змінами та гіалінозом стінки (рис. 4.17).

У таблиці 4.3 подано частоту деяких зазначених патоморфологічних ознак, які трапилися в стінках ЖМ у групах дослідження.

Як видно з таблиці, явища атрофії слизової ЖМ переважали над гіперпластичними змінами і траплялися в усіх випадках дослідження без характерних для деяких груп особливостей. У певних препаратах поряд із гіперпластичними змінами слизового шару спостерігалися ксантомоклітинні інфільтрати з формуванням люмінальних поліпів у 10 % у I групі та в 6,2 % — у III групі. ( $p > 0,05$ ). Гіперплазія м'язового шару зустрічалася у 21,2 % спостережень, водночас не виявлено вірогідної залежності цієї ознаки та її

приналежності до груп дослідження ( $p > 0,05$ ). Гіперплазія м'язового шару часто супроводжувалася появою, так званих, синусів Рокитянського – Ашоффа, що є занурювальним зростанням залізистих структур у м'язовий шар. В I групі наявність синусів Рокитянського – Ашоффа спостерігалася у 20 % (2/10), в II групі — в 14,2 % (1/7), в III групі — в 18,7 % (3/16).

Виражений запальний інфільтрат стінки ЖМ у 75,7 % (25/33) був мізерним, осередковим і локалізувався в слизовому шарі у вигляді поодиноких лімфоцитарно-гістіоцитарних клітин. Відсутність запального процесу була 9,1 % (3/33). Помірний запальний інфільтрат спостерігався у 12,1 % (4/33) та був відзначений дещо частіше в III групі дослідження. Не виявлено статистично значущої залежності між рівнем запальної інфільтрації та належністю ЖМ до певної групи дослідження ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.3

Мікроскопічні зміни стінки ЖМ у групах дослідження

Ознаки	Цироз I група, n = 10	Фіброз II група, n = 7	N, III група, n = 16	Вірогідність
Гіперплазія слизового шару	1 (10 %)	1 (14,2 %)	3 (18,7 %)	$p > 0,05$
Гіпо-, атрофія слизового шару	5 (50 %)	2 (28,6 %)	6 (37,5 %)	$p > 0,05$
Гіперплазія м'язового шару	1 (10 %)	2 (28,6 %)	4 (25,0 %)	$p > 0,05$
Запальна інфільтрація: – відсутня, мізерна, осередкова;	0	2 (28,5 %)	2 (12,5 %)	$p > 0,05$
– помірна, осередково-дифузна;	9 (90 %)	5 (71,4 %)	11 (68,8 %)	
– виражена, дифузна	1 (10 %)	0	3 (18,7 %)	
Повнокровність судин	8 (80 %)	2 (28,6 %)	4 (25 %)	$p < 0,03$
Фіброз: – відсутність;	0	1 (14,2 %)	2 (12,5 %)	$p < 0,05$
– слабкий, осередковий;	3 (30,0 %)	4 (57,2 %)	10 (62,5 %)	
– помірний;				



– виражений	6 (60,0 %) 1 (10,0 %)	2 (28,6 %) 0	4 (25,0 %) 0	
Гіаліноз стінки	4 (40,0 %)	0	2 (12,5 %)	p > 0,05

У стінці ЖМ при цирозі печінки відзначалася виражена та помірна повнокровність судин, у певних випадках осередкове геморагічне просочування тканин. При цілеспрямованому порівнянні I, II та III груп дослідження доведено, що для ЖМ із цирозом печінки характерна повнокровність судин його стінки ( $p < 0,03$ ) (табл. 4.3 та табл. 4.4).

Як зазначалося, стінка ЖМ при цирозі печінки була більш потовщена, ніж у випадках із фіброзом печінки I–III ступенів або в нормі. Дослідження показало, що єдиним значним мікроскопічним субстратом потовщення стінки був фіброз і гіаліноз. При розподілі ЖМ на неявний фіброз і слабкий осередковий фіброз — з одного боку, і з помірний або виражений фіброз — з іншого, виявлено, що ЖМ I групи відзначався помірним і вираженим фіброзом ( $\chi^2 = 5,6$ ,  $p < 0,03$ ). Так виражений та помірний фіброз ЖМ в I групі становив 70 % (7/10), в II та III групах — лише 26,1 % (6/23).

Усі випадки потовщення стінки ЖМ понад 4 мм супроводжувалися помірним та вираженим фіброзом. Виявлено сильну пряму кореляційну залежність між товщиною стінки ЖМ і ступенем її фіброзу ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,0001$ ). Відповідно, потовщення стінки ЖМ понад 4 мм асоціювалося з помірним і вираженим фіброзом ( $\chi^2 = 25,3$ ,  $p < 0,0001$ ), а товщина стінки менше ніж 3 мм — з відсутністю фіброзу ( $\chi^2$  з поправкою Йейтца = 7,6,  $p < 0,01$ ).

У деяких спостереженнях зона фіброзу втрачала фібрилярну структуру, ущільнення ставало більшим, кількість фібробластів та фіброцитів, які синтезують колагенові волокна, знизилася, та з'явилися ділянки гіалінозу, які є вторинними дистрофічними змінами сполучної тканини (рис. 4.18).

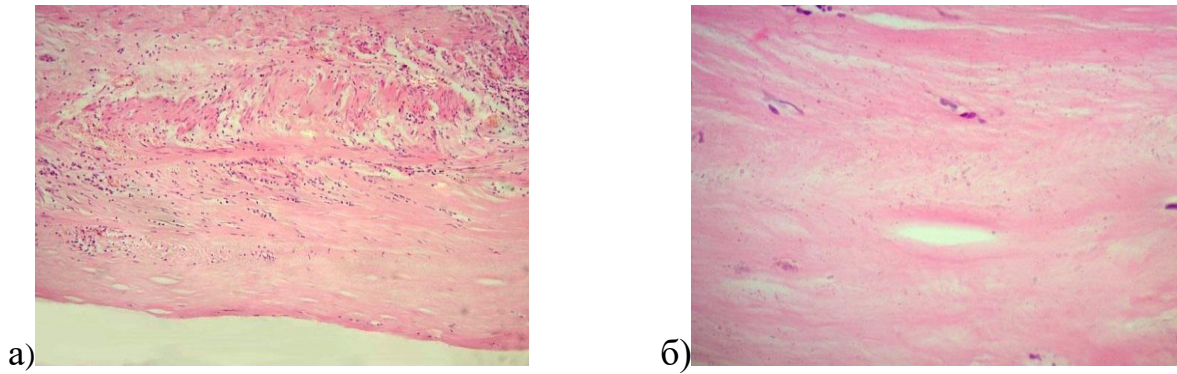


Рис. 4.18 Стінка ЖМ при цирозі печінки: а) виражений фіброз стінки з ділянкою гіалінозу; б) зона гіалінозу. Заб. Г + Е, зб.  $\times 400$

Як видно з таблиці 4.3, є вірогідний зв'язок розвитку фіброзу та гіалінозу в стінці ЖМ із цирозом печінки. У процесі зіставлення частоти наявності гіалінозу стінки ЖМ у групі з цирозом і без нього встановлено, що вірогідною ознакою цирозу печінки є гіаліноз стінки ( $\chi^2 = 4,5$ ,  $p < 0,05$ ).

Аналіз показав, що немає вірогідної залежності в групах дослідження між гіперплазією слизового або м'язового шарів стінки ЖМ та його товщиною загалом. Також простежувався слабкий зв'язок між товщиною стінки та повнокровністю судин ( $p > 0,05$ ). Повнокровність судин у разі цирозу печінки пов'язана із застоєм крові в судинах мікроциркуляції стінки ЖМ.

Отже, дослідження підтверджує, що збільшення товщини стінки досліджених ЖМ при цирозі печінки зумовлено наявністю в ній фіброзу та гіалінозу. Причому показники фіброзу та гіалінозу мають вірогідний зв'язок із товщиною стінки ЖМ ( $p < 0,001$  та  $p < 0,03$ , відповідно) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Взаємозв'язок ступеня фіброзу та гіалінозу з товщиною стінки ЖМ

Ознаки	Товщина стінки			р
	< 3 см, n = 7	3–3,9 см, n = 15	$\geq 4$ см, n = 11	
Гіперплазія слизового шару	1 (14,3 %)	2 (13,4 %)	2 (13,4 %)	
Гіперплазія м'язового шару	1 (14,3 %)	3 (20,0 %)	3 (27,2 %)	$p > 0,05$
Гіпо-, атрофія слизового шару				$p > 0,05$
Запальна інфільтрація:				$\chi^2$ 3

– відсутня; – слабка; – помірна	1 (14,2 %) 6 (84,8 %) 0	3 (20 %) 9 (60 %) 3 (20 %)	0 10 (90,9 %) 1 (9,1 %)	поправко ю Йейтца = 1,8, p > 0,05
Повнокровність судин	2 (28,6 %)	6 (40,0 %)	6 (54,5 %)	$\chi^2=1,2$ , p > 0,05
Фіброз: – відсутній; – слабкий; – помірний; – виражений	3 (42,8 %) 4 (57,2 %) 0 0	0 13 (86,6 %) 2 (13,4 %) 0	0 0 10 (90,9 %) 1 (9,1 %)	$\chi^2$ 3 поправко ю Йейтца = 25, p < 0,001
Гіаліноз стінки	0	1 (6,6 %)	5 (45,5 %)	$\chi^2=8,3$ , p < 0,03

Отримані результати свідчать про те, що товщина стінки ЖМ при цирозі печінки вірогідно більша проти стінки бульбашок при фіброзі печінки I–III ступенів (p < 0,05) та випадків гепатиту (p < 0,05).

У процесі цілеспрямованого дослідження гістоструктури стінки ЖМ встановлено, що при цирозі в ній вірогідно більше виявляється гіаліноз (p < 0,05), ніж у разі фіброзу печінки ( $\chi^2=8,3$ , p < 0,03). Гіперпластичні, гіпо- й атрофічні процеси з боку слизового та м'язового шару ЖМ не впливали на товщину стінки.

З огляду на особливості фізики ультразвукової хвилі, на ехограмах такі зміни в стінці ЖМ виявилися яскраво-білою смугою з чіткими контурами.

У літературі описаний подібний випадок із потовщенням стінки ЖМ до 15 мм [21]. Проте автори розцінили його як гострий холецистит у хворого на вірусний гепатит, оскільки спостерігали поєднання потовщення стін ЖМ і болю в підребер'ї праворуч.

Численними дослідженнями встановлено, що «хворий» із різних причин гепатоцит не в змозі в належному обсязі синтезувати та постачати у внутрішньопечінкові жовчні протоки та ЖМ жовч. Недостатнє надходження її в просвіт ЖМ призводить до його «запустіння», що сприяє «пролабуванню» слизової оболонки в просвіт міхура. Саме цей феномен збільшує на ехограмах

товщину стінки ЖМ, надаючи їй двоконтурності. Такі ехограми характерні для пацієнтів із гострим гепатитом. Нерідко їх приймають за гострий холецистит у хворих на вірусний гепатит.

У хворих із гепатоцелюлярною недостатністю на тлі цирозу печінки також є «запустіння» ЖМ, але слизова оболонка не пролабує в його просвіт, оскільки вона фіксована в стінці ЖМ унаслідок надлишкового вмісту фіброзу та гіалінозу. При гострому активному гепатиті та цирозі печінки з гепатоцелюлярною недостатністю УЗД семіотика печінкових проток буде однаковою, а УЗД семіотика ЖМ буде різною, що підтверджено даними проведеного гістологічного дослідження.

## 4.2. Етапи розвитку механічної жовтяниці

У літературі відомі УЗД ознаки МЖ, що базуються на розширенні всередині та позапечінкових жовчних шляхів. У монографії Т. І. Тамм і співав. «Синдром жовтяниці» [53] подана схема етапів розвитку МЖ. Спочатку виникає блок, що порушує фізіологічне надходження жовчі. Унаслідок цього розвивається холестаза, що спричиняє розширення жовчних шляхів над місцем перешкоди. Одночасно формується гіпербілірубінемія, що клінічно виявляється жовтяницею при вмісті білірубину в крові на рівні 50–60 мкмоль/л. Схематично це подано на рисунку 4.19.

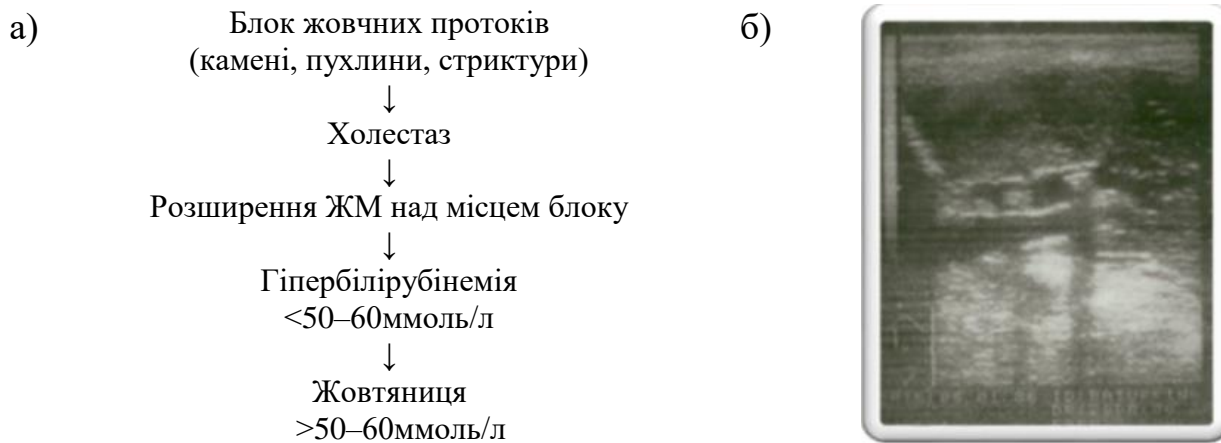


Рис. 4.19 Етапи формування механічної жовтяниці: а) етапи розвитку механічної жовтяниці; б) ехограма хворого на механічну жовтяницю при холедохолітазі

Отже, у разі МЖ завжди трапляється розширення жовчних шляхів над місцем перешкоди. Цей феномен відсутній у клінічній картині та в процесі формування паренхіматозної жовтяниці.

Відмінності в ланках формування механічної та паренхіматозної жовтяниці є підставою для створення способу диференційної діагностики цих двох видів жовтяниці за даними УЗД [61].

Ультразвукові ознаки ЖМ при паренхіматозній жовтяниці, спричиненій гострим гепатитом та цирозом печінки, подана на рисунку 4.20.

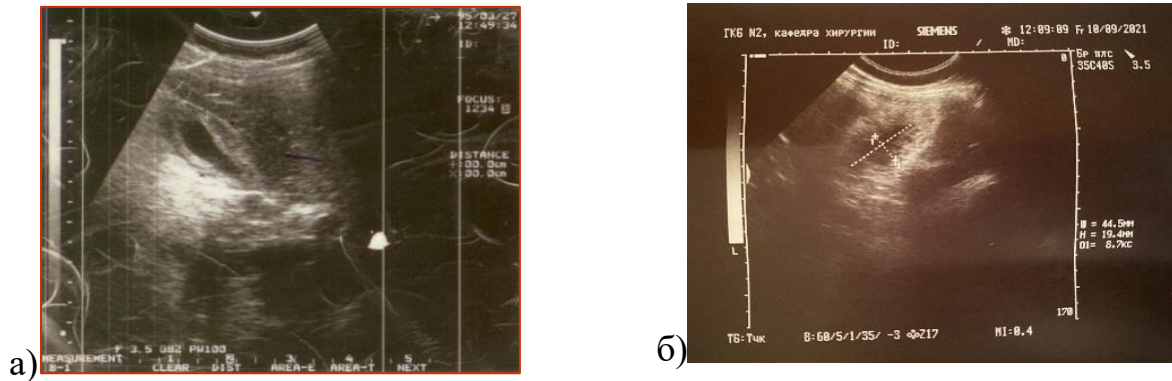


Рис. 4.20 Ехограма ЖМ при різних видах паренхіматозної жовтяниці: а) паренхіматозна жовтяниця (гострий гепатит); б) паренхіматозна жовтяниця (цироз печінки)

Ультразвукова семіотика ЖМ при гострому гепатиті та цирозі печінки базується на даних морфологічного дослідження. Поєднання змін із боку печінки, позапечінкових жовчних шляхів та ЖМ у хворих із болями в животі та жовтяницею стало основою диференційної діагностики жовтяниці за даними УЗД.

Спільним для всіх видів жовтяниць є збільшення печінки. Однак при МЖ завжди є розширення жовчних шляхів вище місця перешкоди. У разі паренхіматозної жовтяниці, спричиненої гострим гепатитом, позапечінкові жовчні ходи не розширено, але спостерігається симптом «запустіння жовчного міхура» з двоконтурною стінкою внаслідок пролабування її слизової оболонки та набряку. При жовтяниці, спричиненої цирозом печінки, стінка ЖМ на ехограмах, навпаки, широка, яскраво-біла через надлишок у ній сполучнотканинних структур у вигляді гіалінозу та фіброзу. Слизова оболонка ЖМ у випадках не пролабує в просвіт, оскільки вона міцно фіксована фіброзом. Деякі пацієнти поряд із цирозом печінки мають ЖКХ: у просвіті міхура на тлі зменшення його об'єму та наявності широких яскраво білих стінок у просвіті можуть бути камені (рис. 4.21). Проте чіткість зовнішніх контурів стінки ЖМ і відсутність пролабування слизової оболонки свідчать не про гостре, а хронічне запалення.



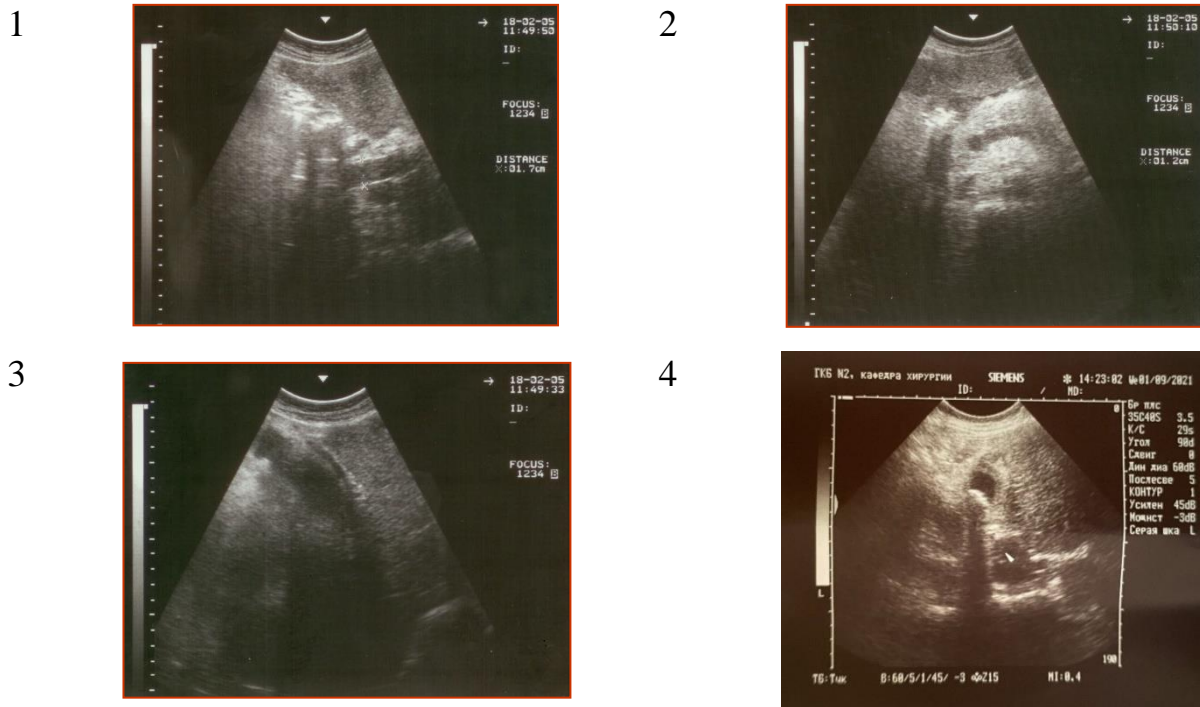


Рис. 4.21 Ехограма хворого О. Ознаки ЖКХ, хронічного холециститу на тлі цирозу печінки (1, 2, 3): 1) воротна вена — 1,7 см; 2) селезінкова вена — 1,2 см; 3) реканалізація пупкової вени; 4) камінь у ЖМ

Вірогідною ознакою МЖ, за даними УЗД, є лише розширення жовчних шляхів над місцем блоку жовчотоку (рис. 4.21). Ознаками паренхіматозної жовтяниці є відсутність розширення жовчних шляхів та наявність симптому «запустіння жовчного міхура». За таких умов характер стінок ЖМ при гострому гепатиті та цирозі печінки має свої відмінності.

МЖ треба розглядати як гостру непрохідність жовчних шляхів, тривале існування якої спричиняє незворотні морфологічні зміни в печінці. Результати експериментальних досліджень показали, що після відновлення жовчотоку може нормалізуватися функція печінки, але не її гістоструктура. МЖ вимагає від хірурга активних дій. Одночасно хворі з паренхіматозною жовтяницею потребують консервативної терапії, і будь-які хірургічні втручання можуть лише посилити тяжкість стану хворого. Тому в ургентних ситуаціях хірургу необхідно швидко та вірогідно визначити характер жовтяниці.

*Висновки до розділу 4*

У хворих із гострим болем у животі та жовтяницею в процесі диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці в ургентній хірургії необхідно використовувати дані ультразвукового дослідження печінки, жовчного міхура та позапечінкових жовчних шляхів.

Ознакою наявної та прихованої механічної жовтяниці є розширення жовчних шляхів над місцем перешкоди незалежно від рівня білірубінемії та співвідношення прямої та непрямої його фракцій [61].

Ознаками паренхіматозної жовтяниці є відсутність розширення жовчних шляхів, «обрубані» печінкові вени та характерні зміни з боку жовчного міхура у вигляді зменшення його об'єму внаслідок зменшення кількості надходження жовчі до його просвіту як при гострому гепатиті, так і при цирозі, що підтверджено результатами досліджень гістоструктури печінки. Для гострого гепатиту характерна «двоконтурність» жовчного міхура через пролабування його слизової оболонки. Цироз печінки відзначається змінами з боку жовчного міхура з потовщенням його стінки внаслідок надлишку гіалінозу та фіброзної тканини, що підтверджено даними гістологічного дослідження. На ехограмах стінка жовчного міхура при цирозі печінки представлена яскраво-білою широкою смугою з чіткими контурами.

Болі в животі з правого боку, жовтяниця і зміна в структурі жовчного міхура у вигляді «двоконтурної» стінки або її потовщення до 4–5мм і більше можна помилково трактувати як гострий холецистит. Помилка в діагнозі спричиняє визначення неправильної лікувальної тактики, яка може фатально скінчитися.

*Результати досліджень поданого розділу опубліковані в наукових публікаціях:*

1. Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, **Зульфигаров ИГ**. Morphological signs of the hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. Світ медицини та біології. 2019; 1(67); 162-6. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-162.



