

УДК: 616.36:616.36-008.64

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З  
ПОЗАПЕЧІНКОВИМ ХОЛЕСТАЗОМ НЕПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ**

**Шевченко Б.Ф., Зеленюк О.В., Кленіна І.А., Бабій О.М.**

<sup>1</sup>ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України м.Дніпро, Україна

-State Institution "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

-ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, г. Днепро, Украина

**Резюме.**

**Structural and functional state of the liver in patients with extrahepatic  
cholestasis of non-tumor genesis**

**Summary.**

**Relevance.** Today, the diagnosis and treatment of extrahepatic cholestasis (EHC) at different stages of its development remains one of the most pressing problems of modern biliary surgery.

**Objective:** to determine structural changes in the liver according to shearwave elastometry (SWE) and ultrasound (US) in comparison with biochemical indicators of endotoxemia, inflammation, markers of fibrosis in patients with EHC of non-tumor genesis.

**Materials and methods.** The analysis is based on a preoperative examination of 121 patients with EHC of non-tumor genesis, treated at the Department of Digestion Surgery of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2013 to 2019, which were divided into 4 groups depending on the presence of jaundice and hepatocytes damage. All patients underwent standard clinical trials, US, SWE. The presence of endogenous intoxication (EI) was determined by the content of medium molecular peptides (MMP). Fibrosis processes were evaluated by the content of reehydroxyproline and glycosaminoglycans.

**Results and discussion.** The results of the study indicate that in patients with EHC, structural changes in the liver depend on violations of the biochemical composition of blood serum, which significantly change with prolonged EHC and are manifested by the severity of liver failure.

**Conclusions.** 1. Indicators of liver stiffness according to SWE in patients of all groups with EHC of non-tumor genesis depend on the level of bilirubinemia ( $r = 0,84$ ), and in patients with hepatocyte damage (II and IV group) also on the duration of cholestasis ( $r = 0,68$ ), but cannot serve as an objective indicator of the functional state of the liver.

2. Patients with non-tumor genesis of EHC without jaundice and hepatocyte damage revealed an increase in endotoxemia ( $p < 0.001$ ), which indicates developing EHC.

3. EHC of non-tumor genesis accompanied by a gradual increase in alkaline phosphatase and GGTP activity, while bilirubin levels cannot serve as an indicator of long-term EHC.

**Keywords:** extrahepatic cholestasis of non-tumor genesis, elastometry, markers of endogenous intoxication, damage to hepatocytes.

## **Резюме (укр)**

### **СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З ПОЗАПЕЧІНКОВИМ ХОЛЕСТАЗОМ НЕПУХЛИННОГО**

**Актуальність.** На сьогоднішній день діагностика та лікування позапечінкового холестазу (ПХС) на різних етапах розвитку залишається однією з найактуальніших проблем сучасної біліарної хірургії.

**Мета дослідження:** визначити структурні зміни печінки за даними зсувнохвильової еластометрії (SWE) та ультразвукового дослідження (УЗД) у співставленні з біохімічними показниками ендотоксемії, запалення, маркерами фіброзу у пацієнтів з ПХС непухлинного генезу.

**Матеріали і методи.** В основу роботи покладено аналіз передопераційного обстеження 121 хворого з ПХС непухлинного генезу, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії органів травлення ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" в період з 2013 по 2019 рр., та які були розподілені на 4 групи в залежності від наявності жовтяниці та пошкодження гепатоцитів. Всім пацієнтам проводились стандартні загальноклінічні дослідження, УЗД, SWE. Наявність ендогенної інтоксикації (ЕІ) визначали за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП). Процеси фіброзу оцінювали за вмістом гідроксипроліну вільного (ГПв) та глікозоаміногліканів (ГАГ).

**Результати та обговорення.** Результати проведеного дослідження свідчать, що у пацієнтів при ПХС структурні зміни печінки залежать від порушень біохімічного складу сироватки крові, які суттєво змінюються при тривалому ПХС і проявляються вираженістю печінкової недостатності.

**Висновки.** 1. Показники жорсткості печінки за даними SWE у хворих всіх груп з ПХС непухлинного генезу залежать від рівня білірубінемії ( $r = 0,84$ ), а у пацієнтів з пошкодженням гепатоцитів (II та IV група) ще і від тривалості ХС ( $r = 0,68$ ), але не можуть слугувати об'єктивним показником функціонального стану печінки.

2. У пацієнтів з наявним ПХС непухлинного генезу без явищ жовтяниці та пошкодження гепатоцитів виявлено збільшення показників ендотоксемії ( $p < 0,001$ ), які свідчать про ПХС, що тільки розвивається.

3. ПХС непухлинного генезу супроводжується поступовим підвищенням активності ЛФ та ГТП, в той час як рівень білірубину не може слугувати індикатором тривалого ПХС.

**Ключові слова:** позапечінковий холестаза непухлинного генезу, еластометрія, маркери ендогенної інтоксикації, пошкодження гепатоцитів.

### **Структурно-функциональное состояние печени у больных с внепеченочным холестазом неопухолевого генеза**

#### **Резюме (рос.)**

**Актуальность.** На сегодняшний день диагностика и лечение внепеченочного холестаза (ВПХ) на разных этапах развития остается одной из самых актуальных проблем современной билиарной хирургии.

Цель исследования: определить структурные изменения печени по данным сдвиговолновой эластометрии (SWE) и ультразвукового исследования (УЗИ) в сопоставлении с биохимическими показателями эндотоксемии, воспаления, маркерами фиброза у пациентов с ВПХ неопухолевого генеза.

**Материалы и методы.** В основу работы положен анализ предоперационного обследования 121 больного с ВПХ неопухолевого генеза, находившихся на лечении в отделении хирургии органов пищеварения ГУ "Институт гастроэнтерологии НАМН Украины" в период с 2013 по 2019 гг., которые были распределены на 4 группы в зависимости от наличия желтухи и повреждения гепатоцитов. Всем пациентам проводились стандартные общеклинические исследования, УЗИ, SWE. Наличие эндогенной интоксикации (ЭИ) определяли по содержанию среднемолекулярных пептидов (СМП). Процессы фиброза оценивали по содержанию гидроксипролина свободного (ГПВ) и гликозаминогликанов (ГАГ).

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у пациентов при ВПХ структурные изменения печени зависят от нарушений биохимического состава сыворотки крови, которые существенно изменяются при длительном ВПХ и проявляются выраженностью печеночной недостаточности.

**Выводы.** 1. Показатели жесткости печени по данным SWE у больных всех групп с ВПХ неопухолевого генеза зависят от уровня билирубинемии ( $r = 0,84$ ), а у пациентов с повреждением гепатоцитов (II и IV группа) еще и от

продолжительности ХС ( $r = 0,68$ ), но не могут служить объективным показателем функционального состояния печени.

2. У пациентов с имеющимся ВПХ неопухолевого генеза без явлений желтухи и повреждения гепатоцитов выявлено увеличение показателей эндотоксемии ( $p < 0,001$ ), которые свидетельствуют о ВПХ, что только развивается.

3. ВПХ неопухолевого генеза сопровождается постепенным повышением активности ЩФ и ГГТП, в то время как уровень билирубина не может служить индикатором длительного ВПХ.

**Ключевые слова:** внепеченочный холестаз неопухолевого генеза, эластометрия, маркеры эндогенной интоксикации, повреждение гепатоцитов.

## Вступ.

Термін «холестаз» є грецького походження і буквально означає «нерухома жовч» (др.-грецькою: [χολή](#) «жовч» + [στάσις](#) «застій»). Холестаз (ХС) є одним з основоположних процесів, що протікають в печінці при розвитку захворювань різної етіології. Синдром ХС являє собою клініко-лабораторний синдром, що характеризується підвищенням в крові білірубину та речовин, що екскретуються жовчю, як наслідок порушення синтезу чи відтоку жовчі. Власне, термін «холестаз» в сучасному його розумінні був введений Porrer і Schaffer тільки в 1970 році для позначення не тільки механічних причин порушення відтоку жовчі, але і в зв'язку з порушенням секреції окремих її компонентів, в першу чергу гепатоцитом (внутрішньопечінковий ХС) [1]. З точки зору розвитку захворювання відповідно до будови та структури жовчовивідних шляхів, в залежності від рівня блоку, виділяють гепатоцелюлярний, каналцевий та протоковий ХС. При розгляді в більш крупному форматі виділяють внутрішньо- та позапечінковий холестаз (ПХС).

ПХС відомий з найдавніших часів, тоді як внутрішньопечінковий ХС привернув увагу лікарів тільки в середині ХХ століття. Аж до 1960-х років порушення пасажу жовчі на всіх рівнях пов'язували виключно з механічною обструкцією протокової системи, найчастіше пов'язаної з ускладненнями жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ).

У найближчі 15 років прогнозується збільшення світової захворюваності органів жовчовивідної системи на 30-50%, що зумовлюється зміною характеру харчування, малорухомим способом життя та спадковими факторами. За останні 10 років простежується стійка тенденція збільшення захворюваності на ЖКХ, яка супроводжується розвитком ПХС [2, 3,4,5,10].

Функціональний ПХС найчастіше обумовлений дисфункцією сфінктера Одді. Обструктивний ПХС, або механічна жовтяниця, являє собою стійке порушення виведення жовчі з жовчних проток і жовчного міхура в просвіт дванадцятипалої кишки, яке може бути викликане обтурацією жовчних шляхів жовчними каменями, гелмінтами або здавленням жовчовивідних шляхів ззовні пухлиною (голівка підшлункової залози, великий дуоденальний сосочок, загальна жовчна протока, збільшений жовчний міхур), запальним набуханням слизової оболонки жовчних ходів (негнійний, склерозуючий, гнійний холангіт), стриктурою жовчних шляхів та іншими факторами. Порушення відтоку жовчі призводить до її застою, підвищення тиску в жовчних капілярах, їх перерозтягуванню, підвищенням проникності стінок та їх розриву, що сприяє надходженню жовчі безпосередньо в кров. Поява жовчі в крові призводить до розвитку холемічного синдрому, а при повній обтурації жовчних шляхів і припинення надходження жовчі в кишку - ахолії калу.

Для практикуючого лікаря необхідно проведення якісної диференційної діагностики, чіткого визначення ступеню та місця утворення блоку при виявленні синдрому ХС у пацієнтів, і є недопустимим встановлення діагнозу без виключення можливих причин ХС. Діагностичні помилки, що виникають в 12-38% спостережень [3], призводять до печінкової недостатності та інших важких ускладнень (шлунково-кишкові кровотечі, гнійний холангіт, абсцеси печінки, сепсис), що в 14-27% спостережень призводять до смерті [1, 3, 8, 9, 10].

На сьогоднішній день профілактика та лікування ПХС на різних етапах розвитку залишається однією з найактуальніших проблем біліарної хірургії. У сучасній літературі є багато даних з приводу цієї проблеми вітчизняних та зарубіжних вчених.