2. Mamontov I, Ivahno I, Tamm T, Panasenko V, *Zulfigarov I*. Morphometric parametrs of hepatocytes in experimental complete extrahepatic bile duct obstruction. ScienceRise: Medical Science. 2020; 1(34): 51-56. doi: 10.15587/2519-4798.2020.193845.

3. Тамм ТІ, *Зульфигаров ІГ*, Рябушенко ДД. Морфологічне обґрунтування диференціальної діагностики синдрому жовтяниці у хворих на гострий холецистит. Харківська хірургічна школа. 2021; 2(107): 63-66. doi: 10.37699/2308-7005.2.2021.12.

4. *Zulfigarov IG*. The state function with complete obstruction of the biliary tract and partially restored bile in the experiment. Abstracts of the XVIII International Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenteropogy 11-14 September 2019. Ваку; 2019, p. 217-218.

5. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, *Зульфугаров ІГ*, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці. Патент України на корисну модель № 134089 UA від 26.12.2018.

## РОЗДІЛ 5

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ У ПОЄДНАННІ З СИНДРОМОМ ЖОВТЯНИЦІ

Дані літератури свідчать, що в разі ГП синдром жовтяниці трапляється в 38,2 % випадків [100]. За таких умов характер жовтяниці може бути різний, як механічної природи, так і паренхіматозної, яка є наслідком гепатоцелюлярної недостатності. Оперативна або консервативна тактика лікування у хворих на синдром жовтяниці та ГП залежить насамперед від характеру жовтяниці. Уточнення її причини визначає не лише консервативну терапію, а й терміни оперативного втручання, вибір доступу та обсягу хірургічної допомоги. В ургентній ситуації хірургу необхідно прийняти термінове рішення про тактику лікування таких пацієнтів.

#### 5.1 Результати лікування хворих на механічну жовтяницю та гострий панкреатит

З 52 хворих на ГП та синдром жовтяниці механічна природа жовтяниці виявлена у 42 (80,9 %) випадках. З них у 28 (53,8 %) причиною жовтяниці був холедохолітаз; у 8 (15,5 %) хворих був ущемлений камінь ВДС, у 7 (13,5 %) — каміні в панкреатичній, а в 13 (25 %) — у супрадуоденальній частині холедоха.

У 14 (26,9 %) пацієнтів із клінічною картиною ГП, підтвердженою гіперамілаземією ( $62 \pm 3,12$  год/л) та гіпербілірубінемією ( $76 \pm 1,42$  год/л) під час УЗД виявлено збільшену головку ПЗ ( $33 \pm 0,9$  мм), а тіло та хвіст залози були не змінені. Одночасно в цих пацієнтів виявлено ознаки ГХ у вигляді збільшення об'єму ЖМ ( $136 \pm 1,3$  см<sup>3</sup>), потовщення його стінок ( $4,9 \pm 0,09$  мм) з розмитими контурами та ознаки інфільтрату в ділянці шийки ЖМ (рис. 5.1).

У 10 (19,2 %) випадках, за даними УЗД, ЖМ був не змінений, і гепатикохоледох не розширено. Водночас відзначали рівномірно підвищену ехогенність печінки, а в порівнянні з ниркою праворуч ехогенність печінки була

«біла» без смуги згасання ультразвуку. Отже, перед початком лікування встановлено, що в цих 10 хворих на ГХ мала місце не механічна, а паренхіматозна жовтяниця.

На підставі даних УЗД визначено різні показання до тактики лікування хворих із синдромом жовтяниці та ГП.

Хворим із підтвердженою механічною жовтяницею в поєднанні з ГП та встановленою причиною були проведені екстрені та термінові оперативні втручання.

У 8 (15,3 %) пацієнтів під час потрапляння до лікарні та проведення УЗД поряд з ознаками ГП виявлено одночасне розширення загальної жовчної протоки та головної панкреатичної протоки. Таке поєднане розширення холедоха та вірсунгова протока є ознаками ущемленого каменя в ВДС, який став причиною ГП і МЖ (рис. 5.1).

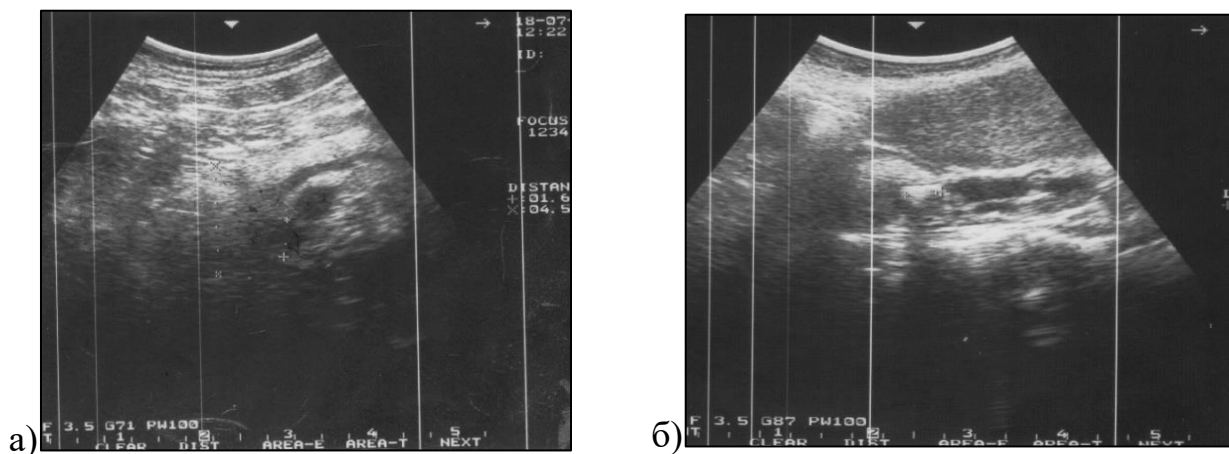


Рис. 5.1 Ознаки обмеження каменя у ВДС: а) розширена головна панкреатична протока; б) розширений холедох з каменем у вихідному відділі

Цим хворим була виконана в перші 3 години з моменту надходження екстрена ендоскопічна папілосфінктеротомія (ЕПСТ), під час якої відійшов ущемлений камінь у просвіт дванадцятипалої кишки (рис. 5.2).



Рис. 5.2 Ендоскопічна папілосфінктеротомія та відходження каменя

У 7 (13,5 %) пацієнтів, у яких за даними УЗД, було виявлено камені в панкреатичній частині холедоха, також була виконана ЕПСТ, під час якої виявлено відсутність надходження жовчі до дванадцятипалої кишки. Таким хворим терміново було виконано ЕПСТ із вилученням конкрементів кошиком Дорміа та встановленням назобіліарного дренажу в просвіт холедоха. Надалі цим хворим була призначена базова інфузійна та протипанкреатична патогенетична терапія: похідні соматуліну— 0,1 x 3 р/д, інгібітори протеаз — 100 000 од., спазмолітики, Н2-блокатори та дезагреганти.

Тривалість застосування октрестатину та інгібіторів протеаз визначали за рівнем регресу амілази в сироватці крові. Одночасно проводили терапію препаратами, спрямовану на стабілізацію метаболізму печінкових клітин.

Ефективність лікування контролювали за даними клінічного, біохімічного та ультразвукового досліджень.

Зазначено, що больовий синдром зменшувався вже наступної доби після усунення причини ГП. Повне зникнення болю відбувалося в терміни відповідні зменшенню набряку та поліпшенню структури ПЗ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Динаміка розмірів гепатикохоледоха ПЗ та печінки  
в процесі лікування (n = 15)

Показник	До лікування	3 доба	5 доба	8 доба
Холедох (мм)	13,0 ± 0,3	9,0 ± 0,2 (p = 0,05)	8 ± 0,09 (p < 0,05)	6,7 ± 0,01 (p < 0,05)
Права доля печінки (товщина, см)	15,8 ± 0,2	14,8 ± 0,8 (p = 0,07)	13,3 ± 0,09 (p < 0,05)	12,9 ± 0,08 (p < 0,05)
Ліва доля печінки (товщина, см)	8,4 ± 0,07 <sup>xx</sup>	7,5 ± 0,09 (p = 0,07)	7,0 ± 0,2 (p < 0,05)	5,8 ± 0,2 (p < 0,05)
ГПП (мм)	5,4 ± 0,29	3,0 ± 0,01 (p < 0,05)	2,5 ± 0,01 (p < 0,05)	2,0 ± 0,1 (p < 0,05)
Розмір головки (мм)	40,8 ± 1,2	39 ± 0,2 (p = 0,03)	31,2 ± 1,0 (p < 0,05)	28,1 ± 0,2 (p < 0,05)
Розмір тіла(мм)	24,8 ± 0,1	23,1 ± 0,3 (p = 0,05)	20,4 ± 0,3 (p < 0,05)	20,1 ± 0,4 (p < 0,05)
Розмір хвоста (мм)	23,8 ± 0,6	23 ± 0,3 (p = 0,2)	23,3 ± 0,6 (p > 0,05)	20,1 ± 0,7 (p > 0,05)

*Примітка:* вірогідність відмінностей значень (p < 0,05) у порівнянні з показниками перед початком лікування.

При дослідженні біохімічних показників зазначено зниження рівня амілази крові на 2–3 добу. Нормалізація печінкових показників відбувалася в пізніші терміни й залежала від тривалості жовтяниці: чим довше був період гіпербілірубінемії, тим триваліший термін відновлення функції печінки, попри нормалізацію структури та функції ПЗ.

При контрольному УЗД, яке виконали на 3 добу, у всіх 15 (29 %) хворих виявлено вірогідне зменшення ширини холедоха та головної панкреатичної протоки, а ПЗ зменшилася в розмірі, контури її стали чіткішими.

У 13 (25 %) пацієнтів із ГП та конкрементами в супрадуоденальній частині холедоха в момент ендоскопічного дослідження виявлено стенозуючий папіліт. До того ж в шлунку виявлено ділянки вогнищового гастриту, інтенсивність якого корелювала зі ступенем запалення в ПЗ. Цим пацієнтам виконана ЕПСТ у перші

24–36 годин від моменту надходження з подальшим дрениванням холедоха назобіліарним дренажем.

У 6 (11,5 %) пацієнтів камені з холедоха відійшли самостійно, а на тлі консервативної терапії, що проводилася, запалення ПЗ набуло оборотної форми. Остаточний етап лікування полягав у проведенні ЛХЕ, з підведенням дренажу до Вінслового отвору. У 7 (13,5 %) випадках, коли конкременти через їхні великі розміри, не вдалося витягти кошиком Дорміа, була виконана відкрита лапаротомія, під час якої видалено ЖМ і проведено холедохолітотомію. У всіх випадках операція завершувалася глухим швом холедоха і дрениванням Вінслового отвору. У 5 хворих через виражений набряк головки ПЗ була мобілізована дванадцятипала кишка за Кохером і підведено дренаж до заочеревинного простору за головою ПЗ. У цій групі хворих летальні наслідки не було відзначені.

У 14 (26,9 %) хворих, за даними УЗД, причиною ГП та механічної жовтяниці з'явився ГХ. Під час дослідження встановлено, що блок жовчотуку був спричинений запаленим ЖМ, середній об'єм якого становив  $136 \pm 1,3 \text{ см}^3$ , а товщина стінок —  $4,9 \pm 0,4 \text{ мм}$ . На ехограмах видно розширену загальну печінкову протоку й холедох, що спався (рис. 5.3).

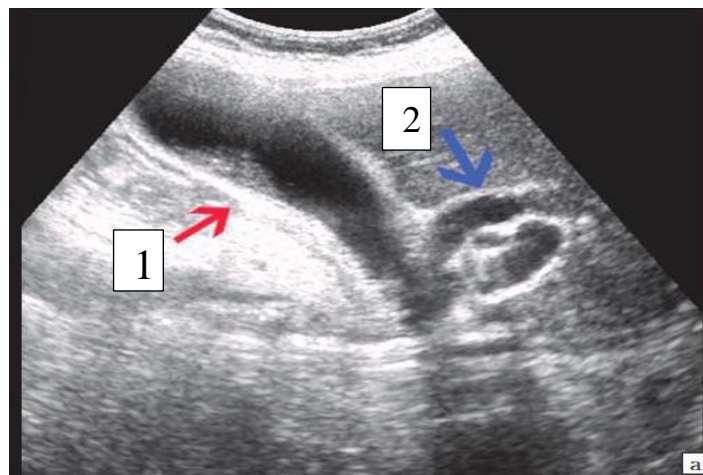


Рис. 5.3 Блок жовчотуку через збільшення ЖМ: 1) збільшений ЖМ із потовщеною стінкою; 2) розширена загальна печінкова протока

Рівень обструкції в цих випадках, за даними УЗД, розташований у зоні загальної печінкової протоки (ЗПП), оскільки холедох не було розширено. Причиною обструкції був щільний інфільтрат у ділянці шийки ЖМ. Цим хворим ЕРХПГ не виконували через відсутність для цього показань, а була призначена з моменту надходження антибактеріальна, протипанкреатична та гепатотропна терапія. Через 7–10 діб під час дослідження зафіксовано зниження рівня білірубіну із  $76 \pm 1,4$  мкмоль/л до  $38 \pm 0,9$  мкмоль/л. Під час проведення в ці терміни УЗД з'явилася візуалізація впродовж усього гепатикохоледоха та зменшення інфільтрату в ділянці шийки ЖМ. Усім хворим було виконано ЛХЕ після стихання ознак ГП.

У таблиці 5.2 подані різновиди оперативних втручань, проведені хворим із МЖ і ГП.

Таблиця 5.2

Оперативні втручання, проведені хворим на механічну жовтяницю та гострий панкреатит

Вид операції		Кількість	%
1.	Ендоскопічна папілосфінктеротомія + лапароскопічна холецистектомія	15	35,7 %
2.	Ендоскопічна папілосфінктеротомія + лапароскопічна холецистектомія з підведенням дренажу до Вінслового отвору	8	19 %
3.	Лапароскопічна холецистектомія з підведенням дренажу до Вінслового отвору	14	33,3 %
4.	Відкрита холецистектомія + холедохолітотомія, дронування заочеревинного простору	5	11,9 %
Усього		42	100 %

З огляду на таблицю 5.2, своєчасне визначення характеру та причини жовтяниці дало змогу використати малоінвазивні методи хірургічного лікування у хворих на ГП і МЖ у 34 (80,9 %) хворих без летальних наслідків. До того ж у всіх пацієнтів усунули захворювання, яке було одночасно причиною ГП і МЖ.

Вибір обсягу оперативного лікування залежав від даних УЗД та можливостей ендоскопічного втручання.

Отже, причини МЖ у хворих на ГХ пов'язані з обструкцією гепатохоледоуху на різних рівнях. Це, зі свого боку, потребує індивідуального вибору термінів та обсягу хірургічного втручання. Наявність обструкції в дистальній частині холедоуха та ділянці ВДС є показанням до виконання екстреної ЕПСТ, щоб уникнути прогресування процесів деструкції в самій залозі. У випадках, коли причина холестазу знаходиться на рівні супрадуоденальної частини гепатикохоледоуху, необхідне уточнення її причини. За наявності холедохолітіазу показана ендоскопічна санація холедоуха з літоекстрацією. У хворих на ГХ і панкреатит за відсутності протипоказань методом вибору може бути ЛХЕ та дронування Вінслового отвору. Вчасно вжите ендоскопічне втручання на жовчних шляхах у цих хворих запобігає прогресуванню ГП, зменшує кількість гнійних ускладнень, скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі та кількість летальних наслідків. Диференційний підхід до лікування ГП і МЖ дав змогу уникнути марних втручань на ВДС та ОЖП.

## 5.2 Результати лікування хворих із паренхіматозною жовтяницею та гострим панкреатитом

Паренхіматозна жовтяниця є наслідком гепатоцелюлярної недостатності різного генезу. У хворих на тяжку форму ГП метаболічні порушення в печінковій клітині відбуваються внаслідок масивного надходження до печінки продуктів розпаду, що утворюються в разі панкреонекрозу. Цих хворих госпіталізують до відділення інтенсивної терапії для проведення комплексу реанімаційних заходів, спрямованих на усунення причин жовтяниці та збереження функціональної активності печінки.

Аналіз результатів дослідження в 10 (19,2 %) пацієнтів із паренхіматозною жовтяницею на тлі ГП показав, що ця група хворих є найтяжчою. Під час оцінювання ступеня тяжкості за шкалою Ranson усі пацієнти мали 5–6 балів і



потрапили до групи з прогнозованою летальністю до 100 %. Результат захворювання хворих у цій групі відзначався повнотою та своєчасним проведенням консервативної терапії. При надходженні цим хворим виконано УЗД, при якому оцінювали структуру ПЗ, а також стан печінки, позапечінкових жовчних шляхів та інших органів черевної порожнини.

За ультразвуковими критеріями ми виділили 2 типи дифузного ураження печінки у хворих на ГП, які супроводжувалися паренхіматозною жовтяницею. У 4 пацієнтів зовнішні ознаки жовтяниці поєднувалися з гіпербілірубінемією і порівняним підвищенням кон'югованої фракції білірубіну і високими трансаміазами. Рівень загального білірубіну був  $88,3 \pm 4,4$  ммоль/л, кон'югованого —  $53,0 \pm 3,5$  ммоль/л, некон'югованого —  $31,7 \pm 3,1$  ммоль/л, водночас рівень АЛТ склав  $126 \pm 5,4$  од., АСТ —  $98 \pm 2,3$  од. При УЗД у цих хворих виявлено збільшену печінку в дорзовентральному напрямку до  $17 \pm 0,9$  см, край її був закруглений, структура однорідна, ехогенність поступово підвищена, спостерігали симптом «обрубаних печінкових вен».

Попри білірубінемію внаслідок кон'югованої фракції в пацієнтів не відзначено розширення всередині та позапечінкових жовчних проток, водночас ЖМ був дещо збільшений або звичайних розмірів, стінки його не змінені.

У процесі гістологічного дослідження біоптатів печінки, які були взяті під час наступних операцій, у цих хворих виявлено токсичну дистрофію. У препаратах зазначено наявність лімфоїдних інфільтратів із включеннями, які локалізуються в міжчасточковій сполучній тканині та в печінкових клітинах. В останніх виявлено явища жирової дистрофії (рис. 5.4 та рис. 5.5).

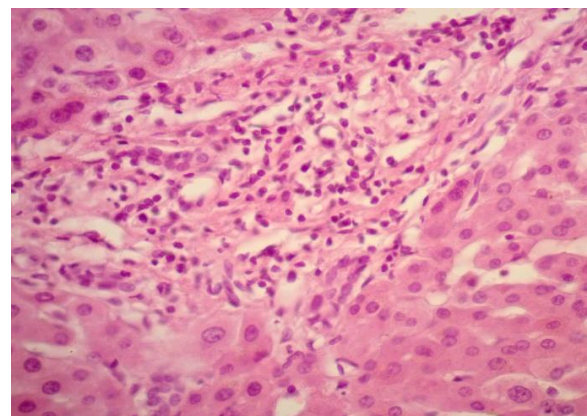
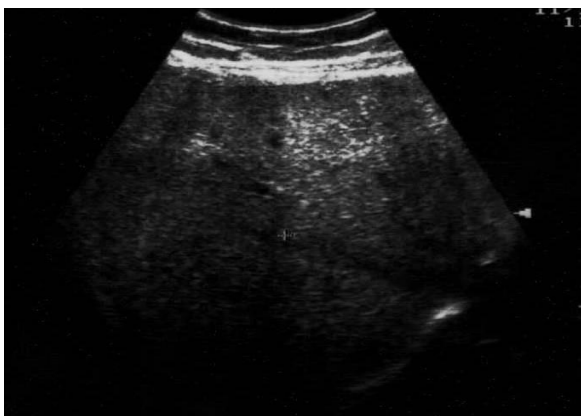


Рис. 5.4 Ехограма печінки при гострому гепатиті

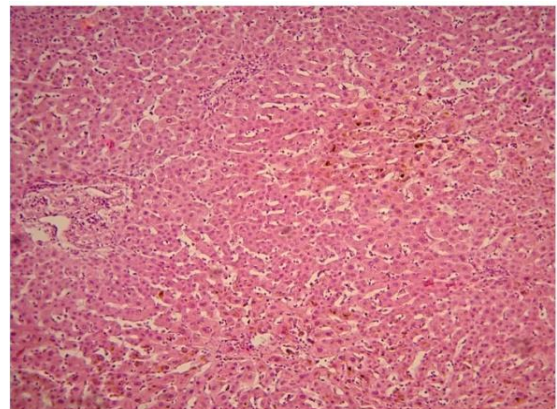
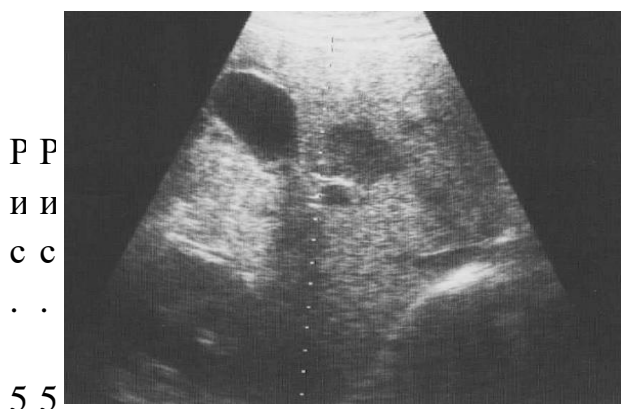
Рис. 5.5 Гістоструктура печінки при гострому гепатиті. Портальний тракт із запальною інфільтрацією, клітинний склад поданий переважно лімфоцитами та нейтрофільними лейкоцитами. Заб. Г + Е, зб.  $\times 400$

Найтяжчу групу хворих із кількістю балів  $> 6$  за шкалою Ranson склали 6 пацієнтів, у яких при надходженні виявлені значні зміни в ПЗ і виражені зміни в печінці.

Під час УЗД, з боку ПЗ виявлено у всіх випадках збільшення голівки ( $41,2 \pm 1,0$  см), тіла ( $29,8 \pm 0,9$  см) та хвоста ( $51 \pm 1,1$  см) ПЗ. До того ж скупчення рідини знайдено в сальниковій сумці в 4 пацієнтів, у малому тазі — в одного й ретроколярно ліворуч рідина локалізувалася у 2 хворих.

На ехограмах, крім збільшення розмірів печінки, визначалася її різко підвищена ехогенність — «біла» печінка, що нагадує печінку хворих із жировим гепатозом. Однак у хворих на ГП зазначали симптом «запустіння» ЖМ і відсутність смуги згасання ультразвуку (рис. 5.6). Ці зміни були розцінені як тяжке дистрофічне ураження гепатоцитів, що згодом підтвердили дані гістологічного дослідження.

На гістограмах цих хворих виявлено густу запальну інфільтрацію портальної зони з присутністю сегментоядерних лейкоцитів. У гепатоцитах печінкових часточок у цитоплазмі виявлено накопичення бурого пігменту (рис. 5.7).



67

ЕІ

хн

оф

гі

рл

аь

мт

ар

а

пц

еі

чя

і

нл

ке

ий

к

хо

вц

ои

рт

оа

гм

ои

.