Існують дані [11, 12, 13], що ПХС впливає на еластичність печінки, проте до теперішнього часу недостатньо вивчені можливості використання еластографії для оцінки функціонально-морфологічного стану печінки при ПХС непухлинного генезу. Нещодавно було розроблено кілька ультразвукових та МРТ методів для кількісної оцінки еластичності печінки. Одним з найбільш точних та поширених серед них є метод зсувнохвильової еластографії.

В основі методу зсувнохвильової еластографії (ЗХЕ або *shear wave elastography* - SWE) лежить властивість ультразвукового (УЗ) променя генерувати поперечно напрямку його поширення механічні зсувні хвилі. Швидкість їх пробігу через тканину залежить від її жорсткості або в'язко-еластичних властивостей. Цифрове вираження жорсткості печінки

визначається в кілопаскалях (кПа) з певного контрольного об'єму паренхіми печінки [11-13]. Проте, вплив ПХС на еластичність печінки у співставленні з неінвазивними сироватковими маркерами ендотоксемії, запалення та фіброзу не були вивчені.

**Мета дослідження:** визначити структурні зміни печінки за даними зсувнохвильової еластометрії (SWE) та ультразвукового дослідження (УЗД) у співставленні з біохімічними показниками ендотоксемії, запалення, маркерами фіброзу у пацієнтів з ПХС непухлинного генезу.

**Матеріали і методи дослідження.** В основу роботи покладено аналіз обстеження 121 хворого з ПХС непухлинного генезу, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії органів травлення ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" за період з 2013 по 2019 рр.

ПХС у 22 хворих (18,18%) хворих обумовлений хронічним калькульозним холециститом з явищами дискнезії сфінктера Одді, у 28 хворих (23,14%) - холедохолітазом після холецистектомії, у 18 хворих (14,87%) - стенозуючим папілітом після холецистектомії, у 16 хворих (13,22%) - резидуальним холедохолітазом, у 12 (9,91%) - холедохолітазом з хронічним калькульозним холециститом та стенозуючим папілітом, у 6 (4,95%) - холедохолітазом зі стенозом термінального відділу холедоуху, у 3 (2,47%) - фіксованим конкрементом термінального відділу холедоуху та хронічним калькульозним холециститом, у 2 (1,65%) - холедохолітазом з хронічним калькульозним холециститом, ускладненим холецистодуоденальною норичею, у 5 пацієнтів (4,13%) - синдром Мірізі та у 9 пацієнтів (7,43%) – загостренням панкреатиту на тлі холедохолітазу з хронічним калькульозним холециститом.

Тривалість ПХС з жовтяницею визначали згідно класифікації Є.В.Смирнова (1974р.). Гострий холестаза (тривалістю до 10 діб) спостерігався у 35,5% хворих (n=43), тривалий холестаза (від 10 до 30 діб, перебіг якого після інтенсивного приступу приймав стійкий характер і тривав до 4 тижнів) спостерігався у 44,62% хворих (n=54), а хронічний (тривалістю понад 30 діб) – у 19,83% (у 24 хворих).

Для вирішення поставлених завдань в залежності від типу ПХС непухлинного генезу хворих було розподілено на 4 групи:

ПХС 1 типу - без жовтяниці та без пошкодження гепатоцитів (n=50);

ПХС 2 типу - без жовтяниці з пошкодженням гепатоцитів (n=38);

ПХС 3 типу - з жовтяницею без пошкодження гепатоцитів (n=17);

ПХС 4 типу - з жовтяницею та з пошкодженням гепатоцитів (n=16).

З дообстеження були виключені пацієнти, що мали такі супутні захворювання, як вірусні та аутоімунні гепатити, хвороба Кароллі, хвороба

Вільсона-Коновалова, синдром Жильбера та онкологічний генез жовтяниці та для максимального виключення хибних результатів еластометрії з дослідження були виключені пацієнти з метаболічним синдромом.

Середній вік обстежених пацієнтів -  $58,23 \pm 1,69$  років. Наймолодшій пацієнтці було 27 років, найстаршому - 83. Найбільшу кількість хворих склали пацієнти у віці від 40 до 69 років, тобто більшість хворих були працездатного віку. Більшість хворих - 87 (71,9%) - склали жінки.

Всім хворим проводили УЗД з одночасною SWE на апараті Soneus P7 (Харків, Україна-Швейцарія) датчиком з частотою 2–5 МГц на глибині не більше 70 мм від капсули. Оцінювалися 7 успішних вимірів ( $\Sigma$  до 10 %, девіація до 1) з подальшим визначенням медіани, яка характеризувала жорсткість тканини печінки у кілопаскалях (кПа). Стратифікація достовірних результатів проводилася в залежності від співвідношення IQR/медіана - менше 30%.

Концентрацію загального білірубіну у сироватці крові визначали згідно інструкцій до наборів фірми EliTech (Франція). Активність АЛТ, АСТ, ЛФ,  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТП) сироватки крові визначали методом ультрафіолетової кінетики (ALT/GPT, АСТ – AST/GOT), рекомендованим Міжнародною Федерацією Клінічної Хімії (IFCC), згідно інструкцій до наборів фірми EliTech (Франція). Наявність ендогенної інтоксикації (ЕІ) визначали за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП) за В.В. Ніколайчуком. Процеси фіброзу оцінювали за вмістом гідроксипроліну вільного (ГПв) та глікозаміногліканів (ГАГ). У сироватці крові вміст ГАГ визначали за Римінгтоном, ГПв – за Осадчуком, про активацію запального процесу у хворих свідчила зміна рівня альфа1-кислого гликопептиду, вміст якого визначали за Weimer [13-18]. Оцінку біохімічних показників давали відповідно їх вмісту у крові відносно здорових 20 осіб (група контролю).