Н

. І

о

зр

т

па

ал

рЬ

ен

ни

хЙ

і

мт

а р  
т а  
о к  
з т  
н  
о р  
к о  
з  
ж п  
о и  
в р  
т е  
я н  
н о  
и  
п з  
е  
к п  
о  
н м  
а і  
р  
т н  
л о  
і к

Г і  
Г м  
у  
н  
о  
к  
л  
і  
т  
и  
н  
н  
о  
к

і  
н  
ф  
і  
л  
ь  
т  
р  
а  
п  
і  
є  
к  
,

ф  
і  
б  
р  
о  
з  
у  
в  
а  
н  
н  
я  
м  
.

Г  
е  
п  
а  
т  
о  
п  
и  
т

И

і

з

Н

а

к

о

п

и

ч

е

н

н

я

м

у

ц

и

т

о

п

л

а

з

м

і

б

у

р

о

г

о

п

і

Г  
М  
е  
н  
т  
у  
·З  
а  
б  
·Г  
+Е  
,з  
б  
·

×

1  
0  
0

Навність лейкоцитарної інфільтрації печінкових часточок можна пояснити вираженою запальною реакцією печінки у відповідь на масивне надходження у хворих на панкреонекроз через воротну вену продуктів розпаду. Останні спричиняють виражені метаболічні порушення в гепатоциті, які спричиняють порушення як структури клітини печінки, так і її функції. Порушення структури печінки різного ступеня призводить до порушення провідності ультразвуку та різного зображення печінки на ехограмах. Зі свого боку, зміни, що відбуваються

в гепатоциті, заподіюють порушення функції органу, що виявляється паренхіматозною жовтяницею.

У розділі експериментальних досліджень було показано, що навіть часткове порушення пасажу жовчі спричиняє розбудову структури печінки. Причому в разі усунення блоку жовчотоку відновлюється функція печінки, проте відновлення її гістоструктури відбувається не завжди.

Комплекс консервативних заходів у цій групі хворих полягав у забезпеченні фізіологічного спокою ПЗ, пригніченні протеолітичної активності плазми крові, інтенсивній гепатотропній, дезінтоксикаційній, антиоксидантній та антибактеріальній терапії. Як засіб, який пригнічує секрецію ПЗ, використовували похідні соматуліну — по 0,1 мг/мл 3 рази на день. Одночасно з цим хворі отримували ербісол — по 2 мл 2 рази на день, а також інтенсивну гепатотропну терапію у вигляді спазмолітиків, дезагрегантів, антиоксидантів і препаратів, спрямованих на стабілізацію метаболізму гепатоцитів, а також їхньої цитоліми (гепаризин, ліпоєва кислота).

Поліпшення стану хворих у цій групі під впливом консервативної терапії виявилось насамперед нормалізацією функції печінки, яка виражалася зменшенням зовнішніх ознак жовтяниці, зниженням трансаміназ та покращенням протейнограми. Ці ознаки корелювали з даними ехограм. Таблиця 5.3 відбиває динаміку біохімічних показників крові у хворих на паренхіматозну жовтяницю та ГП залежно від тривалості медикаментозної терапії.

*Таблиця 5.3*

Динаміка біохімічних показників хворих на ГП і паренхіматозну жовтяницю

Показник	Вихідні дані	3 доба	5 доба	9 доба
Ps	114,3±2,8	100±1,1	98,2±1,0	90±0,9
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Амілаза г/год л	122,1 ± 2,4	36,4 ± 4,2	27,1 ± 1,6	29,3 ± 0,9
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Загальний білірубін мкмоль/л	88,3 ± 4,4	49,0 ± 4,4	30,4 ± 1,7	31,4 ± 0,5
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05



Кон'югований білірубін мкмоль/л	53,0 ± 3,5	22,1 ± 2,6	13,1 ± 1,3	12,0 ± 0,8
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,5
Некон'югований білірубін мкмоль/л	31,7 ± 3,1	26,2 ± 3,1	17,5 ± 0,8	17,0 ± 0,3
	p	< 0,05	<0,05	<0,05
Лужна фосфатаза од./л	39,3 ± 7,3	23,6 ± 4,1	9,6 ± 3,2	9,0 ± 1,3
	p	< 0,05	<0,05	<0,05
АСТ, мкМ/год мл	98 ± 3,3	81 ± 2,5	62 ± 2,4	48 ± 1,9
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
АЛТ, мкМ/ год мл	126 ± 3,4	93 ± 2,3	78 ± 3,2	60 ± 1,9
Альбумін,%	46,4 ± 1,0	46,8 ± 0,9	48,4 ± 0,9	49,2 ± 1,1
	p	>0,05	< 0,05	< 0,05
g-глобулін,%	29,6 ± 0,7	20,9 ± 0,9	19,8 ± 1,1	20,1 ± 0,9
	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
А/Г-коефіцієнт, од.	0,82 ± 0,05	1,05 ± 0,04	1,1 ± 0,04	1,0 ± 0,05
	p	< 0,05	< 0,05	< 05
Протромбіновий індекс, %	78,6 ± 1,4	79,8 ± 0,9	80,4 ± 1,3	80,5 ± 1,1
	p	< 0,05	< 0,05	< 05

*Примітка:* статистична вірогідність показників ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з початковим рівнем (до лікування).

До таблиці 5.3 не внесено дані лабораторних показників 4 пацієнтів, які померли впродовж 3–5 діб, перебуваючи в реанімаційному відділенні.

Динамічне спостереження за параметрами печінки показало, що нормалізація функції печінки у хворих, що вижили, відбулася швидше, ніж зміна її структури.

Таблиця 5.4

Динаміка розмірів печінки в процесі лікування

Показник	До лікування	3 доба	5 доба	9 доба
Правий кут печінки	>90°	>90°	80–90°	70–90°
Лівий кут печінки	>60°	>60°	50–60°	40–50°

Права доля печінки (товщина, см)	$17,3 \pm 0,2$	$17,4 \pm 0,8$	$15,5 \pm 0,2$ ( $p < 0,05$ )	$14,9 \pm 0,2$ ( $p < 0,05$ )
Ліва доля печінки(товщина, см)	$12,4 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,7$	$10,4 \pm 0,2$ ( $p < 0,05$ )	$8,9 \pm 0,2$ ( $p < 0,05$ )

У цій групі вже в безжовтяничний період на 10–12 день у пацієнтів, які вижили, під час повторного УЗД виявлено скупчення рідини в піддіафрагмальному просторі праворуч і у 2 у вільній черевній порожнині. Водночас структура ПЗ у них була однорідною, що свідчило про відсутність секвестрів, хоча її розміри були збільшеними. Хворим із піддіафрагмальним скупченням рідини (рис. 5.8) під місцевою анестезією була проведена транскутанна пункція під контролем УЗД. Евакуйовано 180–300 мл прозорої рідини, у якій рівень активності амілази становив  $580 \pm 2,1$  г/год л. Надалі в цих хворих настало повільне одужання на тлі проведеної консервативної терапії.



Рис. 5.8 Ехограма хворого К.: накопичення рідини в піддіафрагмальному просторі

Двом хворим була виконана лапароскопічна санація черевної порожнини з евакуацією геморагічної рідини об'ємом 460–500 мл з активністю амілази  $220 \pm 5,3$  г/год л.

З 10 пацієнтів із ГП та наявністю паренхіматозної жовтяниці 4 хворих померли від прогресуючої поліорганної недостатності, джерелом якої стала печінкова недостатність.

Отже, використання методу УЗД уже при потраплянні хворого до лікарні створює можливість визначити характер жовтяниці у хворих на ГП. Ступінь функціональної недостатності печінки визначали за результатами біохімічного дослідження крові. Зміни, виявлені в печінці на ехограмах підтверджені даними гістологічного дослідження та визначали якісний склад реанімаційних заходів, що склалися з базової терапії з акцентом на гепатотропні препарати, дія яких спрямована на стабілізацію печінкової клітини, що загалом сприятливо впливає на функцію печінки. Нормалізація функції печінки запобігає розвитку синдрому поліорганної недостатності, у якому гепатоцелюлярна недостатність відіграє ключову роль [38].

Аналіз результатів лікування 52 хворих на ГП у поєднанні із синдромом жовтяниці дав змогу виробити найраціональнішу схему обстеження, яка сприяє поліпшенню результатів лікування цієї тяжкої категорії хворих.

На рис. 5.9 подана схема обстеження та лікування хворих із підтвердженим ГП на тлі синдрому жовтяниці на момент надходження.

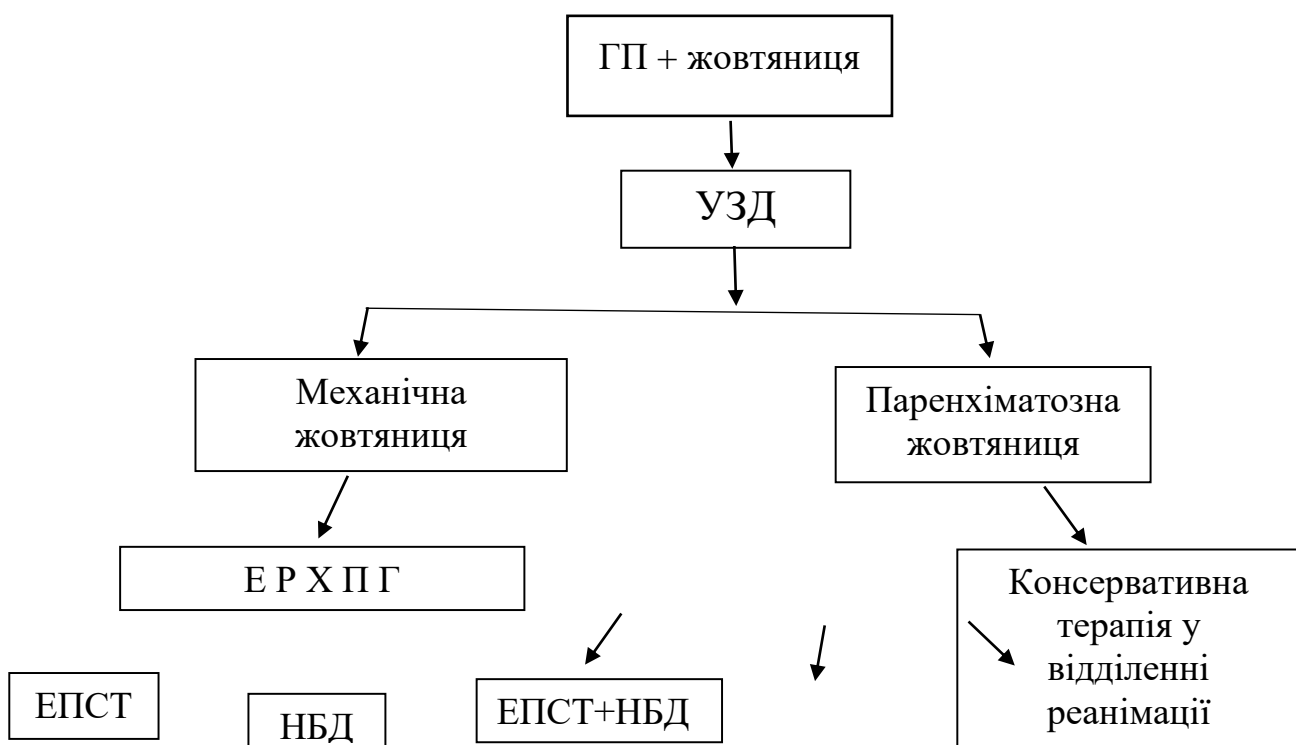




Рис. 5.9 Алгоритм лікування хворих на ГП, ускладнений синдромом жовтяниці

На поданій схемі показано, як важливо визначити характер жовтяниці, який суттєво впливає на тактику лікування: при механічній жовтяниці необхідно проводити ендоскопічне дослідження, іноді в екстреному порядку. Залежно від виявлених змін із боку ВДС у хворих на ГП із МЖ виконували різні малоінвазивні хірургічні втручання, які створили можливість відновити пасаж жовчі у дванадцятипалу кишку. Надалі тактика лікування цих хворих залежала від динаміки морфологічних змін, які відбувалися в залозі. Завдяки своєчасній діагностиці та усуненню причини жовтяниці та ГП за допомогою ендоскопічних втручань, перебіг ГП набував оборотного процесу. Летальних наслідків у хворих цієї групи не було.

У тих випадках, коли при надходженні пацієнта до лікарні була виявлена паренхіматозна жовтяниця, усіх хворих скеровували до відділення реанімації. Ним проводилася комплексна патогенетична терапія, спрямована на придушення ланок запалення ПЗ і стабілізацію структури та функції печінки, оскільки дисфункція гепатоцитів відіграє ключову роль у розвитку поліорганної недостатності у хворих на ГП.

В ургентній ситуації у хворих із болями в животі та жовтяницею для визначення характеру жовтяниці необхідно застосовувати УЗД, яке дає змогу визначити МЖ у ранні терміни на стадії розширення жовчних проток без клінічних виявів.

*Результати досліджень поданого розділу опубліковані в наукових публікаціях:*

1.Тамм ТІ, Крамаренко КА, *Зульфiгаров ІГ*, Бардюк АЯ, Захарчук ОП, Абуд Хамам, Мамонтов ІМ. Результаты лечения больных с острым холециститом и перивезикальными осложнениями. Клінічна хірургія.2020; 87(1-2): 15-18. doi: 10.26779/2522-1396.2020.1-2

2. Тамм ТИ, Зульфигаров ИГ, Непомнящий ВВ, Бардюк АЯ, Захарчук АП, Рябущенко ДД, Решетняк ОМ, Шакалова ЕА. Влияние характера желтухи на тактику лечения больных острым панкреатитом. Харьковская хирургическая школа. 2022; №1(113): 18-23. doi: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.03>

3.Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, *Зульфугаров ІГ*, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці. Патент України на корисну модель № 134089 UA від 26.12.2018.

## РОЗДІЛ 6

### РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ МІРІЗЗІ, УСКЛАДНЕНИМ МЕХАНІЧНОЮ ЖОВТЯНИЦЕЮ

Приступ ГХ, який супроводжується жовтяницею, потребує екстреної диференційної діагностики її причини. Це пов'язано з тим, що, наприклад, в осіб похилого віку, жовтяниця може бути наслідком цирозу печінки або серцево-судинної недостатності. Однією з причин МЖ у хворих на ГХ є синдром Міріззі, який виникає в пацієнтів унаслідок загострень. Цей вид ускладнення ЖКХ найтяжчий, як для діагностики, так і оперативного лікування, оскільки в цьому разі завжди порушена нормальна анатомія жовчних шляхів. Досі серед хірургів дискутується питання щодо вибору способу завершення операції при синдромі Міріззі як I, так і II типу.

Виділення в нашому дослідженні групи хворих із синдромом Міріззі з усіх ускладнень ЖКХ, які супроводжуються жовтяницею, стало необхідним із кількох причин. По-перше, цей вид ускладнення нині трапляється досить часто. По-друге, складності діагностики в цієї категорії хворих під час якої треба диференціювати природу жовтяниці. Потім необхідно підтвердити наявність синдрому Міріззі та визначити його тип. Далі обрати обсяг оперативного втручання, максимально фізіологічний для хворого. Аналіз даних літератури показав, що з усіх цих питань у хірургів немає єдиної думки.

Хворим на синдром Міріззі I типу та наявністю жовтяниці виконують невиправдані оперативні втручання на ВДС, порушуючи його структуру та функцію. У пацієнтів із синдромом Міріззі II типу оперативні втручання найчастіше закінчують біліодигестивними анастомозами з відведенням пасажу жовчі в худу кишку [49, 77, 79].

До нашого дослідження увійшли 42 пацієнти з обома типами синдрому Міріззі, ускладненим МЖ, які перебували в клініці за останні 20 років (2000–2021 рр.). До групи порівняння увійшли 14 хворих, які були на лікуванні з 2000 р. до 2016 р. В основну групу включено 28 пацієнтів, які перебували на лікуванні з 2017 р. до 2021 р. з підтвердженою МЖ, причиною якої був синдром Міріззі:

21 (75 %) пацієнт — із синдромом Міріззі I типу, 7 (25 %) — із синдромом Міріззі II типу.

Оцінювання результатів лікування 14 хворих із синдромом Міріззі в групі порівняння проводили ретроспективно, виходячи з аналізу історій хвороби. Критеріями оцінювання були обсяг виконаних діагностичних процедур та оперативних втручань, кількість післяопераційних ускладнень, кількість випадків зі збереженим фізіологічним пасажом жовчі та кількість летальних наслідків.

Під час госпіталізації всі пацієнти групи порівняння скаржилися на біль у підребер'ї праворуч і зовнішні ознаки жовтяниці. У біохімічному аналізі крові виявлено вірогідне підвищення рівня загального білірубину в порівнянні з нормою, а також складових його фракцій. Однак співвідношення між прямою й непрямою фракцією білірубину була невірогідною. Також було вірогідне підвищення проти норми показників ЛФ, АЛТ і АСТ (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Результати біохімічного дослідження крові у хворих групи порівняннi

Показники	Група дослідження (n=14)	Норма	p
Білірубін:	66±2,4 мкмоль/л	8,5–20,5 мкмоль/л	
– прямий	36±1,1*	15,4	< 0,05
– непрямий	30±0,9*	5,1	< 0,05
ЛФ	122±3,1	17–4 од.	<0,05
АЛТ	106±2,7	до 40 од.	<0,05
АСТ	84±1,9	до 39 од.	<0,05
Протромбіновий індекс	88 %	90–105 %	>0,05

Примітка: \* — відсутність вірогідних відмінностей ( $p > 0,05$ ) між фракціями білірубину.

З таблиці випливає, що, за даними лабораторного дослідження, у хворих досліджуваної групи підтверджено наявність гіпербілірубінемії, але неможливо визначити характер жовтяниці. Діагноз МЖ встановлений за допомогою УЗД,

під час якого у всіх випадках виявлено розширення ЗПП до  $8,1 \pm 0,9$  мм. Ні в одному випадку холедох не був візуалізований.

Подальшим етапом дослідження цих пацієнтів стала ЕРХПГ, під час якої в 7 (50 %) пацієнтів ВДС був візуально не змінений, а в 7 (50 %) виявлено ознаки папіліту. У всіх (14) випадках при ендоскопічному дослідженні наявність жовчі в дванадцятипалій кишці не виявлено, а також жовч не надходила з ВДС, що стало показанням для виконання папілотомії та ЕРХПГ. Контрастування порожнини ЖМ через широке сполучення з холедохом встановлено в 3 (21,4 %) випадках. В 11 (78,6 %) пацієнтів холедох був не розширений, але звужувався на рівні шийки ЖМ і був розширений вище ЗПП.

Отже, в 11 (78,6 %) пацієнтів встановлено, що причиною МЖ став синдром Міріззі I типу. У 3 (21,4 %) пацієнтів виявили холецистобіліарну фістулу, яка була ознакою II типу синдрому Міріззі.

Після виконання папілотомії та ЕРХПГ у 4 (28,6 %) з 14 пацієнтів трапилася помірна кровотеча з папілотомної рани, яка була зупинена ін'єкційним способом. У 3 (21,4 %) хворих виник гострий панкреатит, перебіг якого у 2 випадках був легкої форми. Проведена консервативна терапія в обох випадках призвела до одужання.

В однієї пацієнтки гострий панкреатит був тяжкої форми з розвитком заочеревинної ретроколярної флегмони праворуч. Хвора одужала після 2 оперативних втручань в обсязі розкриття та дренивання заочеревинної флегмони.

Історія хвороби № 1085. Хвора К., 65 років потрапила до лікарні з болями в животі та наявністю жовтяниці. Під час надходження в клінічному аналізі крові виявлено лейкоцитоз  $10,2 \times 10^9/\text{л}$  із незначним зрушенням формули: сегментоядерних нейтрофілів — 78 %, паличкоядерних нейтрофілів — 6 %, еозинофілів — 1 %, лімфоцитів — 10 %, моноцитів — 5 %. Загальний білірубін крові склав 64 мкмоль/л, а ЛФ — 51 од., АЛТ та АСТ були в межах норми.

У процесі УЗД об'єм ЖМ становив  $57,8 \text{ см}^3$ , товщина стінок — 3,5 мм. У ділянці шийки ЖМ був великий ( $1,5 \times 2 \text{ см}$ ) фіксований конкремент. ЗПП становила 6 мм, холедох спав. Було запідозрено наявність синдрому Міріззі. Для



визначення його типу проведена папілотомія й ЕРХПГ. При ретроградному контрастуванні встановлено І тип синдрому Міріззі. Через 5 годин після процедури у хворої з'явилися біль у животі, тахікардія до 90 уд./хв, а в біохімічному аналізі крові гіперамілаземія до 82 од. Хворій призначено протипанкреатичну терапію в об'ємі інфузій кристалоїдів, октреастатин, інгібітори протеаз, спазмолітики та дезагреганти. На тлі проведеної терапії на 3 добу з'явилося ретроколярне скупчення рідини праворуч за даними УЗД. Щоденний ультразвуковий моніторинг показав збільшення накопичення рідини на 5 добу вдвічі. Здійснено пункцію та евакуацію ретроколярного абсцесу в об'ємі 680 мл. До лікування, що проводили, додали антибактеріальну терапію у вигляді поєднання фторхінолонів і метронідозолу. На 16 добу під час УЗД виявлено сформований секвестр у сальниковій сумці. До цих термінів на тлі терапії об'єм ЖМ зменшився до 32 см<sup>3</sup>, жовтяниця була ліквідована, рівень білірубінемії становив 24 мкмоль/л. У клінічній картині в пацієнтки зберігалася гіпертермія від 37,8 до 38,4 °С, лейкоцитоз та помірне зрушення формули ліворуч. Хворій виконали лапаротомію, холецистектомію, видалення секвестру та дренивання сальникової сумки. Після цього настало повільне одужання.

Далі аналіз історій хвороби в групі порівняння показав, що з 11 пацієнтів з І типом синдрому Міріззі ЛХЕ виконано 3 (21,7 %), відкриту ХЕ — 5 (35,7 %) та 3 (21,5 %) проведено конверсію через нерозпізнаний переміхурний інфільтрат. У хворих, яким було виконано конверсійну ХЕ в 1 (7,1 %) випадку було нагноєння лапаротомної рани та в 1 (7,1 %) випадку тривале витікання жовчі з ложа ЖМ.

З трьох пацієнтів із 2 типом синдрому Міріззі в 1 (7,1 %) випадку виконана ХЕ з частковим ушиванням дефекту стінки холедоха та зовнішнім дрениванням за Кером. У 2 (14,3 %) хворих був видалений ЖМ, а на рівні розташування фістули сформований гепатикоєюноанастомоз на вимкненій Ру петлі.