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводились в базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка даних проводилася з використанням програми SPSS 16.0. Для статистичного аналізу даних використовували:  $M$  - середнє значення показника,  $m$  - помилка визначення середнього, порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричного методу (t-критерію Стюдента) для нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіто-Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Мана-Уїтні). Різниця середніх значень показників вважалася достовірною при  $p < 0,05$ . Для

визначення взаємозв'язку між даними був проведений кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена (r). [19].

**Результати та їх обговорення.** За даними SWE у пацієнтів з ПХС непухлинного генезу жорсткість печінки змінювалася в залежності від зростання інтенсивності жовтяниці і становила у пацієнтів I групи -  $(6,02 \pm 0,22)$  кПа, II –  $(6,38 \pm 0,17)$  кПа, III –  $(7,81 \pm 0,3)$  кПа, в IV -  $(8,02 \pm 0,36)$  кПа, ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Встановлено, що показники жорсткості печінки при SWE у пацієнтів з ПХС достовірно відрізнялися по групах і залежали від рівня білірубінемії ( $r=0,84$ ) (рис.1).

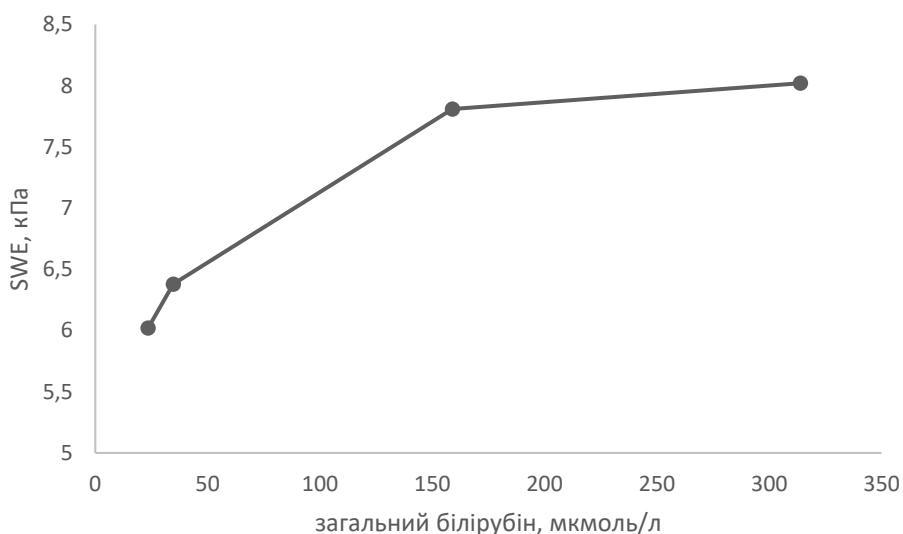


Рис. 1 Залежність рівня SWE (кПа), від вмісту загального білірубіну сироватки крові у хворих з ПХС непухлинного генезу.

Показники жорсткості печінки за даними SWE та діаметр холедоха за даними УЗД наведені в таблиці 1.

Табл.1. Досліджувані показники у пацієнтів з різним типом позапечінкового холестазу

Показник, од. виміру	I група (M±m) n=50	II група (M±m) n=38	III група (M±m) n=17	IV група (M±m) n=16
SWE, кПа	6,02±0, 22	6,38±0,17	7,81±0,3 ***###	8,02±0,36 ***###

Діаметр холедоха, мм	7,58±0,12	8,11±0,19 *	9,3±0,24 ***##	13,06±0,72 ***### <sup>ooo</sup>
----------------------------	-----------	-------------	-------------------	-------------------------------------

Примітки: 1. \* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих груп II, III, IV та I групою; 2. ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп та II групою; 3. <sup>ooo</sup> –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп.

Встановлено, що показники жорсткості печінки добре співвідносилися з встановленими показниками діаметру холедоха під час УЗД ( $r = 0,6947$ ): I група – (7,58±0,12) мм; II – (8,11±0,19) мм; III – (9,3±0,24) мм; IV – (13,06±0,72) мм (див.табл.1 та рис.2).

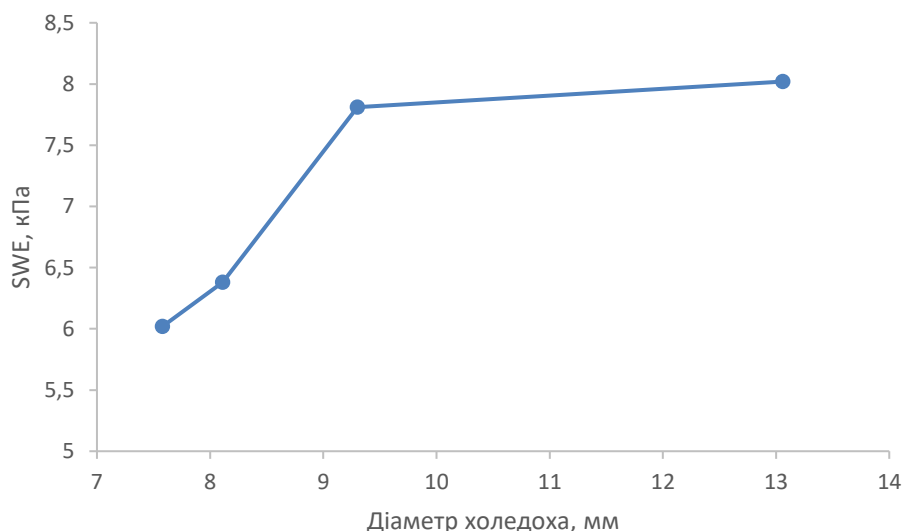


Рис.2. Залежність рівня SWE (кПа) від середніх показників діаметру холедоха (мм) у хворих з ПХС непухлинного генезу

Виявлено, що рівень білірубину у сироватці крові у пацієнтів з ПХС непухлинного генезу достовірно відрізнявся в залежності від наявної жовтяниці та явищ пошкодження гепатоцитів, як в порівнянні з контролем так і між дослідженими групами (рис.3). Так, в II групі рівень білірубину був вищий в 1,5 рази (34,7±3,2) мкмоль/л, в III - в 6,7 рази (159,0±12,75) мкмоль/л, в IV – в 13 разів (313,8±28,1) мкмоль/л відносно пацієнтів I групи ( $p < 0,05$ ).

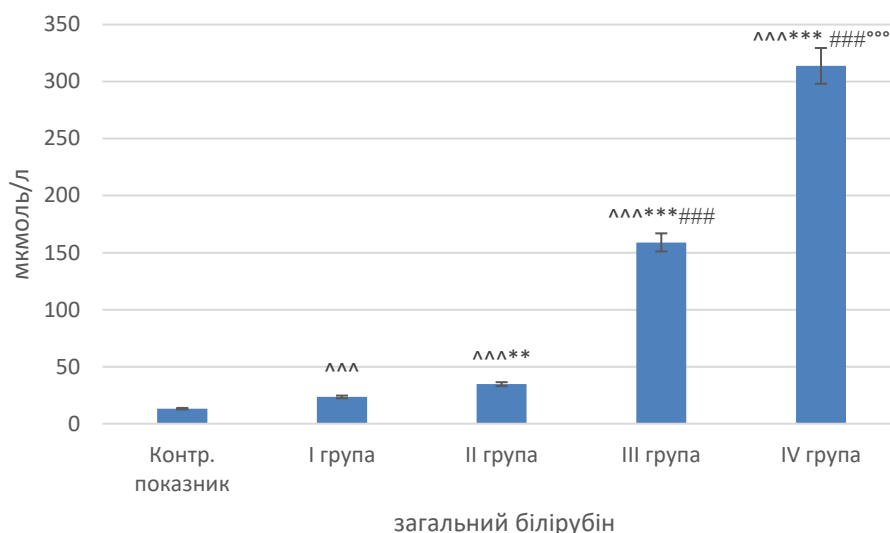


Рис. 3 Рівень загального білірубину у сироватці крові хворих з ПХС непухлинного генезу

Примітки: 1. ^^ –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих I, II, III, IV груп та показниками контрольної групи;  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих I, II, III, IV груп та показниками контрольної групи; 2. \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих груп II, III, IV та I групою; 3. ### –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп та II групою; 4. °° –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп.

Активність ферментів сироватки крові підтверджувала цитолітичні процеси в печінці. У пацієнтів всіх груп спостерігалась гіпераланінамінотрансфераземія та гіпераспартатамінотрансфераземія у порівнянні з контролем, але в II та IV групі зміни були більш вираженими та вірогідно значимими, ( $p < 0,001$ ) (рис.4).

Визначені показники АлАт у сироватці крові по групам:  $38,2 \pm 3,45$  Од/л в I групі;  $136,0 \pm 27,8$  Од/л в II групі;  $39,8 \pm 5,1$  в III групі та  $287 \pm 44,6$  Од/л в IV групі ( $p < 0,001$ ). Активність АсАт сироватки крові -  $36,9 \pm 4,14$  Од/л в I групі;  $84,13 \pm 15,5$  Од/л в II групі;  $40,4 \pm 6,8$  в III групі, та  $242,0 \pm 49,67$  Од/л в IV групі, ( $p < 0,001$ ), що свідчило про порушення проникності мембран гепатоцитів та їх руйнування.

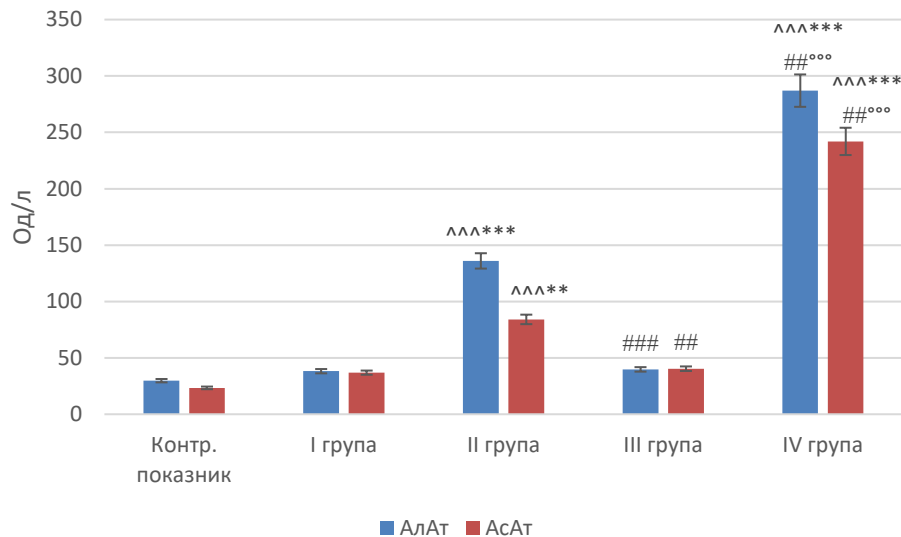


Рис. 4 Активність ферментів печінки у сироватці крові хворих з ПХС непухлинного генезу

Примітки: 1.^^^ –  $p < 0,001$ – достовірність розходжень між показниками хворих I, II, III, IV груп та показниками контрольної групи; 2. \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ – достовірність розходжень між показниками хворих груп II, III, IV та I групою; 3. ## –  $p < 0,01$ ; ### –  $p < 0,001$  - достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп та II групою; 4. °°° –  $p < 0,001$ – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп.