Отже, аналіз історій хвороби 14 хворих на синдром Міріззі показав, що після УЗД усім хворим виконано ЕРХПГ та ЕПСТ. Остання діагностична маніпуляція спричинила ускладнення в 7 (50 %) хворих. Нерозпізані до операції запальні інфільтрати в ділянці шийки ЖМ, що здавлюють гепатикохоледох спричинили конверсії в 3 (27 %) пацієнтів. Обсяг оперативних втручань у хворих

у групі дослідження поданий на рис. 6.1, види та кількість післяопераційних ускладнень — на рис. 6.2.

n = 14

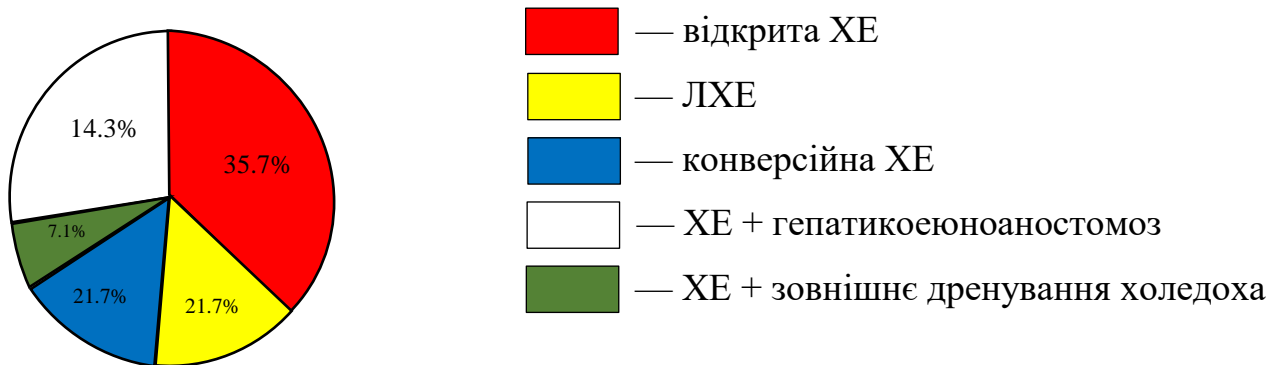


Рис. 6.1 Обсяг оперативних втручань у хворих із синдромом Міріззі (група порівняння)

n = 14

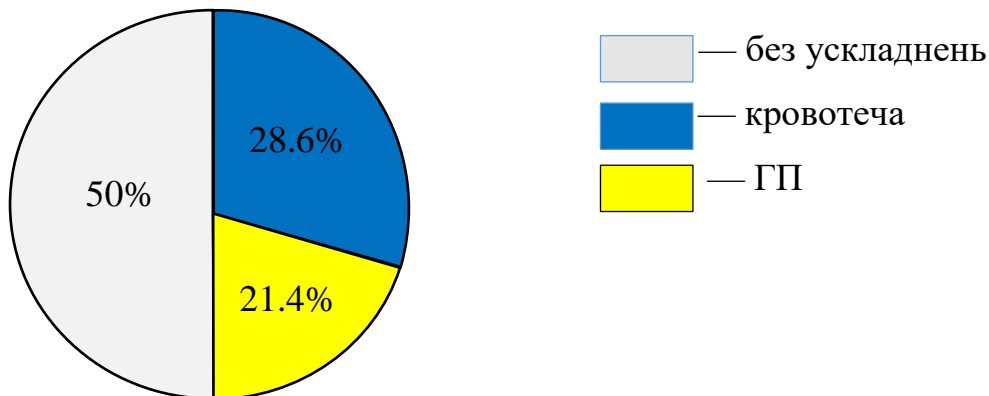


Рис. 6.2 Види ускладнень у хворих на синдром Міріззі (група порівняння)

В основній групі (28) пацієнтів клінічні вияви синдрому Міріззі, дані лабораторних досліджень та УЗД вірогідно не відрізнялися від таких у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). Їм також для визначення типу синдрому Міріззі виконували ЕРХПГ. Однак при незміненому ВДС проводили тільки балонну дилатацію сосочка. Це дало змогу уникнути таких ускладнень після діагностичних маніпуляцій, як кровотеча з папілотомної рани. У 4 (14,2%)

пацієнтів після ЕРХПГ виник напад ГП у легкій формі, який був купований через проведення консервативної терапії впродовж 3 діб.

З 28 пацієнтів, за даними ЕРХПГ, 1 тип синдрому Міріззі виявлено у 21 (75 %) пацієнта та 2 тип — у 7 (25 %) хворих.

Для виключення новоутворення холедоха була виконана КТ, яка показала, що з 21 пацієнта звуження гепатикохоледоха було спричинено наявністю щільного інфільтрату в ділянці шийки міхура в 9 (42,8 %) хворих, а у 12 (57,1 %) пацієнтів гепатикохоледох був здавлений ззовні великим конкрементом, який знаходився в кишені Гартмана (рис. 6.3).



Рис. 6.3 Хворий М. Великий камінь у кишені Гартмана

Рівень білірубину в сироватці крові в них був від 54 мкмоль/л до 66 мкмоль/л, ЛФ склав від 22 до 28 од., а рівень АЛТ та АСТ був у нормі.

Лікування 21 (75 %) пацієнта із синдромом Міріззі I типу було диференційованим. 12 (57,1 %) пацієнтам, причиною жовтяниці у яких стало здавлення гепатикохоледоха конкрементом, виконано ЛХЕ. Під час операції була підтверджена картина здавлення гепатикохоледоха збільшеним ЖМ. У післяопераційному періоді нормалізація рівня білірубину відбулася на 2–3 добу.

У 9 (42,8 %) хворих зі щільним інфільтратом у ділянці шийки міхура при зборі анамнезу виявлено, що тривалість захворювання склала від 5 до 12 діб. Їм було призначено інфузійну антибактеріальну та протизапальну терапію під контролем УЗД. Зниження рівня білірубину в цих пацієнтів відзначено з третьої доби, а його нормалізація настала в 5 хворих на 6 добу, у 4 пацієнтів — на 8 добу. У ці терміни під час контрольного УЗД встановлено суттєве зменшення

інфільтрату в ділянці шийки чи його відсутність. Цим пацієнтам було так само виконано ЛХЕ в плановому порядку. Перебіг післяопераційного періоду був неускладненим.

У 7 (25 %) хворих основної групи з болями в животі була виражена клінічна картина МЖ, яка супроводжувалася свербіжем шкіри. Рівень білірубину в сироватці крові становив  $78 \pm 2,4$  мкмоль/л, ЛФ була підвищена до 46 од.; АЛТ —  $8 \pm 0,05$  од., а АСТ —  $6 \pm 0,02$  од.

Під час УЗД виявлено, що у всіх пацієнтів ЖМ «нашаровувався» на проєкцію гепатикохоledoха. ЗПП вище ЖМ була розширена від 7 до 12 мм. Частина хоledoха, що знаходиться нижче ЖМ, була спала і при УЗД не визначалася (рис. 6.4).

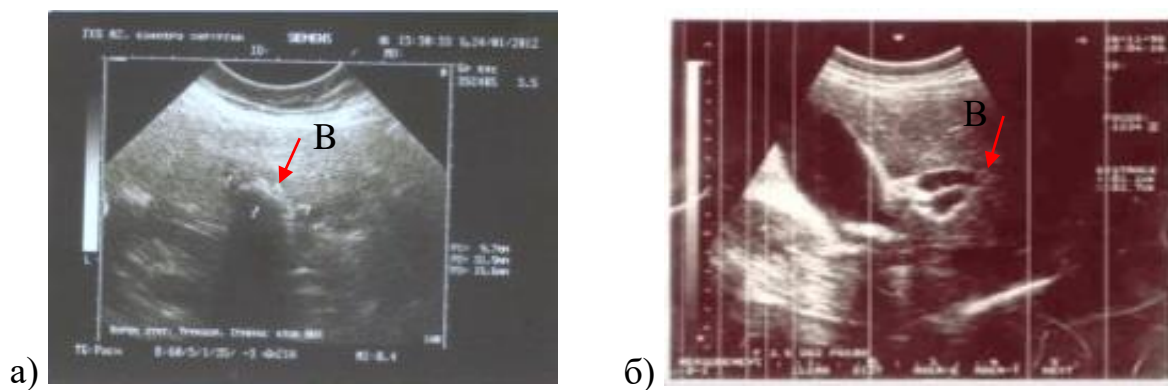


Рис. 6.4 Ультразвукові ознаки синдрому Мірізі II типу: а) порожнина жовчного міхура заповнена конкрементом; б) збережений об'єм жовчного міхура, камінь у шийці; в) розширена загальна печінкова протока

Під час ЕРХПГ у всіх випадках виявлено попадання контрасту в просвіт ЖМ, що було підтверджено формуванням холецисто-хоledoхальної фістули, яка є основною ознакою синдрому Мірізі II типу (рис. 6.5).

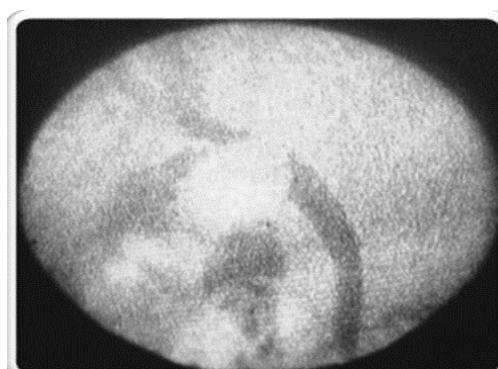
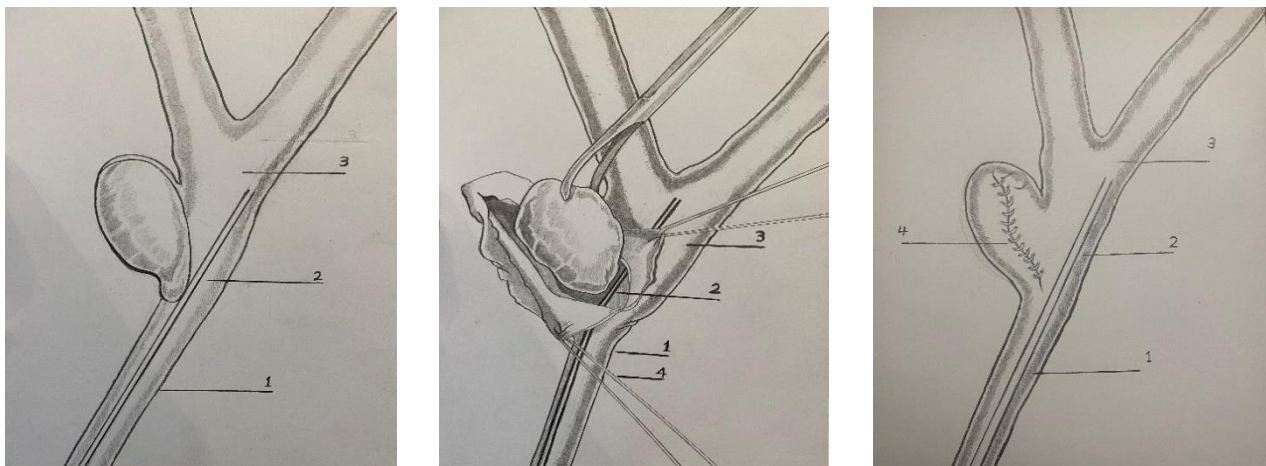


Рис. 6.5 Рентгенограма хворого із синдромом Міріззі II типу (ЕРХПГ)

У процесі вибору способу оперативного втручання в таких хворих брали до уваги дані візуалізації стану ЖМ. У випадках, коли на ехограмах у хворих стінка ЖМ не визначалася, а його просвіт був заповнений конкрементом, який через фістулу випинався в просвіт холедоха й перекривав його просвіт (рис. 6.4а), хворим була виконана лапароскопічна холецистофістулолітомія за розробленою в клініці методикою [35]. За допомогою біполярного інструмента оголювали ЖМ і холедох. Електроножем розтинали передню стінку ЖМ, а ножицями продовжували розріз на фістулу. Витягували за допомогою затискачів камінь, промивали холедох через холедохоскоп і одночасно здійснювали візуальний контроль повноти вилучення каменів. Потім накладали безперервний шов на передню стінку ЖМ і частково стінку холедоха. Схема оперативного втручання подана на рис. 6.6.



а) камінь у холедосі

б) вилучення каменю

в) шов стінки жовчного міхура та холедоха

Рис. 6.6 Етапи виконання лапароскопічної холецистофістулолітомії:

1 — холедох; 2 — набіліарне дренування; 3 — загальна печінкова протока; 4 — шов на стінці жовчного міхура

У 4 випадках об'єм ЖМ становив  $38 \pm 2,3 \text{ см}^3$  з чіткою візуалізацією стінок на ехограмі (рис. 6.4б). Цим хворим було виконано відкриту операцію з усуненням блоку та відновленням фізіологічного пасажу жовчі за методикою,

розробленою в клініці [52]. Після лапаротомії розтинали передню стінку ЖМ, витягували конкременти з його просвіту та холедоха. Повноту видалення каменів контролювали під час операції за допомогою холедоскопа, введеного в порожнину ЖМ та через фістулу в холедох. Потім ЖМ виділяли з ложа, висікали його стінки, залишивши ділянку задньої стінки, площа якої відповідала розміру дефекту холедоха. Шматок стінки ЖМ підшивали до краю холедоха, відновлюючи його цілісність. Обов'язковою умовою виконання такої операції є збереження *a. cystica*, яка забезпечує кровопостачання клаптя, що залишився. Перевагою цього методу є збереження фізіологічного пасажу жовчі й можливість викроювати клапті різних розмірів, закриваючи дефект стінки холедоха. Схема завершення операції подана на рис. 6.7.

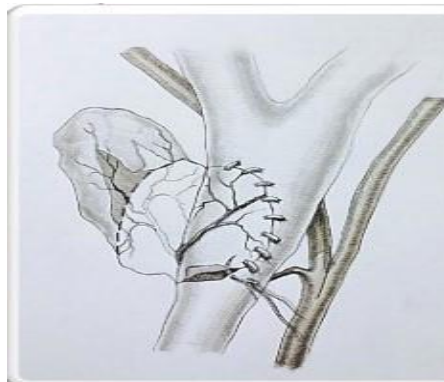


Рис. 6.7 Схема виконання пластики холедоха (кінцевий етап)

Результати лікування хворих із синдромом Мірізі подані в таблиці 6.2.

Таблиця 6.2

Результати лікування хворих на синдром Мірізі

Вид оперативного втручання	Основна група n=28	Група порівняння n=14
Відкрита ХЕ	—	5 (35,7 %)
Конверсії	—	3 (21,5 %)
ХЕ +гепатикоеюноанастомоз	—	2 (14,3 %)
ЛХЕ	21 (75,0 %)	3 (21,7 %)
ХЕ +дренування холедоха за Кером	—	1 (7,1 %)
ХЕ +пластика холедоха	4(14,8 %)	—
Лапароскопічна	3 (10,7 %)	—

За даними таблиці, у хворих із синдромом Міріззі I типу можливим є проведення ЛХЕ без ендоскопічних втручань на ВДС за умови відсутності щільного інфільтрату в ділянці шийки міхура. У випадках, коли причиною МЖ є переміхуровий інфільтрат у ділянці шийки, хворим необхідно провести протизапальну й антибактеріальну терапію з подальшим виконанням ЛХЕ. В основній групі ЛХЕ виконано у 75 % хворих на синдром Міріззі.

У разі 2 типу синдрому Міріззі необхідно насамперед на ехограмах оцінити об'єм і стан стінок ЖМ. У випадках невеликого об'єму та повного заповнення його просвіту камінням можливе виконання лапароскопічних оперативних втручань зі збереженням пасажу жовчі за методикою, розробленою в клініці [56, 57].

У тих випадках, коли об'єм ЖМ у разі 2 типу синдрому Міріззі склав понад 30 см<sup>3</sup>, можливе також відновлення фізіологічного пасажу жовчі при відкритій пластиці стінки холедоха за методикою, розробленою в клініці [35, 51].

Отже, якісне обстеження хворих на ГХ, який ускладнений жовтяницею, дало змогу своєчасно розпізнати такий вид ускладнення ЖКХ, як синдром Міріззі та визначити його тип. Індивідуальний вибір лікувальної тактики у хворих цієї групи створив можливість уникнути конверсії, ускладнень і летальних наслідків. У всіх (100 %) пацієнтів основної групи, незалежно від типу синдрому Міріззі, вдалося зберегти фізіологічний пасаж жовчі у дванадцятипалу кишку, й у 24 (85,7 %) пацієнтів провести різні лапароскопічні оперативні втручання.

*Результати досліджень поданого розділу опубліковані в наукових публікаціях:*

1. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, **Зульфїгаров ІГ**, Крамаренко КА, Абуд Хамам, Бардюк АЯ, Захарчук ОП. Особливості діагностики і лікування хворих на синдром Міріззі. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2020; 1(69): 14-19. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10730.

2. 4. Тамм ТІ, Крамаренко КА, *Зульфугаров ІГ*, Бардюк АЯ, Захарчук ОП, Абуд Хамам, Мамонтов ІМ. Результаты лечения больных с острым холециститом и перивезикальными осложнениями. Клінічна хірургія.2020; 87(1-2): 15-18. doi: 10.26779/2522-1396.2020.1-2.

3. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, *Зульфугаров ІГ*, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці. Патент України на корисну модель № 134089 UA від 26.12.2018.



## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У структурі хворих із невідкладними станами, які потрапляють до хірургічного відділення, частка пацієнтів із больовим синдромом і наявністю жовтяниці становить 6–7% [4, 39, 178]. Синдром жовтяниці в поєднанні з болями в животі може бути наслідком не лише різних захворювань печінки та позапечінкових жовчних шляхів, а й інших органів та мати як механічний, так і паренхіматозний характер [27, 26]. Проблеми диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці підтверджуються тим фактом, що 26–35% хворих із МЖ надходять спочатку до терапевтичного стаціонару [4].

Наявність болю в животі у хворих із жовтяницею змушує їх звертатися в ургентному порядку в хірургічні відділення. На сьогодні поміж пацієнтів із болями в животі та МЖ переважають хворі, у яких причинами захворювань є патологія жовчного протока та ВДС (16–29%) і панкреатит (5,4–27,4%) [201]. До того ж, у 20–30% випадків МЖ і больовий синдром поєднуються з запальним процесом у ЖМ, який призводить до формування синдрому Міріззі [174].

W. Hess, [106] та О. Д. Хворостов [63] показали, що з 4 форм біліарного панкреатиту перебіг другої та третьої поєднується з МЖ. За інформацією деяких досліджень, ГП може спричинити жовтяницю як механічного характеру, так і паренхіматозного [2]. Від точності визначення характеру жовтяниці (механічна чи паренхіматозна) у хворих на ГП залежить не тільки вибір обсягу консервативної терапії та термінів оперативного втручання, а також способу його виконання. Хірургу в ургентній ситуації доводиться в короткі терміни визначити необхідність госпіталізації хворого до хірургічного стаціонару чи іншого лікувального закладу.

Багато авторів вважає основним методом диференційної діагностики жовтяниці біохімічне дослідження крові, а потім інструментальні методи, провідним із яких є ЕРХПГ. Такий підхід невиправдано подовжує процес диференційної діагностики природи жовтяниці та погіршує перспективи лікування хворих [39, 73].

Низка авторів навпаки вважає, що диференційну діагностику жовтяниці треба починати з інструментальних досліджень [50, 52]. Такий підхід дає змогу швидко визначати характер жовтяниці, у такий спосіб скоротивши терміни постановлення діагнозу.

У хірургів досі немає єдиної думки щодо тактики лікування хворих із МЖ, у яких відновлено жовчоток: чи потрібно оперувати хворих, у яких МЖ вирішилася консервативно, або чекати наступного нападу. Не до кінця розв'язано питання щодо вибору обсягу оперативного втручання у хворих із синдромом Міріззі, ускладненим МЖ [4, 32, 34, 39, 46, 51]. Одні автори вважають правильним зовнішнє дренивання холедоха [6, 16, 30], що у 10–19 % випадків закінчується стриктурою жовчних шляхів [11]. Формування стриктур жовчних шляхів спричиняє повторне оперативне втручання. Багато авторів вважає раціональним у разі синдрому Міріззі II типу формувати анастомози між гепатикохоледохом та худою кишкою [25, 42].

Деякі дослідники вважають за необхідне збереження пасажу жовчі у дванадцятипалій кишці у хворих на II тип синдрому Міріззі [35, 50, 51].

Отже, аналіз даних літератури показав, що нині в ургентній хірургії є певні труднощі в диференційній діагностиці механічної та паренхіматозної жовтяниці [45, 103]. Фахівці-хірурги не мають єдиної думки щодо вибору термінів оперативного втручання у хворих із доведеною МЖ [7, 16, 140, 141]. У літературі суперечливі дані щодо вибору обсягу оперативного втручання у хворих зі МЖ на тлі синдрому Міріззі [42, 49, 58]. Не має одностайності щодо тактики лікування хворих на ГП із наявністю жовтяниці, тому що не всі дослідники надають значення існуванню паренхіматозної жовтяниці [25, 40].

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану НДР кафедри хірургії та проктології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України (№ 1174000511) «Особливості запальної реакції тканин, залежно від етіології та локалізації захворювання».

Метою дослідження стало поліпшення результатів лікування найбільш складної категорії хворих на жовтяницю, спричинену гострим панкреатитом і

синдромом Міріззі внаслідок поліпшення якості діагностики її характеру та визначення термінів та обсягу оперативного втручання.

Для цього спочатку ми проаналізували та уточнили причини незадовільних результатів лікування хворих із синдромом жовтяниці, що виникла на ґрунті ГП та синдрому Міріззі за даними літератури та клініки. Потім в експерименті було обґрунтовано необхідність раннього адекватного відновлення жовчотоку. На підставі морфологічного дослідження печінки та стінки холедоха обґрунтовано тактику лікування хворих на ГП, залежно від характеру жовтяниці, а також обґрунтовано способи відновлення фізіологічного жовчотоку у хворих із різними типами синдрому Міріззі.

Об'єктом дослідження визначено синдром жовтяниці у хворих із гострим панкреатитом та синдромом Міріззі.

Предметом дослідження стали показники функції та гістоструктури печінки при механічній та паренхіматозній жовтяниці, морфологічне дослідження стінки холедоха та ЖМ. Під час дослідження застосовували клінічні, лабораторні, променеві (Ро дослідження, УЗД, КТ), морфологічні та статистичні методи. У роботі вперше в експерименті вивчена в динаміці морфологія та функція печінки в разі неусунення причини блоку жовчотоку та частковому відновленні пасажу жовчі. На підставі одержаних результатів визначено показання до необхідності раннього відновлення пасажу жовчі.

Доповнено наукові дані щодо морфології та функції печінки в разі часткового порушення пасажу жовчі.

В експерименті уточнено гістоструктуру стінки холедоха при частковому та повному відновленні пасажу жовчі.

Набуло подальшого розвитку морфологічне обґрунтування способу диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці методом УЗД.

Уперше запропоновано диференційно-діагностичні критерії паренхіматозної та механічної жовтяниці у хворих на ГП. Доповнено наукові

дані, що є основою вибору способу оперативного втручання зі збереженням фізіологічного пасажу жовчі, при другому типі синдрому Міріззі.

На підставі одержаних результатів дослідження практичній охороні здоров'я запропоновано неінвазивний спосіб диференційної діагностики паренхіматозної та механічної жовтяниць [60]. Обґрунтовано необхідність раннього виконання оперативних втручань у хворих із МЖ для відновлення жовчотоку. Доведено необхідність видалення причини блоку жовчотоку, щоб уникнути розвитку холангіту. Запропоновано ультразвукові критерії відновлення фізіологічного пасажу жовчі у хворих з I та II типом синдрому Міріззі, унаслідок лапароскопічної холецистофістулолітомії та пластики стінки холедоха при відкритій лапаротомії.