Сироваткові маркери ХС, на відміну від показників цитолізу, мали більш виражені патологічні зміни у пацієнтів з ПХС непухлинного генезу, як в порівнянні з контрольною групою, так і в порівнянні з пацієнтами IV групи: відбувалося підвищення їх активності - ЛФ до  $(284,0 \pm 34,6)$  Од/л в I групі;  $(262,0 \pm 32,8)$  Од/л - в II групі;  $(310,0 \pm 59,1)$  Од/л в III групі та  $(630,0 \pm 81,2)$  Од/л в IV групі відповідно у порівнянні з пацієнтами I групи ( $p < 0,001$ ) та ГГТП до  $(247,0 \pm 34,6)$  Од/л в I групі;  $(345,0 \pm 37,6)$  Од/л - в II групі;  $(260,0 \pm 41,4)$  Од/л в III групі; до  $(610,0 \pm 69,9)$  Од/л в IV групі, відповідно у порівнянні з пацієнтами I групи ( $p < 0,001$ ), (рис. 5).

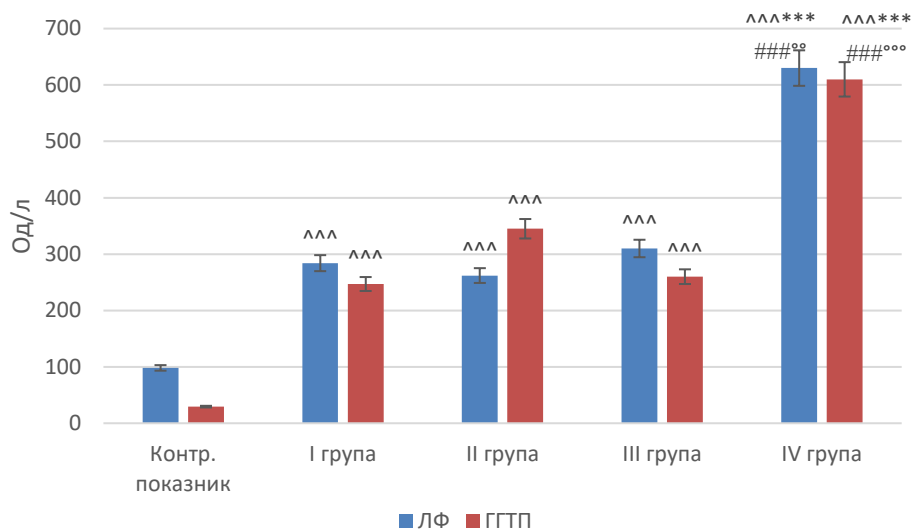


Рис. 5 Активність ферментів печінки у сироватці крові хворих з ПХС непухлинного генезу

Примітки: 1.^^^ –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих I, II, III, IV груп та показниками контрольної групи; 2. \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих груп II, III, IV та I групою; 3. ### –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп та II групою; 4.°° –  $p < 0,01$ ; °°° –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп.

У пацієнтів з ПХС непухлинного генезу спостерігалася активність запальних процесів за даними вмісту  $\alpha 1$ -кислого глікопептиду у сироватці крові, який був підвищений в 1,9 рази до  $(0,45 \pm 0,04)$  г/л, ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів I групи; в 2,6 рази до  $(0,63 \pm 0,05)$  г/л – II групи; в 3,3 рази до  $(0,8 \pm 0,05)$  г/л – III групи; в 3,8 рази до  $(0,9 \pm 0,05)$  г/л – IV групи, ( $p < 0,001$ ) відповідно, більш виражені патологічні зміни були характерними для пацієнтів III та IV груп у порівнянні з пацієнтами I групи та контрольними показниками, дані зміни супроводжувалися підвищення ШОЕ у хворих III групи до  $(26,7 \pm 4,8)$  мм/г та IV групи до  $(31,2 \pm 3,6)$  мм/г, ( $p < 0,05$ ), а також підвищенням рівня лейкоцитів, що відображало загальну запальну реакцію організму, (рис. 6).

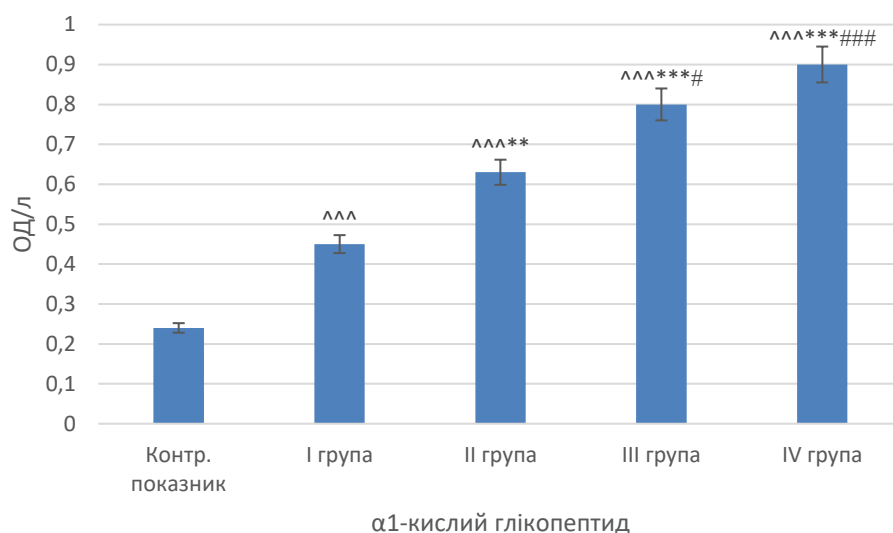


Рис. 6 Вміст α1-кислого глікопептиду у сироватці крові хворих з ПХС непухлинного генезу

Примітки: 1.^^^ –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих I, II, III, IV груп та показниками контрольної групи; 2.\*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих груп II, III, IV та I групою; 3. # –  $p < 0,05$ ; ### –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп та II групою.