Робота має клініко-експериментальний характер. Для вивчення функції та гістоструктури печінки, а також структури стінки холедоха була сформована з 29 щурів лінії Вістар масою 270–310 г модель відновлення жовчотоку після повної обструкції холедоха [80]. Тварин виводили з експерименту через 3, 7, 14, 21 та 35 доби.

Клінічний розділ роботи базується на результатах лікування 114 хворих із синдромом жовтяниці та болями в животі, з яких у 52 (45 %) причиною болю став ГП, у 42 (38,8 %) — патологія ЖМ і позапечінкових жовчних шляхів, у 20 (17,2 %) пацієнтів болі були пов'язані з фіброзом печінки, цирозом печінки, гострим і хронічним гепатитом.

Окремо проведено вивчення гістоструктури ЖМ при цирозі печінки (10), її фіброзі (7) у порівнянні з нормою (16) для обґрунтування диференційної діагностики паренхіматозної жовтяниці. Для доказової бази було використано клініко-лабораторні, променеві (УЗД, КТ, МРТ), інструментальні, морфологічні та статистичні методи дослідження.

Результати експериментальних досліджень показали, що за повної обструкції жовчотоку вже на 3 добу відбулося порушення гістоструктури печінки, що виявилось збільшенням площі жовчних проток, фіброзом

портальних зон 0–1 стадії. У ці терміни в стінці холедоха виявлено явища гострого катарального, у поодиноких випадках, флегмонозного холедохіту.

З 14 доби зазначено ознаки відновлення жовчотоку внаслідок появи в потовщеній стінці холедоха дрібних новоутворених залоз, що свідчить про процеси реканалізації. У печінці на 14 добу експерименту виявлено значне порушення правильної гістоструктури печінки у вигляді мостоподібного фіброзу з рідкими хибними часточками, що відповідало 4–5 стадії фіброзування. Частки, що збереглися, мали «з'їдений» вигляд через заміщення гепатоцитів холангіоцитами. Новоутворені жовчні протоки здебільшого були безсформованих просвітів, портальні зони були виключно зливного характеру в складі поширених порто-портальних септ.

На 21 добу у випадках початково повної обструкції холедоха з'являється різниця в мікроскопічній картині печінки. У тих випадках, де в ці терміни спостерігали нормальні показники білірубіну крові, виявлено значну зміну гістоструктури печінки у вигляді відновлення її часточкової архітекtonіки. Проте, проліферація жовчних проток у деяких випадках продовжувала наростати зі значним заміщенням паренхіми печінки. Найчастіше гістоархітекtonіка печінки майже повністю відновлювалася. Фіброз коливався від 0 до 1–2 ступеня.

Зміни холедоха також були гетерогенними: від помірного потовщення його стінки зі слабким фіброзом та підгострим слабким запальним процесом до вираженого фіброзу стінки, флегмонозного запального процесу з проліферацією жовчних проток різного ступеня вираженості.

На 35 добу в 75 % випадках спостерігали мікроскопічну картину відновлення гістоструктури печінки. У цих тварин був нормальний рівень білірубіну крові.

На 21 добу у тварин із гіпербілірубінемією ознаки холестазу не знижувалися й мікроскопічні зміни печінки, що відбивали його, також зберігалися. Паралельно зростаючому рівню білірубіну продовжувала наростати проліферація жовчних проток зі ще більшим заміщенням паренхіми печінки. Підрахунок ЧЖП у кожному портальному тракті ставав неможливим через

втрати залізистих просвітів, розмаїття холангіоцитів та його попередників, і навіть відсутність меж порталних зон із поширенням проліферації холангіоцитів, які заміщають значний об'єм паренхіми. Фіброз залишався на тому ж рівні та відповідав 4–5 стадії.

У стінці холедоха у всіх тварин було виражене потовщення через фіброз, клітинну строму підгострого запального процесу з флегмонозним компонентом. Також відзначалася наявність новоутворених жовчних проток різного діаметра, як у стінці холедоха, так і за його межами.

На 28 добу експерименту загалом мікроскопічна картина в печінці відповідала такої на 21 добу.

На 35 добу у тварин із гіпербілірубінемією суттєвої динаміки мікроскопічних змін не відбулося. Гістоструктура печінки залишалася порушеною й була представлена хибними часточками та значним витісненням гепатоцитів стромою з проліферуючими холангіоцитами.

Динаміка морфологічних змін, що відбувалися в печінці та холедосі при повному експериментальному холестазі, показала вже на 3 добу виражені дегенеративні зміни, що супроводжувалися руйнуванням структури печінкових часточок, вираженими процесами фіброзу. Деструктивно-запальні зміни в печінці, що почалися, не знали зворотного розвитку при частковому відновленні жовчотоку після 14 днів обструкції холедоха. Часткова реканалізація жовчної протоки, що виникла через 14 днів, сприяла лише нормалізації рівня білірубіну в крові.

В експерименті встановлено, що в стінці холедоха при повній його непрохідності вже з 3 діб виникає катаральний холедохіт, який переходить у флегмонозну форму. До 35 діб в умовах уже частково відновленого жовчотоку, але не усуненої його причини (лігатура з холедоха не видалена), у стінці холедоха розвиваються фібротичні процеси проліферації жовчних проток на фібротичне запалення.

Отримані результати вказують на той факт, що у тварин часткове відновлення жовчотоку в міру подовження термінів експерименту відбулося

внаслідок розвитку жовчних капілярів у стінці холедоха. Одночасно збільшується ризик холангіту, що негативно позначається на стані функції печінки. Отже, для нормалізації функції печінки необхідним є хірургічне усунення обструкції холедоха будь-якого ступеня, навіть мінімального.

Таким чином, показано, що навіть при відновленому жовчотоку внаслідок розвитку жовчних капілярів у стінці холедоха, за умови не усунення причини блоку в стінці холедоха, розвивається гнійне запалення. Причина обструкції холедоха, що зберігається, навіть у випадках відновлення пасажу жовчі, сприяє розвитку холангіту.

Для обґрунтування ультразвукової семіотики ЖМ при паренхіматозній жовтяниці було вивчено гістоструктуру його стінки в разі цирозу печінки (10), фіброзу (7) у порівняння з нормою.

Проведене дослідження стінок ЖМ показало, що їхня товщина в середньому становила  $3,67 \pm 0,2$  мм і коливалася від 2,3 до 6,2 мм. Встановлено, що товщина стінки ЖМ при цирозі склала  $4,4 \pm 0,3$  і була більшою в порівнянні зі стінкою ЖМ при фіброзі печінки I–III стадії ( $p < 0,03$ ) і ЖМ у нормі ( $p < 0,01$ ).

Критичним значенням товщини стінки ЖМ, характерної для цирозу, можна вважати стінку товщиною 4 мм і більше. Так, зважаючи на кількість спостережень пацієнтів із ЖМ, товщина стінки яких була  $\geq 4$  мм і  $< 4$  мм, отримано статистично значущу різницю між цирозом і фіброзом ( $\chi^2 = 5,1$ ,  $p < 0,03$ ), а також між цирозом і нормою ( $\chi^2 = 6,8$ ,  $p = 0,01$ ).

Під час дослідження структури стінки ЖМ виявлено широкий спектр патоморфологічних змін із боку її шарів у вигляді атрофії або потовщення слизової оболонки або гіперплазії. Потовщення стінки ЖМ відбувалося зазвичай унаслідок гіперплазії м'язового шару у вигляді потовщення м'язових волокон стінки, що на деяких ділянках супроводжувалося появою фіброзу вогнищового м'язового шару.

Запальний інфільтрат відзначався наявністю в стінці ЖМ імунокомпетентних клітин мононуклеарної морфології, що було представлено переважно лімфоцитами. Інфільтрат локалізувався в слизовому шарі, де часто

лімфоцити не спостерігалися або були поодинокі серед інших шарів стінки. Треба наголосити, що з дослідження були виключені всі випадки гострого та хронічного холециститу в стадії загострення, при яких можна виконати оперативне втручання, яке ймовірно могло стати причиною потовщення стінки ЖМ.

Слід зазначити, що в разі цирозу печінки в стінці ЖМ зона фіброзу втрачала фібрилярну структуру, ущільнення ставало більшим, а кількість фібробластів і фіброцитів, які синтезують колагенові волокна, знижувалася. Такі ділянки гіалінозу є вторинними дистрофічними змінами сполучної тканини.

Дані гістологічного дослідження показали, що є чітка тенденція розвитку фіброзу та гіалінозу в стінці ЖМ при цирозі печінки. У процесі зіставлення частоти ознак гіалінозу стінки ЖМ у групі з цирозом і без нього встановлено, що вірогідною ознакою в пацієнтів із цирозом є гіаліноз стінки ( $\chi^2 = 4,5$ ,  $p < 0,05$ ). Отже, стінка ЖМ при цирозі печінки більше потовщена, ніж без цирозу або фіброзу печінки I–III ступенів.

Таким чином, встановлено, що з усіх морфологічних змін стінки ЖМ саме фіброз і гіаліноз спричиняють її потовщення при цирозі печінки. З огляду на особливості фізики ультразвукової хвилі, на ехограмах такі зміни виявлялися яскраво-білою смугою.

У літературі описаний подібний випадок із потовщенням стінки ЖМ до 15 мм [21]. Проте автори розцінили його як гострий холецистит у хворого на вірусний гепатит, оскільки спостерігали поєднання потовщення стін ЖМ і болю в підребер'ї праворуч.

Численними дослідженнями встановлено, що «хворий» із різних причин гепатоцит не в змозі в належному обсязі синтезувати та постачати через внутрішньопечінкові жовчні протоки в ЖМ жовч [121, 137, 157]. Недостатнє надходження білірубину в просвіт ЖМ призводить до його «запустіння», що сприяє «пролабуванню» слизової оболонки в просвіт ЖМ. Саме цей феномен збільшує на ехограмах товщину стінки ЖМ, надаючи їй двоконтурності у хворих із гепатоцелюярною недостатністю.



Такі ехограми характерні для пацієнтів із гострим чи хронічним активним гепатитом. Нерідко їх приймають за гострий холецистит у хворих на гострий гепатит.

У хворих із гепатоцелюлярною недостатністю на тлі цирозу печінки також є «запустіння» ЖМ, але слизова оболонка не пролабує в його просвіт, оскільки в стінці ЖМ знаходиться надлишковий вміст сполучнотканинних елементів. Під час гострого активного гепатиту та цирозу печінки з гепатоцелюлярною недостатністю УЗД семіотика печінкових проток буде однаковою, а УЗД семіотика ЖМ буде різною, що підтверджено даними проведеного гістологічного дослідження.

У літературі відомі УЗД ознаки МЖ, які базуються на розширенні всередині та позапечінкових жовчних шляхів. У монографії Т. І. Тамм і співав. «Синдром жовтяниці» [52] подана схема етапів розвитку МЖ. Спочатку виникає блок, що порушує фізіологічне надходження жовчі. Унаслідок цього розвивається холестаза, що спричиняє розширення жовчних шляхів над місцем перешкоди. Одночасно формується гіпербілірубінемія, що клінічно виявляється жовтяницею при вмісті білірубину в крові на рівні 50–60 мкмоль/л.

Отже, МЖ припускає завжди присутність розширених жовчних шляхів над місцем перешкоди. Цей феномен відсутній у клінічній картині паренхіматозної жовтяниці [99, 117, 140].

Відмінності в ланках формування механічної та паренхіматозної жовтяниці стали підставою для створення способу диференційної діагностики цих двох видів жовтяниці за даними УЗД [60].

Загальним для всіх видів жовтяниці є збільшення печінки, але при механічній жовтяниці завжди є розширення жовчних шляхів вище місця перешкоди. У разі паренхіматозної жовтяниці середині та позапечінкові жовчні ходи не розширені, але спостерігається симптом «запустіння жовчного міхура» з двоконтурною стінкою при гострому гепатиті внаслідок пролабування слизової та її набряку. При цирозі печінки стінка ЖМ на ехограмах, навпаки, широка,

яскраво-біла через наявність надлишку сполучнотканинних структур у стінці та ложі міхура [51].

Вірогідною ознакою МЖ, за даними УЗД, є лише розширення жовчних шляхів, а ознаками паренхіматозної жовтяниці є відсутність розширення жовчних шляхів та наявність симптому «запустіння жовчного міхура». За таких умов характер стінок ЖМ при гострому гепатиті та цирозі печінки має свої відмінності [79].

Отже, у хворих із гострим болем у животі та жовтяницею для диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці в ургентній хірургії необхідно використовувати дані ультразвукового дослідження печінки, жовчного міхура та позапечінкових жовчних шляхів [60].

Диференційну діагностику жовтяниці з застосуванням УЗД проведена в 52 хворих на ГП та синдром жовтяниці. З них механічна природа жовтяниці виявлена в 42 (80,9 %) випадках: у 28 (53,8 %) причиною жовтяниці був холедохолітіаз, причому в 8 (15,5 %) хворих був ущемлений камінь ВДС, у 7 (13,5 %) камені були в панкреатичній, а в 13 (25 %) — у супрадуоденальній частини холедоха; в 14 (26,9 %) хворих причиною МЖ був гострий холецистит з інфільтратом у ділянці шийки.

У 10 (19,2 %) випадках, за даними УЗД, мала місце паренхіматозна жовтяниця.

На підставі даних УЗД було визначено різні показання до тактики лікування хворих із синдромом жовтяниці та ГП. Хворим із підтвердженою МЖ у поєднанні з ГП були виконані екстрені та термінові оперативні втручання.

У 8 (15,4 %) пацієнтів під час потрапляння до лікарні в процесі УЗД поряд з ознаками ГП виявлено одночасне розширення загальної жовчної протоки та головної панкреатичної протоки, що є ознаками ущемленого каменю у ВДС. Цим хворим у перші 3 години з моменту надходження була виконана екстрена ЕПСТ, під час якої відійшов ущемлений камінь у просвіт дванадцятипалої кишки.

У 7 (13,5 %) пацієнтів, за даними УЗД, було виявлено камені в панкреатичній частині холедоха. Їм також була проведена екстрена ЕРХПГ, під час якої виявлено відсутність надходження жовчі до дванадцятипалої кишки. Таким хворим в екстреному порядку було виконано ЕПСТ із вилученням конкрементів кошиком Дорміа та поставленням назобіліарного дренажу в просвіт холедоха. Надалі цим пацієнтам була призначена базова інфузійна патогенетична протипанкреатична та гепатотропна терапія.

Ефективність лікування контролювали за даними клінічного, біохімічного та ультразвукового досліджень.

Зазначено, що больовий синдром зменшився вже наступної доби після усунення причини ГП. Повне зникнення болю відбувалося в терміни, відповідні зменшенню набряку та поліпшенню структури ПЗ.

У процесі дослідження біохімічних показників зазначено зниження рівня амілази крові на 2–3 добу. Нормалізація печінкових показників відбувалася в пізніші терміни й залежала від тривалості жовтяниці: чим довше був період гіпербілірубінемії, тим триваліший термін відновлення функції печінки, попри нормалізацію структури та функції ПЗ.

При контрольному УЗД, яке виконали на 3 добу, у всіх 15 хворих виявлено вірогідне зменшення ширини холедоха та головної панкреатичної протоки, а ПЗ зменшилася в розмірі, контури її стали чіткішими.

У 13 (25 %) пацієнтів із ГП та конкрементами в супрадуоденальній частині холедоха ЕПСТ виконана в перші 24 години від моменту надходження. Причиною холедохолітіазу у всіх випадках у момент дослідження виявлено стенозуючий папіліт. Крім цього в шлунку виявлено ділянки вогнищового гастриту, інтенсивність якого корелювала зі ступенем запалення в ПЗ. Цим пацієнтам виконано ЕПСТ із подальшим дренажуванням холедоха назобіліарним дренажем.

У 6 (11,5 %) пацієнтів камені з холедоха відійшли самостійно, а на тлі консервативної терапії, що проводилася, запалення ПЗ набуло оборотної форми. Остаточний етап лікування полягав у проведенні ЛХЕ, з підведенням дренажу до

Вінслового отвору. У 7 випадках, коли конкременти через їхні великі розміри, не вдалося витягти кошиком Дорміа, була виконана відкрита лапаротомія, під час якої видалено ЖМ і проведено холедохолітотомію. У всіх випадках операція завершувалася глухим швом холедоха і дренажуванням отвору Вінслового. У 5 хворих через виражений набряк головки ПЗ була мобілізована дванадцятипала кишка за Кохером і підведено дренаж до заочеревинного простору за головою ПЗ. У цій групі хворих летальні наслідки не було відзначені.

У 14 (26,9 %) хворих, за даними УЗД, причиною ГП та механічної жовтяниці з'явився інфільтрат у ділянці шийки запаленого ЖМ. Під час дослідження встановлено, що блок жовчотоку був спричинений запаленим ЖМ, середній об'єм якого становив  $136 \pm 1,3 \text{ см}^3$ , а товщина стінок —  $4,9 \pm 0,4 \text{ мм}$ . На ехограмах видно розширену загальну печінкову протоку й холедох, що спався. Цим хворим ЕРХПГ не виконували через відсутність для цього показань. Їм була призначена в момент надходження антибактеріальна, протипанкреатична та гепатотропна терапія. Через 7–10 діб під час дослідження зафіксовано зниження рівня білірубіну із  $64 \pm 1,1 \text{ мкмоль/л}$  до  $38 \pm 0,9 \text{ мкмоль/л}$ . Під час проведення в ці терміни УЗД з'явилася візуалізація впродовж усього гепатикохоледоха та зменшення інфільтрату в ділянці шийки ЖМ. Усім хворим було виконано ЛХЕ після стихання ознак ГП.

Отже, результати дослідження показали, що причини МЖ у хворих на ГП пов'язані з обструкцією гепатохоледоха на різних рівнях. Це, зі свого боку, вимагає індивідуального вибору обсягу хірургічного втручання. Наявність обструкції в дистальній частині й холедосі та ВДС є показанням до екстреного відновлення пасажу жовчі ЕПСТ. У випадках, коли причина холестазу розташована на рівні супрадуоденальної частини гепатикохоледоха, необхідне її усунення у вигляді ендоскопічної санації холедоха або холецистектомії.

Ендоскопічні втручання на жовчних шляхах у хворих на ГП та МЖ сприяють одночасно відновленню пасажу жовчі через холедох та усунення причини ГП. У хворих із гострим холециститом, ускладненим інфільтратом у ділянці шийки та панкреатитом, методом вибору може бути ЛХЕ після курсу

антибактеріальної терапії. Це запобігає прогресуванню ГП, зменшує кількість гнійних ускладнень, скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі та кількість летальних випадків.

Диференційний підхід до лікування ГП і МЖ дав змогу уникнути марних втручань на ВДС і холедосі, уникнути летальних наслідків та зменшити терміни перебування хворого в стаціонарі з  $45 \pm 8,6$  до  $15 \pm 3,5$  ліжко-днів.

У хворих на тяжку форму ГП метаболічні порушення в печінковій клітині відбуваються внаслідок масивного надходження до печінки продуктів розпаду, що утворюються в процесі панкреонекрозу. Цих хворих госпіталізують до відділення інтенсивної терапії для проведення комплексу реанімаційних заходів, спрямованих на усунення причин жовтяниці та збереження функціональної активності печінки.

Аналіз результатів дослідження виявив в 10 (19,2%) пацієнтів паренхіматозну жовтяницю на тлі ГП. Ця група хворих була найтяжчою, оскільки в процесі оцінювання їхнього ступеня тяжкості за шкалою Ranson встановлено, що всі пацієнти мали 5–6 балів і потрапили до групи з прогнозованою летальністю до 100%. Результат захворювання хворих у цій групі визначався повнотою та своєчасністю надання консервативної терапії. При надходженні цим хворим виконано УЗД, при якому встановлено паренхіматозний характер жовтяниці. За ультразвуковими критеріями ми виділили 2 типи дифузного ураження печінки у хворих на ГП, що супроводжувалися паренхіматозною жовтяницею.

У 4 (7,7%) пацієнтів зовнішні ознаки жовтяниці супроводжувалися гіпербілірубінемією з відносним підвищенням кон'югованої фракції білірубіну і високими трансаміназами. Рівень загального білірубіну становив  $88,3 \pm 4,4$  ммоль/л, кон'югованого —  $53,0 \pm 3,5$  ммоль/л, некон'югованого —  $31,7 \pm 3,1$  ммоль/л, водночас АЛТ —  $126 \pm 5,4$  од., АСТ —  $98 \pm 2,3$  од. Під час УЗД у цих хворих виявлено збільшення печінки в дорзовентральному напрямку до  $17 \pm 0,9$  см з однорідною структурою та рівномірно підвищеною ехогенністю, край її був

закруглений, структура однорідна, ехогенність поступово підвищена, спостерігали симптом «обрубаних печінкових вен».

Попри білірубінемію внаслідок кон'югованої фракції в пацієнтів не відзначено розширення всередині та позапечінкових жовчних проток, ЖМ за таких умов був дещо збільшений або звичайних розмірів, стінки його не змінені.

Під час гістологічного дослідження біоптатів печінки, які були взяті при подальших операціях, у цих хворих виявлено її токсичну дистрофію, для якої характерна наявність лімфоїдних інфільтратів із включеннями, які локалізуються у вигляді одиничних сегментоядерних нейтрофілів у міжчасточковій сполучній тканині та в печінкових клітинах. В останніх виявлені помірні ознаки жирової дистрофії.

Найтяжчу групу хворих із кількістю балів  $> 6$  за шкалою Ranson склали 6 пацієнтів, у яких під час потрапляння до лікарні виявлені значні зміни в печінці та виражені зміни ПЗ.

Під час УЗД із боку ПЗ виявлено в усіх випадках відзначено збільшення голівки ( $41,2 \pm 1,0$  см), тіла ( $29,8 \pm 0,9$  см) та хвоста ( $51 \pm 1,1$  см), а також скупчення рідини в сальниковій сумці в 4 пацієнтів, у малому тазу — в 1 хворого, ретроколярно ліворуч рідина локалізувалася у 2 хворих.

На ехограмах спостерігали гепатомегалію з різко підвищеною ехогенністю — «біла» печінка, що нагадує печінку хворих на жировий гепатоз. Однак у цих хворих був симптом «запустіння» ЖМ і відсутність смуги згасання ультразвуку. Такі зміни розцінені як тяжке дистрофічне ураження гепатоцитів, що згодом підтвердили дані гістологічної структури печінки під час постмортального дослідження.

На гістограмах цих хворих виявлено густу запальну інфільтрацію порталльної зони з присутністю сегментоядерних лейкоцитів. У гепатоцитах печінкових часточок у цитоплазмі спостерігали накопичення бурого пігменту.

Наявність лейкоцитарної інфільтрації печінкових часточок можна пояснити вираженою запальною реакцією печінки у відповідь на масивне надходження через воротну вену у хворих на панкреонекроз продуктів розпаду.

Останні спричиняють виражені метаболічні порушення в гепатоциті, які призводять до порушення як структури клітини печінки, так і її функції. Порушення структури печінки різного ступеня призводить до порушення провідності ультразвуку та різного зображення печінки на ехограмах. Зі свого боку, зміни, що відбуваються в гепатоциті, призводять до порушення функції органу, що виявляється паренхіматозною жовтяницею.

Комплекс консервативних заходів у цій групі хворих полягав у забезпеченні фізіологічного спокою ПЗ, пригніченні протеолітичної активності плазми крові, інтенсивній гепатотропній, дезінтоксикаційній, антиоксидантній та антибактеріальній терапії. Як засіб, який пригнічує секрецію ПЗ, використовували похідні соматуліну — по 0,1 мг/мл 3 рази на день. Одночасно з цим хворі отримували ербісол — по 2 мл 2 рази на день, а також інтенсивну гепатотропну терапію у вигляді спазмолітиків, дезагрегантів, антиоксидантів і препаратів, спрямованих на стабілізацію метаболізму гепатоцитів, а також їхньої цитоліми (гепаризин, ліпоева кислота).

Поліпшення стану хворих у цій групі під впливом консервативної терапії виявлялося насамперед нормалізацією функції печінки, зменшенням зовнішніх ознак жовтяниці, зниженням трансаміназ та покращенням протеїнограми. Ці ознаки корелювали з даними ехограм.

Динамічний нагляд за параметрами печінки показав, що нормалізація її функції відбувалася швидше, ніж зміни її структури.

У цій групі вже в безжовтяничний період на 10–12 день у пацієнтів, які вижили, під час повторного УЗД виявлено скупчення рідини в піддіафрагмальному просторі праворуч і у 2у вільній черевній порожнині. Водночас структура ПЗ у них була однорідною, що свідчило про відсутність секвестрів, хоча її розміри були збільшеними. Хворим із піддіафрагмальним скупченням рідини під місцевою анестезією була проведена транскутанна пункція під контролем УЗД. Евакуйовано 180–300 мл прозорої рідини, у якій рівень активності амілази становив  $580 \pm 2,1$  г/год л. Надалі в цих хворих настало повільне одужання на тлі проведеної консервативної терапії.

Двом хворим була виконана лапароскопічна санація черевної порожнини з евакуацією геморагічної рідини об'ємом 460–500 мл з активністю амілази  $220 \pm 5,3$  г/год л.

З 10 (19,2 %) пацієнтів із ГП та наявністю паренхіматозної жовтяниці 4 хворих померли від прогресуючої поліорганної недостатності, джерелом якої стала печінкова недостатність.

Отже, використання методу УЗД уже при потраплянні хворого до лікарні створює можливість визначити характер жовтяниці у хворих на ГП. Ступінь функціональної недостатності печінки визначали за результатами біохімічного дослідження крові. Зміни, виявлені в печінці на ехограмах підтверджені даними гістологічного дослідження та визначали якісний склад реанімаційних заходів, що склалися з базової терапії з акцентом на гепатотропні препарати, дія яких спрямована на стабілізацію печінкової клітини, що загалом сприятливо впливає на функцію печінки. Нормалізація функції печінки запобігає розвитку синдрому поліорганної недостатності, у якому гепатоцелюлярна недостатність відіграє ключову роль [39].

Аналіз результатів лікування 52 хворих на ГП у поєднанні із синдромом жовтяниці показав, як важливо визначити характер жовтяниці, яка суттєво впливає на тактику: при механічній жовтяниці необхідно проводити ендоскопічне дослідження, іноді екстрено. Залежно від виявлених змін із боку ВДС у хворих на ГП із МЖ виконували різні малоінвазивні хірургічні втручання, які створили можливість відновили пасаж жовчі у дванадцятипалу кишку. Надалі тактика лікування цих хворих залежала від динаміки морфологічних змін, які відбувалися в залозі. Завдяки своєчасній діагностиці та усуненню причини жовтяниці та ГП за допомогою ендоскопічних втручань, перебіг ГП набував оборотного процесу. Летальних наслідків у хворих цієї групи не було.

У тих випадках, коли при надходженні пацієнта до лікарні була виявлена паренхіматозна жовтяниця, усіх хворих скеровували до відділення реанімації. Ним проводилася комплексна патогенетична терапія, спрямована на придушення ланок запалення ПЗ і стабілізацію структури та функції печінки, оскільки



дисфункція гепатоцитів відіграє ключову роль у розвитку поліорганної недостатності у хворих на ГП. Летальність у хворих на ГП та паренхіматозну жовтяницю склала 40 %.

Однією з причин МЖ у хворих на ГХ є синдром Міріззі, який виникає в пацієнтів унаслідок частих перенесених загострень.

Виділення в нашому дослідженні групи хворих із синдромом Міріззі з усіх ускладнень ЖКХ, які супроводжуються жовтяницею, стало необхідним із кількох причин. По-перше, цей вид ускладнення нині трапляється досить часто. По-друге, складності діагностики в цієї категорії хворих під час якої треба диференціювати природу жовтяниці. Потім необхідно підтвердити наявність синдрому Міріззі та визначити його тип. Далі обрати обсяг оперативного втручання, максимально фізіологічний для хворого. Аналіз даних літератури показав, що з усіх цих питань у хірургів немає єдиної думки [25, 42, 50, 53, 67, 83, 123, 132, 171].

У хворих на синдром Міріззі I типу та наявністю жовтяниці нерідко виконують невиправдані оперативні втручання на ВДС, порушуючи його структуру та функцію. У пацієнтів із синдромом Міріззі II типу оперативні втручання найчастіше закінчують білідигестивними анастомозами з відведенням пасажу жовчі в худу кишку.

До нашого дослідження увійшли 42 пацієнти з обома типами синдрому Міріззі, ускладненим МЖ, які перебували в клініці за останні 20 років (2000–2021 рр.). До групи порівняння увійшли 14 хворих, які були на лікуванні з 2000 р. до 2016 р. В основну групу включено 28 пацієнтів, які перебували на лікуванні з 2017 р. до 2021 р. з підтвердженою МЖ, причиною якої був синдром Міріззі: 21 (75 %) пацієнт — із синдромом Міріззі I типу, 7 (25 %) — із синдромом Міріззі II типу.

Оцінювання результатів лікування 14 хворих із синдромом Міріззі в групі порівняння проводили ретроспективно, виходячи з аналізу історій хвороби. Критеріями оцінювання були обсяг виконаних діагностичних процедур та оперативних втручань, кількість післяопераційних ускладнень, кількість

випадків зі збереженим фізіологічним пасажом жовчі та кількість летальних наслідків. Діагноз у цих хворих ставили за даними лабораторних досліджень, УЗД та ЕРХПГ.

У групі порівняння після виконання папілотомії та ЕРХПГ у 4 (28,6 %) з 14 пацієнтів трапилася помірна кровотеча з папілотомної рани, яка була зупинена ін'єкційним способом. У 3 (21,4 %) хворих виник гострий панкреатит, перебіг якого у 2 випадках був легкої форми. Проведена консервативна терапія в обох випадках призвела до одужання.

В однієї пацієнтки гострий панкреатит був тяжкої форми з розвитком заочеревинної ретроколярної флегмони праворуч. Хвора одужала після 2 оперативних втручань в обсязі розкриття та дренивання заочеревинної флегмони.

В 11 пацієнтів з I типом синдрому Міріззі в групі порівняння ЛХЕ виконано 3 (21,7 %), відкрито ХЕ — 5 (35,7 %) та 3 (21,5 %) проведено конверсію через нерозпізнаний переміхурний інфільтрат. У хворих, яким було виконано конверсійну ХЕ в 1 (7,1 %) випадку було нагноєння лапаротомної рани та в 1 (7,1 %) випадку тривале витікання жовчі з ложа ЖМ.

Пацієнтам із 2 типом синдрому Міріззі в 1 (7,1 %) випадку виконана ХЕ з частковим ушиванням дефекту стінки холедоха та зовнішнім дрениванням за Кером. У 2 (14,3 %) хворих був видалений ЖМ, а на рівні розташування фістули сформований гепатикоеюноанастомоз на вимкненій Ру петлі.

Отже, аналіз історій хвороби 14 хворих на синдром Міріззі показав, що після УЗД усім хворим виконано ЕРХПГ та ЕПСТ. Остання діагностична маніпуляція спричинила ускладнення в 7 (50 %) хворих. Нерозпізнані до операції запальні інфільтрати в ділянці шийки ЖМ, що здавлюють гепатикохоледох спричинили конверсії в 3 (27 %) пацієнтів.

В основній групі (28 пацієнтів) клінічні вияви синдрому Міріззі, дані лабораторних досліджень та УЗД вірогідно не відрізнялися від таких у групі порівняння ( $p > 0,05$ ). Їм також для визначення типу синдрому Міріззі виконували ЕРХПГ. Однак при незміненому ВДС проводили тільки балонну

дилатацію сосочка. Це дало змогу уникнути таких ускладнень після діагностичних маніпуляцій, як кровотеча з папілотомної рани. У 4 (14,2 %) пацієнтів після ЕРХПГ виник напад ГП у легкій формі, який був купований через проведення консервативної терапії впродовж 3 діб.

З 28 пацієнтів, за даними ЕРХПГ, 1 тип синдрому Міріззі виявлено у 21 (75 %) пацієнта та 2 тип — у 7 (25 %) хворих.

Лікування 21 пацієнта із синдромом Міріззі I типу було диференційованим. 12 (57,1 %) пацієнтам, причиною жовтяниці у яких стало здавлення гепатикохоледоха конкрементом, виконано ЛХЕ. У післяопераційному періоді нормалізація рівня білірубіну відбулася на 2–3 добу.

У 9 хворих зі щільним інфільтратом у ділянці шийки міхура при зборі анамнезу виявлено, що тривалість захворювання склала від 5 до 12 діб. Їм було призначено інфузійну антибактеріальну та протизапальну терапію під контролем УЗД. Зниження рівня білірубіну в цих пацієнтів відзначено з третьої доби, а його нормалізація настала в 5 хворих на 6 добу, у 4 пацієнтів — на 8 добу. У ці терміни їм було виконано ЛХЕ.

У процесі вибору способу оперативного втручання в 7 хворих з II типом синдромом Міріззі ми брали до уваги дані візуалізації стану ЖМ. У трьох випадках на ехограмах у хворих стінка ЖМ не визначалася, а його просвіт був заповнений конкрементом, який через фістулу випинався в просвіт холедоха й перекривав його просвіт. Об'єм ЖМ був трохи більше ніж  $26 \text{ см}^3$ . Цим хворим була виконана лапароскопічна холецистофістулолітомія за розробленою в клініці методикою [49].

У 4 випадках об'єм ЖМ становив  $38 \text{ см}^3 \pm 2,3$  з чіткою візуалізацією стінок на ехограмі. Цим хворим було виконано відкриту операцію з усуненням блоку та відновленням фізіологічного пасажу жовчі за методикою, розробленою в клініці [50].

Отже, при синдромі Міріззі I типу можливе проведення ЛХЕ без ендоскопічних втручань на ВДС за умови відсутності щільного інфільтрату в ділянці шийки міхура. У випадках, коли причиною МЖ є інфільтрат у ділянці

шийки міхура, хворим необхідно провести протизапальну й антибактеріальну терапію з подальшим виконанням ЛХЕ. В основній групі ЛХЕ виконано у 75 % хворих на синдром Міріззі.

У разі II типу синдрому Міріззі необхідно насамперед на ехограмах оцінити об'єм і стан стінок ЖМ. У випадках невеликого ( $30 \text{ см}^3$ ) об'єму та повного заповнення його просвіту камінням можливе виконання лапароскопічних оперативних втручань зі збереженням пасажу жовчі за методикою, розробленою в клініці [56, 57].

У тих випадках, коли збережено об'єм ЖМ у разі 2 типу синдрому Міріззі, можливе також відновлення фізіологічного пасажу жовчі при відкритій пластиці стінки холедоха за методикою, розробленою в клініці [51].

Отже, якісне обстеження хворих на ГХ, який ускладнений жовтяницею, дало змогу своєчасно розпізнати такий вид ускладнення ЖКХ, як синдром Міріззі та визначити його тип. Індивідуальний вибір лікувальної тактики у хворих цієї групи створив можливість уникнути конверсії, ускладнень і летальних наслідків. У всіх (100 %) пацієнтів основної групи, незалежно від типу синдрому Міріззі, вдалося зберегти фізіологічний пасаж жовчі у дванадцятипалу кишку, й у 24 (85,7 %) пацієнтів провести різні лапароскопічні оперативні втручання.

## ВИСНОВКИ

1. Причинами незадовільних результатів лікування хворих із болями в животі та синдромом жовтяниці є несвоєчасне визначення природи жовтяниці, у зв'язку з чим 26–35 % хворих розпочинають лікування в непрофільних стаціонарах. Наслідком невиправданих папілотомій є значна кількість ускладнень: в 28,6 % випадків — кровотечі з папілотомних ран та в 21,4 % — розвиток післяопераційного гострого панкреатиту.

2. У випадках експериментальної механічної жовтяниці при відновленні жовчотоку в терміни від 7 до 14 діб починаються процеси нормалізації гістоструктури та функції печінки, а повне їх відновлення можливе на 35 добу. В разі, коли жовчоток відновлено, але не було усунуто причину блоку, у 20 % випадків у стінці холедоха розвилось гнійне запалення.

3. Ознакою паренхіматозної жовтяниці за даними УЗД при гострому гепатиті є відсутність розширення жовчних проток та симптом «запустіння жовчного міхура», у вигляді двоконтурність його стінки. Ознакою цирозу печінки є товщина стінки жовчного міхура більше 5 мм з чіткими контурами та яскравою ехопозитивною структурою за рахунок наявності фіброзу та гіалінозу. При механічній жовтяниці без гострого холециститу відбувається розширення жовчних проток вище за місце перешкоди з незмінною структурою стінки жовчного міхура.

4. Консервативне лікування хворих на гострий панкреатит у поєднанні з паренхіматозною жовтяницею із застосуванням протипанкреатичної та гепатотропної терапії дало змогу знизити прогнозовану летальність за шкалою Ranson у 2,5 рази. Виконання екстрених ендоскопічних втручань на позапечінкових жовчних шляхах у хворих на гострий панкреатит і механічну жовтяницю дало змогу уникнути папілотомних ускладнень та летальних наслідків.

5. У пацієнтів з механічною жовтяницею, зумовленою синдромом Мірізі І типу, фізіологічний жовчоток відновлений шляхом холецистектомії в 75%. У

пацієнтів із синдромом Міриззі II типу відновлення фізіологічного жовчотоку досягнуто відкритим способом в 14,3% та лапароскопічним — в 10,7%:

- в разі об'єму жовчного міхура  $>30,0$  см<sup>3</sup> у хворих на хронічний холецистит виконували резекцію жовчного міхура і пластику дефекту холедоха клаптом з стінки жовчного міхура;

- в разі об'єму жовчного міхура  $< 30,0$  см<sup>3</sup>, використовували лапароскопічну холецистофістулотомію.

6. Запропонований спосіб диференційної діагностики жовтяниці дав змогу у хворих, яких госпіталізували ургентно, у 12,5% (10) випадках визначити паренхиматозну, а у 87,5% (70) механічну жовтяницю. Застосування ультразвукових критеріїв синдрому Міриззі створив можливість визначити спосіб операції для відновлення фізіологічного жовчотоку в усіх випадках. При синдромі Міриззі II типа у 4 (14,8%) випадках фізіологічний жовчоток відновлений відкритим, а у 3 (10,7%) — лапароскопічним способом.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Практичній охороні здоров'я запропоновано неінвазивний об'єктивний спосіб диференційної діагностики за ультразвуковими критеріями паренхіматозної та механічної жовтяниці, що можна виконати в ургентній ситуації (патент на корисну модель № 134089, від 25.04.2019).

2. Запропоновано експериментальне обґрунтування необхідності раннього проведення оперативних втручань із повним відновленням жовчотоку у хворих із механічною жовтяницею, що дасть змогу нормалізувати структуру та функцію печінки та запобігти розвитку холангіту.

3. Практичній охороні здоров'я запропоновано ультразвукові критерії для вибору способу операції з відновлення фізіологічного жовчотоку у хворих з II типом синдрому Міріззі лапароскопічною холецистофістулолітотомією. За таких умов об'єм жовчного міхура має бути  $> 30 \text{ см}^3$ .

4. Запропоновано ультразвукові критерії для відновлення фізіологічного жовчотоку у хворих з II типом синдрому Міріззі за допомогою відкритої резекції жовчного міхура та пластики стінки холедоха. За таких умов об'єм жовчного міхура має бути  $< 30 \text{ см}^3$ .

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Асфандиярова НС, Якубовская АГ. Доброкачественная гипербилирубинемия типа Жильбера. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022; 10(1): 75-80. Doi: 10.23888/НМЖ202210175-80
2. Атік Ахмед Абдурабо. Вибір тактики лікування хворих на гострий панкреатит, обтяжений синдромом жовтяниці [автореферат]. Харків: ХМАПО; 2003. 20 с.
3. Бейшенбаев РК, Сапаров Ш, Аvasов БА. Приоритетные направления в диагностике больных с механической желтухой различного генеза. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2017; 2: 94-96.
4. Білий ВЯ, Русин ВІ, Фомін ПД, Жовтоножко ОІ, Каштальян МА. Нариси хірургії жовчнокам'яної хвороби. Ужгород: Карпати; 2019. 236 с.
5. Блюгер АФ. Основы гепатологии. Рига: Звайгзне; 1975. 470 с.
6. Бойко ВВ, Авдосьєв ЮВ, Сочнєва АЛ, Мазорчук МС. Вибір об'єму оперативного лікування у пацієнтів із захворюваннями гепатикохоledoху, ускладненими механічною жовтяницею. Міжнародний медичний журнал. 2018; 24(1): 33-38.
7. Бойко ВВ, Клименко ГА, Малошнан АВ. Холедохолитиаз (диагностика и оперативное лечение). Харьков: Новое слово; 2008. 2016 с.
8. Борисенко ВБ. Жовчнокам'яна хвороба, ускладнена холедохолітіазом: сучасні аспекти діагностики. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021; 2(30): 66-70. doi: 10.26693/jmbs06.02.066
9. Борисенко ВБ. Нерешенные вопросы классификации механической желтухи. Клінічна хірургія. 2013; 2: 47-49.
10. Василюк СМ, Іванина ВВ. Мініінвазивне хірургічне лікування гострого біліарного панкреатиту. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2016; 1, ч. 2: 276-279.



11. Велигоцкий НН, Арутюнов СЭ, Лазуткина ЕА. Желчнокаменная болезнь, осложненная холестазом. Украинский журнал хирургии. 2018; 1(36): 21-3. doi: 10.22141/1997-2938.1.36.2018.133001
12. Григор'єв ПЯ, Стародуб ЄМ, Яковенко ЕП, Гаврилюк МЄ, Шостак СЄ. Хвороби органів травлення (діагностика і лікування). Тернопіль: Укрмедкнига; 2017. 448 с.
13. Губергриц НБ, Беляева НВ, Клочков АЕ. Лекарственные поражения печени: от патогенеза к лечению. Вестник клуба панкреатологов. 2020; 1(46): 72-80.
14. Данилюк СВ, Хіміон ЛВ, Будько ТМ, Рудь ОМ, Кармазіна АО, Лобода ТЄ, Обремський МВ, Метенько МВ. Сучасні підходи до діагностики та ведення хворих із холестатичним синдромом: наступність надання допомоги на амбулаторно-поліклінічному та стаціонарному рівнях. Раціональна фармакотерапія. 2016; 2(39): 5-9.
15. Десятерик ВІ, Котов ОВ, Мамчур ДВ. Оптимізація доопераційної підготовки та консервативного лікування обтураційної жовтяниці на тлі жовчнокам'яної хвороби. Клінічна хірургія. 2016; 9: 32-34.
16. Дзюбановський ІЯ, Дзюбановський ОІ, Смачило П, Галей ММ. Невідкладні мініінвазивні втручання у хворих на обтураційну жовтяницю. Харківська хірургічна школа. 2014; 3(66): 28-30.
17. Звягинцева ТД, Глущенко СВ. Карнитиновая недостаточность при неалкогольной жировой болезни печени и методы ее коррекции. Сучасна гастроентерологія. 2016; 5: 23-27.
18. Звягинцева ТД, Чернобай АИ, Харченко НВ. Неалкогольная жировая болезнь печени. В: Хронические заболевания печени. Харьков: Мадрид; 2016, с. 63-84.
19. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Аутоимунный гепатит. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2016; 1: 33-40.
20. Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Внутривіпеченочний холестаза: от патогенеза до лечения. Український медичний часопис. 2012; 3: 79-83.

- 21.Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Лекарственные поражения печени НПВП-ассоциированные гепатопатии: актуальность проблемы и современные терапевтические подходы. Український медичний часопис. 2014; 1: 80-85.
- 22.Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Первичный билиарный цирроз: от патогенеза до лечения. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2014; 1: 5-9.
- 23.Звягинцева ТД, Чернобай АИ. Функциональные заболевания органов пищеварения и их сочетание в свете современных представлений: от патогенеза до лечения. Сучасна гастроентерологія. 2015; 3: 61-72.
- 24.Каніковський ОЄ, Карий ЯВ, Бабійчук ЮВ. Етапна хірургічна тактика у хворих на механічну жовтяницю ускладнену гострим холангітом та біліарним сепсисом. Сучасні медичні технології. 2019; 2(3): 51-55.
- 25.Колкин ЯГ, Хацко ВВ, Дудин АМ, Комарь ЕЛ, Фоминов ВМ. Синдром Мириizzi: диагностика и хирургическая тактика. Український журнал хірургії. 2012; 2(17): 115-118.
- 26.Кулаєць ВМ, Багрій ММ, Попович ЛО, Кулаєць НМ. Первинний біліарний цирроз печінки: підходи до діагностики та лікування в умовах реальної клінічної практики. Art of Medicine. 2019; 1(4): 109-113.
- 27.Кутовий ОБ, Родинська ГО, Балик ДВ. Досвід лікування хворих із синдромом тяжкої механічної жовтяниці доброякісної етіології. Український журнал хірургії. 2018; 2(37): 36-40. doi: 10.22141/1997-2938.2.37.2018.147844
- 28.Лавренко ДО. Актуальні лабораторні аспекти в діагностиці обтураційної жовтяниці. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015; 15(4): 181-184.
- 29.Лаповець ЛЄ, редактор. Клінічна лабораторна діагностика. 2-е вид. Київ: Медицина; 2021. 472 с.
- 30.Лупальцов ВИ, Трофимов АВ. Восстановительные и реконструктивные операции на желчных протоках при их ятрогенных повреждениях и рубцевых структурах. Галицький лікарський вісник. 2016; 23(3, ч. 2): 55-58.