Аналіз отриманих даних показав поступове зростання вмісту СМП у сироватці крові пацієнтів, в залежності від інтенсивності ПХС. Фракція СМП складається із ароматичних амінокислот, які входять до складу білків, колагенових волокон, ароматичних амінокислот, серед яких значне місце займає тирозин і триптофан - збільшення вмісту СМП у сироватці крові є маркером активації катаболічних процесів в організмі. Наявність ендотоксемії була присутня у пацієнтів всіх груп: значущі зміни стосувалися пацієнтів II групи, де встановлено підвищення концентрації СМП у сироватці крові в 1,3 рази до  $(902 \pm 56,4)$  г/л ( $p < 0,01$ ) відносно пацієнтів I групи (рис. 7).

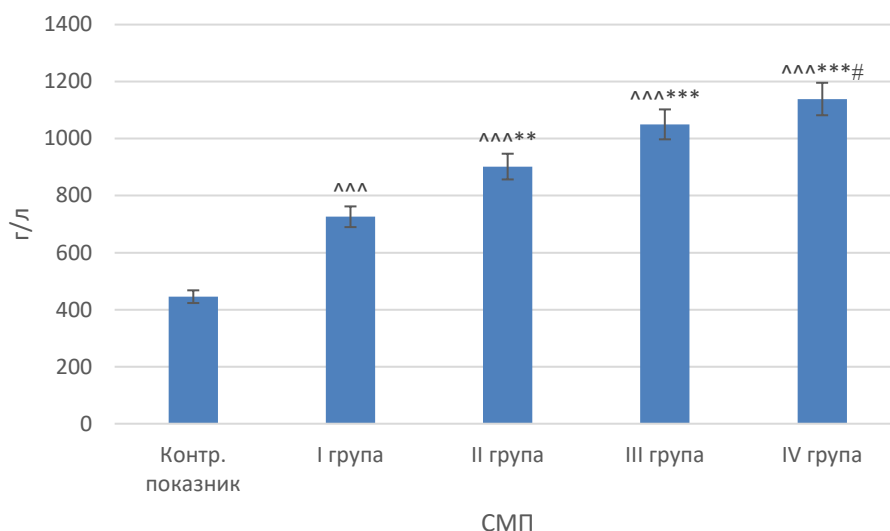


Рис. 7. Рівень середньомолекулярних пептидів сироватки крові хворих з ПХС непухлинного генезу

Примітки: 1.^^ –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих I, II, III, IV груп та показниками контрольної групи; 2. \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – достовірність розходжень між показниками хворих груп II, III, IV та I групою; 3. # –  $p < 0,05$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп та II групою.

Слід підкреслити, що у хворих I групи, у яких порушення прохідності були пов'язані з тривалими явищами ПХС без жовтяниці та ураження гепатоцитів - синдром ендогенної інтоксикації формувалася вже на початковому етапі розвитку ПХС<sub>2</sub>, причому зі збільшенням рівня білірубінемії вміст СМП у сироватці крові зростав відповідно в III та IV групах майже: в 1,5 до  $(1050,0 \pm 75,7)$  г/л, ( $p < 0,001$ ) та в 1,7 рази до  $(1139,0 \pm 78,4)$  г/л, ( $p < 0,01$ ) відповідно, відносно пацієнтів I групи; в 2,4 та в 2,6 рази відносно контрольної групи, ( $p < 0,001$ ), (рис. 7).

Спостерігалось поступове зниження вмісту ГПв у сироватці крові хворих всіх груп у порівнянні з групою контролю (рис. 8). Неможливо виключити й той факт, що при прогресуванні ПХС непухлинного генезу відбувається дисбаланс між синтезом та розпадом колагену у даних хворих, що свідчить про зниження процесу деградації колагену, яке було більш вираженим у пацієнтів IV групи, де його вміст знижувався в 2 рази до  $(5,23 \pm 0,63)$  мкмоль/л, ( $p < 0,01$ ) відносно I групи  $(10,7 \pm 1,9)$  мкмоль/л та в 1,8 рази відносно II групи  $(9,63 \pm 1,2)$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ) (рис. 8).