- 31.Луцик БД, редактор. Клінічна лабораторна діагностика. 2-е вид. Київ: Медицина; 2018. 288 с.
- 32.Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, Зульфигаров ИГ. Влияние частичной обструкции общего желчного протока без гипербилирубинемии на печень. Клінічна хірургія. 2019; 86(8): 67-1. doi: 10.26779/2522-1396.2019.08.67
- 33.Мамонтов ИН, Тамм ТИ, Ивахно ИВ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, Самбург ЯЮ. Морфологические изменения печени при экспериментальном остром билиарном панкреатите. Клінічна хірургія. 2017; 5: 61-63.
- 34.Мамонтов ИН. Общий объем гепатоцитов как фактор выживаемости при экспериментальной обструкции внепеченочных желчных путей. Харківська хірургічна школа. 2020; 1: 21-26.
- 35.Мамонтов ИН. Результаты лечения больных по поводу синдрома Mirizzi. Клінічна хірургія. 2016; 9: 25-27.
- 36.Муравйов ПТ, Запорожченко БС, Бородаєв ІЄ, Запорожченко МБ, Макрем Хархурі. Деякі особливості ведення хворих із вогнищевими захворюваннями біліопанкреатодуоденальної зони, ускладненими механічною жовтяницею. Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2021; 3-4: 57-62. doi: 10.31071/promedosvity2021.03-04.057
- 37.Ничитайло МЕ, Грубник ВВ, Ковальчук АЛ, Галочка ИП, Дяченко ОВ. Минимально инвазивная хирургия патологии желчных протоков. Киев: Здоров'я; 2005. 424 с.
- 38.Ничитайло МЕ, Грубник ВВ, Лурия ИА. Видеоэндоскопическая диагностика и минимально инвазивная хирургия холелитиаза. Киев: Медицина; 2013. 296 с.
- 39.Ничитайло МЕ, Захараш МЮ, Огородник ПВ, Захараш МП. Механическая желтуха и холангит при холедохолитиазе. Диагностика и хирургическая тактика. Киев: САМ; 2015. 280 с.

40. Ничитайло МЮ, Каніковський ОЄ, Карий ЯВ, Бабійчук ЮВ. Хірургічна тактика за ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби у пацієнтів поважного віку. Клінічна хірургія. 2017; 5: 9-12.
41. Ничитайло МЮ, Кондратюк ОП, Хілько ЮО, Огороднік ПВ, Дейніченко АГ, Кондратюк ВА. Динаміка показників гепатодепресивного синдрому у хворих із механічною жовтяницею пухлинного генезу після ендоскопічної і лапароскопічної паліативної декомпресії загальної жовчної протоки. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2018; 3: 91-99.
42. Подолужный ВИ. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения. *Fundamental and clinical medicine*. 2018; 3(2): 82-92.
43. Рахманов КЕ, Давлатов СС, Насимов АМ. Усовершенствованная хирургическая тактика при синдроме Мириizzi. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2020; 3: 24-28.
44. Русин ВІ, Румянцев КЄ, Павук ФМ. Лікування синдрому Міріззі. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2019; 2: 5-10. doi: 10.11603/2414-4533.2019.2.10411
45. Сипливий ВО, Євтушенко ДВ, Наумова ОВ, Євтушенко ОВ. Обтураційна жовтяниця при холедохолітіазі як гострий невідкладний стан гепатопанкреатобіліарної системи. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017; 16(3): 59-61.
46. Сипливый ВА, Евтушенко ДВ, Наумова ОВ, Андреещев СА, Евтушенко АВ. Морфологические изменения печени при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, в зависимости от ее длительности. Клінічна хірургія. 2016; 2: 20-23
47. Стаценко АА, Ничитайло МЕ, Скумс АВ, Огороднік ПВ, Павловская МН. Содержание интерлейкина-6 в протоковой желчи и сыворотке у больных с обтурационной желтухой неопухолевого генеза. Український медичний часопис. 2003; 6(38): 123- 125.

48. Степанов ЮМ, Діденко ВІ, Динник ОБ, Коненко І С, Ошмянська Н Ю, Галінський ОО, Руденко АІ. Взаємозв'язок між морфологічними змінами печінки та жорсткістю її паренхіми при моделюванні алкогольного та токсичного гепатиту. Журнал Національної академії медичних наук України. 2017; 23(3-4): 196-204.
49. Тамм ТІ, Зульфигаров ІГ, Рябушенко ДД. Морфологічне обґрунтування диференціальної діагностики синдрому жовтяниці у хворих на гострий холецистит. Харківська хірургічна школа. 2021; 2(107): 63-66. doi: 10.37699/2308-7005.2.2021.12
50. Тамм ТИ, Аббуд Хамам. Возможности метода ультразвукового исследования в диагностике формы воспаления желчного пузыря. Хирургия Восточная Европа. 2013; 2: 93-99.
51. Тамм ТИ, Белов СГ, Бардюк АЯ, Крамаренко КА, Мамонтов ИН, Абуд Хамам, и др. Диагностика и хирургическая коррекция синдрома Мириizzi. Український журнал хірургії. 2013; 3: 95-98.
52. Тамм ТИ, Даценко БМ, Крамаренко КА, Борисенко ВБ. Синдром желтухи. Харьков: [С.А.М]; 2013. 144 с.
53. Тамм ТИ, Зульфигаров ІГ, Мамонтов ІН, Крамаренко КА, Захарчук АП, Решетняк ОМ, Устинов АТ. Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желчетоке. Хирургия Восточная Европа. 2021; 10(4): 452-459. doi: 10.34883/PI.2021.10.4.013
54. Тамм ТИ, Зульфигаров ІГ, Непомнящий ВВ, Бардюк АЯ, Захарчук АП, Рябушенко ДД, Решетняк ОМ, Шакалова ЕА. Влияние характера желтухи на тактику лечения больных острым панкреатитом. Харьковская хирургическая школа. 2022; №1(113): 18-23. doi: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.03>
55. Тамм ТИ, Мамонтов ІН, Крамаренко КА, Белов СГ, Захарчук АП, Бардюк АЯ, Хамам Абуд. Особенности диагностики и лечения синдрома Мириizzi. Харківська хірургічна школа. 2016; 3: 44-47.

56. Тамм ТІ, винахідник; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб лікування другого типу синдрому Міріззі. Патент України на корисну модель № 97379 UA від 10.03.2015.
57. Тамм ТІ, винахідник; Харківська медична академія післядипломної освіти, патентовласник. Спосіб хірургічного лікування синдрому Міріззі з холецистохоледохіальною фістулою. Патент України на корисну модель № 55395 UA від 15.06.2010.
58. Тамм ТІ, Крамаренко КА, Зульфугаров ІГ, Бардюк АЯ, Захарчук ОП, Абуд Хамам, Мамонтов ІМ. Результаты лечения больных с острым холециститом и перивезикальными осложнениями. Клінічна хірургія. 2020; 87(1-2): 15-18. doi: 10.26779/2522-1396.2020.1-2
59. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, Крамаренко КА, Абуд Хамам, Бардюк АЯ, Захарчук ОП. Особливості діагностики і лікування хворих на синдром Міріззі. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2020; 1(69): 14-19. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10730
60. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці. Патент України на корисну модель № 134089 UA від 26.12.2018.
61. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб експериментального моделювання частково відновленого жовчовідтоку. Патент України на корисну модель № 135752UA від 25.02.2019
62. Хворостов ЕД, Бычков СА, Гринёв РН. Этапное миниинвазивное лечение желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом. Харківська хірургічна школа. 2013; 1: 119-121.
63. Хворостов ЕД, Дериколенко ВВ, Бычков СА, Цивенко АИ, Гринёв РН. Классификация, диагностика и современные подходы хирургической коррекции синдрома Мириззи. Харківська хірургічна школа. 2020; 1: 89-93.

64. Шевченко ОО, Назар ПС, Левон ММ, Зіневич ЯВ. Динаміка біохімічних показників та периферичної картини крові у хворих на хронічний алкогольний гепатит у процесі лікування. Буковинський медичний вісник. 2017; 2(1): 131-134.
65. Шкварковський ІВ, Бриндак ІА, Москалюк ОП, Шкварковська АІ. Ускладнення ендоскопічного лікування механічної жовтяниці, їх профілактика та лікування. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017; 16(2): 129-132.
66. Щербиніна МБ, Гладун ВМ. Холестатичне пошкодження печінки: сучасне поняття, лабораторні маркери та їх клінічне значення. Здоров'я України. 2019; 2(52): 12.
67. Aitbayeva AM, Zhakiev BS. Obstructive jaundice of benign genesis: a present-day concept of treatment (literature review). *Medicine (Almaty)*. 2019; 10-11(208-209): 87-93. doi: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-87-93
68. Al-Alkeely MH, Alam MK, Bismar HA. Mirizzi syndrome: ten years experience from a teaching hospital in Riyadh. *World J. Surg.* 2005; 29(12): 1687-1692.
69. Alalise OI, Owojuyigbe AM, Omisore AD, Ndububa DA, Aburime E, Dua KS, et al. Endoscopic management and clinical outcomes of obstructive jaundice. *Niger Postgrad Med J.* 2020; 27(4): 302-310. doi: 10.4103/npmj.npmj\_242\_20
70. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: do we know everything? *World J Hepatol.* 2017; 9(10): 491–502. doi: 10.4254/wjh.v9.i10.491
71. Arrese M, Cortés V, Barrera F, Nervi F. Nonalcoholic fatty liver disease, cholesterol gallstones, and cholecystectomy: new insights on a complex relationship. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34(2): 90-6.
72. Atamanalp SS, Yildirgan Mİ, Kantarci A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): outcomes of 3136 cases over 10 years. *Turk J Med Sci.* 2011; 41 (4): 615-621. doi: 10.3906/sag-1008-1088

- 73.Barut I, Kaya S. The diagnostic value of C-reactive protein in bacterial translocation in experimental biliary obstruction. *Adv Clin Exp Med*. 2014; 23(2): 197-203. doi: 10.17219/acem/37054
- 74.Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(5): 1404-13. doi: 10.3748/wjg.v21.i5.1404
- 75.Beltrán MA. Mirizzi syndrome: history, current knowledge and proposal of a simplified classification. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(34): 4639-50. doi: 10.3748/wjg.v18.i34.4639
- 76.Bertino G, Privitera G, Purrello F, Demma S, Crisafulli E, Spadaro L, et al. Emerging hepatic syndromes: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Intern Emerg Med*. 2016; 11(7): 905-916. doi:10.1007/s11739-016-1478-7
- 77.Bhalerao A, Mannu GS. Management of pruritus in chronic liver disease. *Dermatol Res Pract*. 2015; 2015: 295891. doi: 10.1155/2015/295891
- 78.Björnsson ES. Epidemiology, Predisposing Factors, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2020; 24(1): 1-10. doi: 10.1016/j.cld.2019.08.002
- 79.Bofill, Aliana MD<sup>1</sup>; Rodriguez, Esteban<sup>2</sup>; Martin-Ortiz, Jose MD, FACG<sup>1</sup> 1362. A Rare Case of Obstructive Jaundice and Acute Pancreatitis, *The American Journal of Gastroenterology*. 2019; 114: S753. doi: 10.14309/01.ajg.0000594976.25790.98
- 80.Burrowes DP, Choi HH, Rodgers SK, Fetzer DT, Kamaya A. Utility of ultrasound in acute pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020; 45(5): 1253-1264. doi: 10.1007/s00261-019-02364-x
- 81.Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015; 62 (1 Suppl): S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
- 82.Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015; 386(10003): 1565-75. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00154-3



83. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases*. 2019; 7(9): 1006-1020. doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006
84. Chen H, Siwo EA, Khu M, Tian Y. Current trends in the management of Mirizzi Syndrome: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(4): e9691. doi:10.1097/MD.00000000000009691
85. Chen PH, Tung, CF, Peng YC. Duodenal major papilla morphology can affect biliary cannulation and complications during ERCP, an observational study. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20: 310. doi: 10.1186/s12876-020-01455-0
86. Christensen RD, Yaish HM, Lemons RS. Neonatal hemolytic jaundice: morphologic features of erythrocytes that will help you diagnose the underlying condition. *Neonatology*. 2014; 105(4): 243-9. doi: 10.1159/000357378
87. Contreras-Omaña R, Velarde-Ruiz Velasco JA, Castro-Narro GE, Trujillo-Benavides O, Zamarripa-Dorsey F, Reyes-Dorantes AA, et al. Approach to the patient with cholestasis and jaundice syndrome. Joint AMH, AMG, and AMEG scientific position statement. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2022; 87(1): 80-88. doi: 10.1016/j.rgmexen.2021.04.003
88. Coucke EM, Akbar H, Kahloon A, Lopez PP. Biliary Obstruction [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539698/>
89. Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2021; 320(2): E191-E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020
90. Dindar G, Sezikli M, Çam İ, Turgut HT. A patient with abdominal pain and obstructive jaundice. *Turk J Gastroenterol*. 2018; 29(2): 233-236. doi: 10.5152/tjg.2018.17613
91. Düll MM, Kremer AE. Treatment of Pruritus Secondary to Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019; 21(9): 48. doi: 10.1007/s11894-019-0713-6

92. Dupuis CS, Baptista V, Whalen G, Karam AR, Singh A, Wassef W, Kim YH. Diagnosis and management of acute pancreatitis and its complications. *Gastrointestinal Intervention*. 2013; 2(1): 36-46. doi: 10.1016/j.gii.2013.03.001
93. Fargo MV, Grogan SP, Saguil A. Evaluation of Jaundice in Adults. *Am Fam Physician*. 2017; 95(3): 164-168.
94. Fedorov VE, Kharitonov BS, Aslanov AD, Logvina OE. Perioperative prevention of thrombohemorrhagic complications in patients with calculous cholecystitis and obstructive jaundice. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021; 180(6): 34-42. doi: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-34-42
95. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int*. 2008; 28(5): 592-605. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x
96. Francis P, Navarro VJ. Drug Induced Hepatotoxicity. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557535/>
97. Fujisawa T, Kagawa K, Watanabe S. Endoscopic nasobiliary drainage for obstructive jaundice using either a 5 Fr or 7 Fr catheter: a prospective, randomized trial. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 161. doi: 10.1186/1471-230X-14-161
98. Fusaroli P, Lisotti A, Syguda A, D'Ercole MC, Maimone A, Fabbri C, et al. Reliability of endoscopic ultrasound in predicting the number and size of common bile duct stones before endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(3): 277-82. doi: 10.1016/j.dld.2015.10.007
99. Gasmi B, Kleiner DE. Liver Histology: Diagnostic and Prognostic Features. *Clin Liver Dis*. 2020; 24(1): 61-74. doi: 10.1016/j.cld.2019.09.004
100. Gill HS. Gurmanpreet. Epidemiology of gallstone disease: A prospective study of 50 cases. *Sch Acad J Biosci*. 2016; 4: 502-6.
101. Gondal B, Aronsohn A. A Systematic Approach to Patients with Jaundice. *Semin Intervent Radiol*. 2016; 33(4): 253-258. doi: 10.1055/s-0036-1592331

102. Gracanin AG, Kujundzić M, Petrovecki M, Romić Z, Rahelić D. Etiology and epidemiology of obstructive jaundice in Continental Croatia. *Coll Antropol.* 2013; 37(1): 131-3.
103. Gulab Dhar Yadav, Anju Yadav, Shraddha Verma, Mohammad Tahir Hussain. Clinical profile, management, and outcome of obstructive jaundice patient at a tertiary care center: A prospective study. *Asian J Med Sci.* 2022; 13(5): 94-9. doi: 10.3126/ajms.v13i5.42527
104. Gurusamy KS, Giljaca V, Takwoingi Y, Higgie D, Poropat G, Štimac D, Davidson BR. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography versus intraoperative cholangiography for diagnosis of common bile duct stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(2): CD010339. doi: 10.1002/14651858.CD010339.pub2
105. Hanif H, Khan SA, Muneer S, Adil SO. Diagnostic accuracy of ultrasound in evaluation of obstructive jaundice with MRCP as gold standard. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(4): 652-656. doi: 10.12669/pjms.36.4.1665
106. Hess W. *Surgery of the Biliary Passages and the Pancreas.* Princeton, N.J.: Van Nostrand; 1965. 638 p.
107. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic Hepatitis: A Review. *Alcohol Alcohol.* 2019; 54(4): 408-416. doi: 10.1093/alcalc/agz036
108. Ikoma N, Karahashi T, Wray CJ, Takei H, Hosoda Y. Ultrasound-guided intraoperative transduodenal pancreatic head biopsy: a safe and effective procedure to exclude malignancy in obstructive jaundice patients: technical note. *Am Surg.* 2013; 79(12): E357-E359.
109. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol.* 1995; 22(6): 696-9. doi: 10.1016/0168-8278(95)80226-6
110. Jacob JS, Lee ME, Chew EY, Thrift AP, Sealock RJ. Evaluating the Revised American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guidelines for Common Bile Duct Stone Diagnosis. *Clin Endosc.* 2021; 54(2): 269-274. doi: 10.5946/ce.2020.100

111. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant association between gallstone disease and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(8): 2389-96. doi: 10.1007/s10620-016-4125-2
112. Jayakumar S, Chowdhury R, Ye C, Karvellas CJ. Fulminant viral hepatitis. *Crit Care Clin.* 2013; 29(3): 677-97. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.013
113. Jeffrey W. Hazey, Darwin L Conwell, Gregory E Guy. *Multidisciplinary Management of Common Bile Duct Stones.* Springer International Publishing, January 2016. 171 p. doi: 10.1007/978-3-319-22765-8
114. Jennings JJ, Mandaliya R, Nakshabandi A, Lewis JH. Hepatotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: a comprehensive review including current and alternative management strategies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 5:1-14. doi: 10.1080/17425255.2019.1574744.
115. Joshi A, Rajpal K., Kakadiya K, Bansal A. Role of CT and MRCP in Evaluation of Biliary Tract Obstruction. *Curr Radiol Rep.* 2014; 72: 2. doi: 10.1007/s40134-014-0072-x
116. Kage M, Aishima S, Kusano H, Yano H. Histopathological findings of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Med Ultrason (2001).* 2020; 47(4): 549-554. doi:10.1007/s10396-020-01061-3
117. Kalakonda A, Jenkins BA, John S. Physiology, Bilirubin. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470290/>
118. Kalibatov RM, Logvina OE, Kalmykova RV. Ways to improve the results of treatment of patients with cholelithiasis and mechanical jaundice. *American Scientific Journal.* 2021; 56-1: 33-39. doi: 10.31618/asi.2707-9864.2021.1.56.140
119. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond).* 2016; 16(Suppl 6): s104-s109. doi: 10.7861/clinmedicine.16-6-s104

120. Kedia P, Tarnasky PR. Endoscopic Management of Complex Biliary Stone Disease. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2019; 29(2): 257-275.
121. Khoshpouri P, Habibabadi RR, Hazhirkarzar B, Ameli S, Ghadimi M, Ghasabeh MA, et al. Imaging Features of Primary Sclerosing Cholangitis: From Diagnosis to Liver Transplant Follow-up. *Radiographics*. 2019; 39(7): 1938-1964. doi: 10.1148/rg.2019180213
122. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ*. 2006; 332(7549): 1072-6. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1072
123. Kleiner DE. Histopathological challenges in suspected drug-induced liver injury. *Liver Int*. 2018; 38(2): 198-209. doi: 10.1111/liv.13584
124. Klekowski J, Piekarska A, Góral M, Kozula M, Chabowski M. The Current Approach to the Diagnosis and Classification of Mirizzi Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(9): 1660. doi: 10.3390/diagnostics11091660
125. Knap D, Orlecka N, Judka R, Juza A, Drabek M, Honkowicz M, et al. Biliary duct obstruction treatment with aid of percutaneous transhepatic biliary drainage. *Alexandria Journal of Medicine*. 2016; 52(2): 185-191. doi: 10.1016/j.ajme.2015.07.003
126. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021; 27(1): 58-69. doi: 10.3350/cmh.2020.0189
127. Korolnek T, Hamza I. Macrophages and iron trafficking at the birth and death of red cells. *Blood*. 2015; 125(19): 2893-2897.
128. Kotelnikova LP, Bazhenova, OV. The efficiency of modern methods of instrumental examination in the diagnosis of bile duct injury. *The Journal of scientific articles Health and Education millennium*. 2017; 19: 54-58. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2017-19-11-54-58
129. Kruger D. The assessment of jaundice in adults: tests, imaging, differential diagnosis. *JAAPA*. 2011; 24(6): 44-49. doi:10.1097/01720610-201106000-00009

130. La Greca G, Sofia M, Lombardo R, Latteri S, Ricotta A, Puleo S, Russello D. Adjusting CA19-9 values to predict malignancy in obstructive jaundice: influence of bilirubin and C-reactive protein. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(31): 4150-5. doi: 10.3748/wjg.v18.i31.4150
131. Lacerda Pde S, Ruiz MR, Melo A, Guimarães LS, Silva-Junior RA, Nakajima GS. Mirizzi syndrome: a surgical challenge. *Arq Bras Cir Dig.* 2014; 27(3): 226-7. doi: 10.1590/s0102-67202014000300017
132. Lackner C, Stauber RE, Davies S. Development and prognostic relevance of a histologic grading and staging system for alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2021; 75(4): 810-819. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.029
133. Lai W, Yang J, Xu N, Chen JH, Yang C, Yao HH. Surgical strategies for Mirizzi syndrome: A ten-year single center experience. *World J Gastrointest Surg.* 2022; 14(2): 107-119. doi: 10.4240/wjgs.v14.i2.107
134. Lalani T, Couto CA, Rosen MP, Baker ME, Blake MA, Cash BD, et al. ACR appropriateness criteria jaundice. *J Am Coll Radiol.* 2013; 10(6): 402-9. doi: 10.1016/j.jacr.2013.02.020
135. Langedijk JAGM, Beuers UH, Oude Elferink RPJ. Cholestasis-Associated Pruritus and Its Pruritogens. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 639674. doi: 10.3389/fmed.2021.639674
136. Langerth A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: Perforation and long-term outcomes after endoscopic sphincterotomy [Internet] [PhD dissertation]. Uppsala: Acta Universitatis Upsaliensis; 2020. Available from: <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-408046>
137. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 27. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0
138. Lin CK, Huang WC. Prolonged cholestasis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography, a rare complication of contrast agent

- induced liver injury: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(3):e18855. doi: 10.1097/MD.00000000000018855
139. Liu J, Qu J, Chen H, Ge P, Jiang Y, Xu C, Chen H, Shang D, Zhang G. The pathogenesis of renal injury in obstructive jaundice: A review of underlying mechanisms, inducible agents and therapeutic strategies. *Pharmacol Res*. 2021; 163: 105311. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105311
140. Lu J, Xiong XZ, Cheng Y, Cheng Y, Lin YX, Zhou RX, et al. One-stage versus two-stage management for concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in patients with obstructive jaundice. *Am Surg*. 2013; 79(11): 1142-1148.
141. Mamontov I, Ivahno I, Tamm T, Panasenko V, Zulfigarov I. Morphometric parameters of hepatocytes in experimental complete extrahepatic bile duct obstruction. *ScienceRise: Medical Science*. 2020; 1(34): 51-56. doi: 10.15587/2519-4798.2020.193845
142. Mamontov IM, Ivakhno IV, Tamm TI, Panasenko VO, Padalko VI, Zulfigarov I. Morphological signs of the hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. *World of Medicine and Biology*. 2019; 1(67); 162-6. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-162
143. Mangam NP, Dakhore SD, Bodade RM, Dhurve AS, Dhoran AP. Presentation, etiology and management of obstructive jaundice: A prospective study. *JMSCR*. 2018; 6: 207-15.
144. Manterola C, Otzen T. Cholangiohydatis: an Infrequent Cause of Obstructive Jaundice and Acute Cholangitis. *Ann Hepatol*. 2017; 16(3): 436-441. doi: 10.5604/16652681.1235487
145. Memon N, Weinberger B, Hegyi T. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res*. 2016; 79: 378-386. doi: 10.1038/pr.2015.247
146. Méndez-Sánchez N, Qi X, Vitek L, Arrese M. Evaluating an Outpatient With an Elevated Bilirubin. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114(8): 1185-1188. doi: 10.14309/ajg.0000000000000336

147. Mitsunaga TM, Jimenez LS, Soares PFDC, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FDM, Callejas-Neto F, Chaim EA, Cazzo E. Effect of transient obstructive cholestasis on liver histology: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2021; 139(4): 351-363. doi: 10.1590/1516-3180.2020.0536.R1.1502021
148. Nassar AHM, Nassar MK, Gil IC, Ng HJ, Yehia AM. One-session laparoscopic management of Mirizzi syndrome: feasible and safe in specialist units. *Surg Endosc.* 2021; 35(7):3286-3295. doi: 10.1007/s00464-020-07765-4
149. Ng HJ, Ahmed Z, Khan KS, Katbeh T, Nassar AHM. C-reactive protein level as a predictor of difficult emergency laparoscopic cholecystectomy. *BJS Open.* 2019; 3(5): 641-645. doi: 10.1002/bjs5.50189
150. Odongo CN, Dreque CC, Mutiibwa D, Bongomin F, Oyania F, Sikhondze MM, Acan M, Atwine R, Kirya F, Situma M. Etiology, Clinical Presentations, and Short-Term Treatment Outcomes of Extrahepatic Obstructive Jaundice in South-Western Uganda. *Clin Exp Gastroenterol.* 2022; 15: 79-90. doi: 10.2147/CEG.S356977
151. Ohashi K, Pimienta M, Seki E. Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Res.* 2018; 2(4): 161-172. doi: 10.1016/j.livres.2018.11.002
152. Osna NA, Donohue TM Jr, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res.* 2017; 38(2): 147-161.
153. Owusu M, Bonney JK, Annan AA, Mawuli G, Okyere K, Mutocheluh M, et al. Aetiology of viral hepatitis among jaundiced patients presenting to a tertiary hospital in Ghana. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0203699. doi: 10.1371/journal.pone.0203699
154. Paik KH, Lee YS, Park WS, Shin YC, Paik WH. Clinical Impact of Preoperative Relief of Jaundice Following Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography on Determining Optimal Timing of Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Cholangitis. *J Clin Med.* 2021; 10(19): 4297.



155. Palytsya R, Markulan L, Tsema Ie, Dubenko D, Batiuk A, Susak Ya. Dynamics of the serum bilirubin level during bile ducts drainage in patients with hilar tumor stenosis and jaundice. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021; 11(3): 154-167.
156. Patra KK, Saha S, Haldar S, Banerjee C. A prospective study on clinical profile and management of obstructive jaundice. *Int J Health Clin Res*. 2021; 4: 233-6.
157. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2018; 17(1): 17-21. doi: 10.1016/j.hbpd.2018.01.008
158. Pavlovic Markovic A, Stojkovic Lalosevic M, Mijac DD, Milovanovic T, Dragasevic S, Sokic Milutinovic A, Krstic MN. Jaundice as a Diagnostic and Therapeutic Problem: A General Practitioner's Approach. *Dig Dis*. 2022; 40(3): 362-369. doi: 10.1159/000517301
159. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69(3): 718-35.
160. Portincasa P, Di Ciaula A, de Bari O, Garruti G, Palmieri VO, Wang DQ. Management of gallstones and its related complications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 10(1): 93-112. doi: 10.1586/17474124.2016.1109445
161. Pugaev AV, Pokrovsky KA, Achkasov EE, Kalachev SV, Aleksandrov LV, Posudnevsky VI, et al. Influence of biliary decompression technique on the outcomes of reconstructive surgery. *Khirurgiia*. 2018; (8): 19-24. doi: 10.17116/hirurgia2018819
162. Purohit T, Cappell MS, Sherlock S, Dooley J: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol*. 2015; 7(7): 926-41. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.926

163. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. *JHEP Rep.* 2020; 2(6): 100149. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100149
164. Rajab IM, Majerczyk D, Olson ME, Addams JMB, Choe ML, Nelson MS. et al. C-reactive protein in gallbladder diseases: diagnostic and therapeutic insights. *Biophys Rep.* 2020; 6: 49-67. doi: 10.1007/s41048-020-00108-9].
165. Reichel C, Grünhage F. Differential diagnosis of jaundice. *MMW Fortschr Med.* 2006; 148(3): 37-42.
166. Renz BW, Bösch F, Angele MK. Bile Duct Injury after Cholecystectomy: Surgical Therapy. *Visc Med.* 2017; 33(3): 184-190. doi: 10.1159/000471818
167. Reshetnyak VI. Primary biliary cirrhosis: Clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(25): 7683-708. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7683
168. Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician.* 2004; 69(2): 299-304.
169. Rocío del Pilar López Panqueva. Morphological Issues of Drug Induced Liver Disease. *Rev Col Gastroenterol.* 2014; 29(4): 440-450.
170. Sahebjam F, Vierling JM. Autoimmune hepatitis. *Front Med.* 2015; 9(2): 187-219. doi: 10.1007/s11684-015-0386-y
171. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun.* 2020; 4(5): 631-645. doi: 10.1002/hep4.1503
172. Sato H, Hiraki M, Miyoshi A, Ikeda S, Koga H, Kitahara K. The strategy for Mirizzi syndrome type II with laparoscopic surgery: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020; 77: 673-676. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.106
173. Saxena P, Kumbhari V, Zein ME, Khashab MA. Preoperative biliary drainage. *Dig Endosc.* 2015; 27(2): 265-277. doi:10.1111/den.12394
174. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018; 34(2): 81-89. doi: 10.1097/MOG.0000000000000418

175. Shah NJ, Royer A, John S. Alcoholic Hepatitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470217/>
176. Shah R, John S. Cholestatic Jaundice. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482279/>
177. Shen SS, Gong JJ, Wang XW, Chen L, Qin S, Huang LF, et al. Promotional effect of nonalcoholic fatty liver disease on gallstone disease: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2017; 28(1): 31-9. doi: 10.5152/tjg.2016.0357
178. Sherlock S, Dooley J. Jaundice. In: Sherlock S, Dooley J, eds. *Diseases of the Liver and Biliary System.* 11th edn. 2002, p. 205-18.
179. Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. *Clin Liver Dis.* 2012; 16(2): 199-229. doi: 10.1016/j.cld.2012.03.012
180. Simons-Linares CR, Romero-Marrero C, Jang S, Bhatt A, Lopez R, Vargo J, Stevens T, Carey W, Chahal P. Clinical outcomes of acute pancreatitis in patients with cirrhosis. *Pancreatology.* 2020; 20(1): 44-50. doi: 10.1016/j.pan.2019.11.002
181. Sowa JP, Gerken G, Canbay A. Acute Liver Failure – It's Just a Matter of Cell Death. *Dig Dis.* 2016; 34(4): 423-8. doi: 10.1159/000444557
182. Stoppacher R. Sudden Death Due to Acute Pancreatitis. *Acad Forensic Pathol.* 2018; 8(2): 239-255. doi: 10.1177/1925362118782051
183. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T. Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 9437043. doi: 10.1155/2019/9437043
184. Suh JI. Drug-induced liver injury. *Yeungnam Univ J Med.* 2020; 37(1): 2-12. doi: 10.12701/yujm.2019.00297

185. Sullivan JI, Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017; 33(3): 164-170. doi: 10.1097/MOG.0000000000000354
186. SyplyviyV, IevtushenkoD, IevtushenkoA, GuzA. Acute cholangitis in patients with obstructive jaundice. *HPB.* 2018; 20: S715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2018.06.1436>
187. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2018; 3: 47. doi: 10.21037/tgh.2018.07.06
188. Tamm TI, Mamontov IN, Kramarenko KA, Zakharchuk OP, Zulfigarov IG. The choice of treatment for patients with acute cholecystitis and its complications. Abstracts of the XVIII International Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenterology 11-14 September 2019. Baku; 2019, p. 209-210.
189. Tamm TI, Zulfiyarov IH, Ivakhno IV, Mamontov IM, Kramarenko KO, Nepomnyashchiy VV, et al. Influence of total and partial obstruction of the biliary tract on the dynamics of the histological structure of the liver and the walls of the common bile duct. *Azerbaijan Medical Journal.* 2022
190. Tariq Muhammad Osama. Common Deranged Liver Function Tests Patterns in Patients With Obstructive Jaundice: 2148. *American Journal of Gastroenterology.* 2015; 110: S895-S896.
191. Taylor A, Stapley S, Hamilton W. Jaundice in primary care: a cohort study of adults — aged more 45 years using electronic medical records. *Fam Pract.* 2012; 29: 416 -420. doi: 10.1093/fampra/cm118
192. Tsmikhanova Z.T., Dyabkin E.V. Screening diagnostics of severity of patients with obstructive jaundice. *Simvol nauki.* 2016;12-3(24):165–167
193. Tsuji T, Sun G, Sugiyama A, Amano Y, Mano S, et al. Endoscopic treatment of pancreatic diseases via Duodenal Minor Papilla: 135 cases treated by Sphincterotomy, Endoscopic Pancreatic Duct Balloon Dilation (EPDBD), and Pancreatic Stenting (EPS). *Ann Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 3: 012-019. doi: 10.29328/journal.acgh.1001009

194. Vagholkar K. Obstructive jaundice: understanding the pathophysiology. *International Journal of Surgery and Medicine*. 2020; 6(4): 26-31.
195. Valderrama-Treviño AI, Granados-Romero JJ, Espejel-Deloiza M, et al. Updates in Mirizzi syndrome. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2017; 6(3): 170-178. doi: 10.21037/hbsn.2016.11.01
196. Veloso N, Pires S, Godinho R. A Case of Obstructive Jaundice. *GE Port J Gastroenterol*. 2015; 22(1): 32-33. doi: 10.1016/j.jpge.2014.09.002
197. Waisberg J, Corona A, De Abreu IW. Benign obstruction of the common hepatic duct (Mirizzi syndrome): diagnosis and operative management. *Arq. Gastroenterol*. 2005; 42(1): 13-18.
198. Wang J, Han J, Xu H. Primary duodenal papilla lymphoma producing obstructive jaundice: a case report. *BMC Surg*. 2022; 22: 110. doi: 10.1186/s12893-022-01558-3
199. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. *Acta Anaesthesiol Taiwan*. 2014; 52(1): 22-9. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002
200. Weaver L, Hamoud AR, Stec DE, Hinds TD Jr. Biliverdin reductase and bilirubin in hepatic disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018; 314(6): G668-G676. doi: 10.1152/ajpgi.00026.2018
201. Williams E, Beckingham I, El Sayed G, Gurusamy K, Sturgess R, Webster G, Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*. 2017; 66(5): 765-782. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312317
202. Winger J, Michelfelder A. Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Prim Care*. 2011; 38(3): 469-482.
203. Woreta TA, Alqahtani SA. Evaluation of abnormal liver tests. *Med Clin North Am*. 2014; 98(1): 1-16.
204. Yam BL, Siegelman ES. MR imaging of the biliary system. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(4):725-55. doi: 10.1016/j.rcl.2014.02.011

205. Yetiştir F, Şarer AE, Acar HZ, Polat Y, Osmanoglu G, Aygar M, et al. Laparoscopic Treatment of Type III Mirizzi Syndrome by T-Tube Drainage. *Case Rep Surg.* 2016; 2016: 1030358. doi:10.1155/2016/1030358
206. Yoo KH, Kwon CI, Yoon SW, Kim WH, Lee JM, Ko KH, et al. An impacted pancreatic stone in the papilla induced acute obstructive cholangitis in a patient with chronic pancreatitis. *Clin Endosc.* 2012; 45(1): 99-102. doi: 10.5946/ce.2012.45.1.99
207. Zerem E, Imširović B, Kunosić S, Zerem D, Zerem O. Percutaneous biliary drainage for obstructive jaundice in patients with inoperable, malignant biliary obstruction. *Clin Exp Hepatol.* 2022; 8(1): 70-77. doi: 10.5114/ceh.2022.114190
208. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(38): 13879-92. doi: 10.3748/wjg.v20.i38.13879
209. Zulfigarov IG. The state function with complete obstruction of the biliary tract and partially restored bile in the experiment. Abstracts of the XVIII International Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenteropogy 11-14 September 2019. Baku; 2019, p. 217-218.

## ДОДАТКИ

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації*

1. Mamontov IM, Ivakhno IV, Tamm TI, Panasenko VO, Padalko VI, **Zulfugarov I**. Morphological signs of the hepatic function decompensation with experimental complete obstruction of the extrahepatic bile ducts. Світ медицини та біології. 2019; 1(67); 162-6. doi: 10.26724/2079-8334-2019-1-67-162 (*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел із зазначеної проблеми, виконано набір хворих, їх обстеження, статистичну обробку результатів обстеження, підготовлено статтю до друку*)

2. Мамонтов ИМ, Ивахно ИВ, Тамм ТИ, Панасенко ВА, Падалко ВИ, **Зульфигаров ИГ**. Влияние частичной обструкции общего желчного протока без гипербилирубинемии на печень. Клінічна хірургія. 2019; 86(8): 67-1. doi: 10.26779/2522-1396.2019.08.67 (*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку*)

3. Тамм ТИ, Мамонтов ИН, **Зульфигаров ИГ**, Крамаренко КА, Абуд Хамам, Бардюк АЯ, Захарчук АП. Особенности диагностики и лечения больных синдромом Мириззи. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2020; 1(69): 14-19. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10730 (*Здобувачем зібрано матеріал, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено та подано статтю до друку*)

4. Тамм ТИ, Крамаренко КА, **Зульфигаров ИГ**, Бардюк АЯ, Захарчук АП, Абуд Хамам, Мамонтов ИН. Результаты лечения больных с острым холециститом и перивезикальными осложнениями. Клінічна хірургія. 2020; 87(1-2): 15-18. doi: 10.26779/2522-1396.2020.1-2 (*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку*)

5. Mamontov I, Ivahno I, Tamm T, Panasenko V, **Zulfigarov I**. Morphometric parameters of hepatocytes in experimental complete extrahepatic bile duct obstruction. ScienceRise: Medical Science. 2020; 1(34): 51-56. doi: 10.15587/2519-4798.2020.193845 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

6. Тамм ТІ, **Зульфигаров ІГ**, Рябушенко ДД. Морфологічне обґрунтування диференціальної діагностики синдрому жовтяниці у хворих на гострий холецистит. Харківська хірургічна школа. 2021; 2(107): 63-66. doi: 10.37699/2308-7005.2.2021.12 *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

7. Тамм ТІ, **Зульфигаров ІГ**, Мамонтов ІН, Крамаренко КА, Захарчук АП, Решетняк ОМ, Устинов АТ. Особенности гистоструктуры печени и холедоха при частично восстановленном желчетоке. Хирургия Восточная Европа. 2021; 10(4): 452-459. doi: 10.34883/PI.2021.10.4.013 *(Здобувачем зібрано матеріал, проведено аналіз отриманих даних, підготовлено та подано статтю до друку)*

8. Тамм ТІ, **Зульфигаров ІГ**, Непомнящий ВВ, Бардюк АЯ, Захарчук АП, Рябушенко ДД, Решетняк ОМ, Шакалова ЕА. Влияние характера желтухи на тактику лечения больных острым панкреатитом. Харьковская хирургическая школа. 2022; №1(113): 18-23. doi: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2022.03> *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми, набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

*Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

9. Tamm TI, Mamontov IN, Kramarenko KA, Zakharchuk OP, **Zulfigarov IG**. The choice of treatment for patients with acute cholecystitis and its complications. Abstracts of the XVIII International Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenterology 11-14 September 2019. Ваку; 2019, p. 209-210. *(Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з проблеми,*



*набір хворих, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку)*

10. **Zulfigarov IG.** The state function with complete obstruction of the biliary tract and partially restored bile in the experiment. Abstracts of the XVIII International Euroasian congress of Surgery and Hepatogastroenteropogy 11-14 September 2019. Baku; 2019, p. 217-218.

*Наукові праці, які додатково відбивають  
наукові результати дисертації*

11. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, **Зульфугаров ІГ**, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці. Патент України на корисну модель № 134089 UA від 26.12.2018.

12. Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, **Зульфугаров ІГ**, винахідники; Тамм ТІ, Мамонтов ІМ, Зульфугаров ІГ, патентовласники. Спосіб експериментального моделювання частково відновленого жовчовідтоку. Патент України на корисну модель № 135752UA від 25.02.2019.

## ДОДАТОК Б

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор ДУ «Інститут загальної та  
невідкладної хірургії ім. В.Т.

Зайцева НАМН України»



член кор. НАМН України В.В.

Бойко

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці»

**Заклад-розробник, його поштова адрес, П.І.Б. авторів:** Кафедра загальної хірургії, проктології та судинної хірургії ХМАПО МОЗ України, 61176 м. Харків, вул. Амосова, 58, Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.

**2. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 134089 Україна, МПК: А61В 8/00 Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці / Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.; заявник та патентовласник Тамм Т.І., Зульфугаров І. -№ 2018 12914 заявл. 26.12.2018; опубл. 25.04.2019, Бю.№8.

**3. Місце впровадження:** Відділ хірургії печінки та жовчновивідних протоків ДУ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України».

**4. Строки впровадження:** 2021 рік.

**5. Перевага впровадженої пропозиції:** Спосіб дозволяє завдяки ультразвуковим критеріям диференціювати механічну та паренхіматозну жовтяницю, а при механічній встановити місце блоку жовчних шляхів

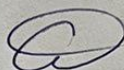


**6.Ефективність впровадження:** На підставі достовірних ультразвукових критеріїв встановлюється не тільки вид жовтяниці, але і її причина, а при механічному варіанті визначається обсяг оперативного втручання.

**7.Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано до використання у клінічній практиці.

**8.Заключення:** Завдяки запропонованому способу вирішується питання у якому відділенні лікується хворий: при паренхіматозній жовтяниці у закладах терапевтичного профілю, а при механічній у хірургічному або спеціалізованому стаціонарі.

Завідувач відділом  
д. м. н., професор



Р.М. Смачило



## ДОДАТОК В

1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Харківська медична академія  
післядипломної освіти

Т.В.О. ректора



Проф. Короб О.А.

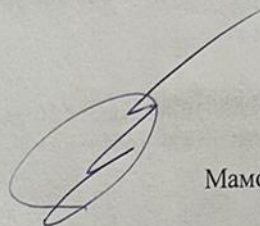
## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці
- Заклад-розробник, його поштова адрес, П.І.Б. авторів:** Кафедра хірургії та проктології ХМАПО МОЗ України, 61176 м. Харків, вул. Амосова, 58, Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.
- 2. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 134089 Україна, МПК: А61В 8/00 Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці / Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.; заявник та патентовласник Тамм Т.І., Зульфугаров І. -№ 2018 12914 заявл. 26.12.2018; опубл. 25.04.2019, Блю.№8.
- 3. Місце впровадження:** Кафедра загальної хірургії, проктології та судинної хірургії
- 4. Строки впровадження:** 2020-2021 рік.
- 5. Перевага впровадженої пропозиції:** впровадження способу у навчальний процес дозволяє завдяки ультразвуковим критеріям диференціювати механічну та паренхіматозну жовтяницю, а при механічній встановити місце блоку жовчних шляхів
- 6. Ефективність впровадження:** інтерни та слухачі циклів спеціалізації та тематичного удосконалення отримавши теоретичні знання оволоділи методом диференціальної діагностики жовтяниць на практиці.

**7. Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано до використання у клінічній практиці.

**8. Заключення:** Завдяки запропонованому способу вирішується питання де лікується хворий: при паренхіматозній жовтяниці у закладах терапевтичного профілю, а при механічній у хірургічному або спеціалізованому стаціонарі.

Відповідальний за наукову роботу  
кафедри д.м.н. доц.



Мамонтов І.М.



## ДОДАТОК Г

1

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар КНП «Міська клінічна лікарня №2

Імені проф. О.О. Шалімова» ХМР

Паценко О.Б.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці

**Заклад-розробник, його поштова адрес, П.І.Б. авторів:** Кафедра хірургії та проктології ХМАПО МОЗ України, 61176 м. Харків, вул. Амосова, 58, Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.

**2. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 134089 Україна, МПК: А61В 8/00 Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці / Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.; заявник та патентовласник Тамм Т.І., Зульфугаров І. -№ 2018 12914 заявл. 26.12.2018; опубл. 25.04.2019, Бюл.№8.

**3. Місце впровадження:** хірургічне відділення КНП «Міська клінічна лікарня № 2 імені проф. О.О. Шалімова» ХМР

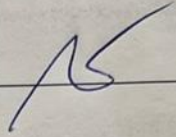
**4. Строки впровадження:** 2021 рік.

**5. Перевага впровадженої пропозиції:** Спосіб дозволяє завдяки ультразвуковим критеріям диференціювати механічну та паренхіматозну жовтяницю, а при механічній встановити місце блоку жовчних шляхів

**6. Ефективність впровадження:** На підставі достовірних ультразвукових критеріїв встановлюється не тільки вид жовтяниці, але і її причина, а при механічному варіанті визначається обсяг оперативного втручання.

**7. Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано до використання у клінічній практиці.

**8.Заключення:** Завдяки запропонованому способу вирішується питання де лікується хворий: при паренхіматозній жовтяниці у закладах терапевтичного профілю, а при механічній у хірургічному або спеціалізованому стаціонарі.

Завідувач хірургічного відділення к.м.н.:  Петленко І.О.



## ДОДАТОК Д

1

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор КНП «Міська клінічна  
багатопрофільна лікарня №17» ХМР  
Дмитро ЧЕРЕПОВ

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** «Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці»
- Заклад-розробник, його поштова адрес, П.І.Б. авторів:** Кафедри хірургії та проктології ХМАПО МОЗ України, 61176 м. Харків, вул. Амосова, 58, Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.
- 2. Джерело інформації:** Патент на корисну модель № 134089 Україна, МПК: А61В 8/00 Спосіб диференційної діагностики механічної та паренхіматозної жовтяниці / Тамм Т.І., Зульфугаров І.Г.; заявник та патентовласник Тамм Т.І., Зульфугаров І. -№ 2018 12914 заявл. 26.12.2018; опубл. 25.04.2019, Бюл.№8.
- 3. Місце впровадження:** І хірургічне відділення КНП «Міська клінічна багатопрофільна лікарня № 17» ХМР
- 4. Строки впровадження:** 2021 рік.
- 5. Перевага впровадженої пропозиції:** Спосіб дозволяє завдяки ультразвуковим критеріям диференціювати механічну та паренхіматозну жовтяницю, а при механічній встановити місце блоку жовчних шляхів
- 6. Ефективність впровадження:** На підставі достовірних ультразвукових критеріїв встановлюється не тільки вид жовтяниці, але і її причина, а при механічному варіанті визначається обсяг оперативного втручання.
- 7. Зауваження, пропозиції:** Рекомендовано до використання у клінічній практиці.
- 8. Заключення:** Завдяки запропонованому способу вирішується питання де лікується хворий: при паренхіматозній жовтяниці у закладах



терапевтичного профілю, а при механічній у хірургічному або спеціалізованому стаціонарі.

Завідувач гнійного відділення: \_\_\_\_\_ Коломенський Г.В.