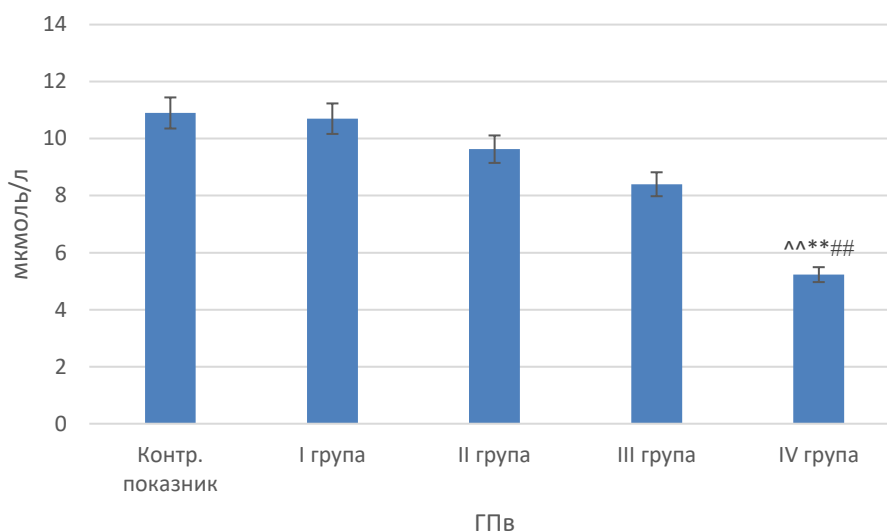


Рис. 8. Рівень гідроксипроліну вільного у сироватці крові хворих з ПХС непухлинного генезу

Примітки: 1. ^ –  $p < 0,01$  – достовірність розходжень між показниками хворих I, II, III, IV груп та показниками контрольної групи; 2. \*\* –  $p < 0,01$  – достовірність розходжень між показниками хворих груп II, III, IV та I групою; 2. ## –  $p < 0,01$  – достовірність розходжень між показниками хворих III та IV груп та II групою.

Підвищення концентрації ГАГ у сироватці крові спостерігалось у пацієнтів всіх груп. В II групі даний показник збільшувався в 1,4 рази до  $(6,43 \pm 0,67)$  ммоль/л, ( $p < 0,05$ ); в III групі – в 1,6 рази до  $(7,13 \pm 0,71)$  ммоль/л, ( $p < 0,05$ ) в IV групі – в 1,8 рази до  $(8,14 \pm 0,48)$  ммоль/л, ( $p < 0,001$  відповідно, в порівнянні з хворими I групи, що свідчить про посилений розпад вуглеводно-білкових компонентів сполучної тканини, підвищення їх вмісту у сироватці крові свідчить про активність запального процесу, тривалість якого призводить до деструкції тканин печінки.

### Обговорення.

Результати проведеного дослідження свідчать, що у пацієнтів при ПХС суттєво порушується біохімічний склад сироватки крові, що визначається перед усім типом ПХС, які достовірно відрізняються за показниками діаметра холедоха, показниками жорсткості печінки, вираженістю печінково-клітинної недостатності, маркерами ЕІ та неспецифічними маркерами фіброзу.

Встановлено, що ПХС в залежності від наявної жовтяниці та пошкодження гепатоцитів, за даними SWE, безумовно впливає на

еластичність печінки, незалежно від наявності фіброзу/цирозу печінки, при цьому збільшення діаметру холедоха, жорсткості печінки та їх співвідношення ( $r = 0,6947$ ) в випадку наявних процесів ПХС пов'язане з погіршенням відтоку жовчі, запальними явищами в протоковій системі і, як наслідок, підвищенням гідростатичного тиску в протоках і набряком паренхіми печінки, що підтверджується даними інших досліджень [11-13, 20-22, 24-27].

Печінка є одним із перших органів, функції якої зазнають змін в результаті порушення жовчовідтоку при ПХС непухлинного генезу. Наявність ознак ХС асоціювалася з більш значними змінами активності печінкових ферментів сироватки крові, з більш вираженим цитолітичним та холестатичним синдромом зі зростанням інтенсивності ХС. Аналогічна картина спостерігалася і щодо вмісту  $\alpha 1$ -кислого глікопептиду у сироватці крові, значення якого було найвищим у пацієнтів IV групи з ПХС непухлинного генезу та свідчило про активацію запальних процесів в організмі, виявлені зміни супроводжувалися підвищенням рівня лейкоцитів та ШОЕ у даних пацієнтів, що відображало загальну запальну реакцію організму.

Важливим патогенетичним синдромом порушення гомеостазу при практично всіх захворюваннях є ЕІ - інтегральне поняття, яке включає низку складових: накопичення проміжних продуктів порушеного обміну речовин і метаболітів, ендогенних і бактерійних токсинів, агресивних біологічно активних речовин, факторів запалення в поєднанні з гіпоксією і розладами мікроциркуляції [14, 15, 23].

Поява в крові недоокислених продуктів ліпідного обміну (ацетону, ацетооцтової і  $\beta$ -оксимасляної кислот), зростання рівня кетонів, СМП - обумовлюють розвиток клінічної картини синдрому ЕІ. Очевидна важлива роль печінки, як органу метаболічної детоксикації, у процесі формування ЕІ в організмі, а також процесів цитолізу та ХС.

Отже ПХС непухлинного генезу супроводжується певними метаболічними порушеннями та ультраструктурними змінами, що призводять до порушення клітинно-тканинного обміну речовин, появи значної кількості агресивних активних речовин, зниження процесів інактивації та елімінації токсинів, що накопичуються в організмі хворого і призводить до розвитку загальної ендотоксемії. Враховуючи отримані дані, перспективним є подальше дослідження жорсткості печінки в умовах хірургічної корекції в якості неінвазивного способу моніторингу синдрому «швидкого скидання» жовчі у хворих з ПХС непухлинного генезу

## **ВИСНОВКИ**

1. Показники жорсткості печінки за даними SWE у хворих всіх груп з ПХС непухлинного генезу залежать від рівня білірубінемії ( $r=0,84$ ), а у пацієнтів з пошкодженням гепатоцитів (II та IV група) ще і від тривалості ХС ( $r=0,68$ ), але не можуть слугувати об'єктивним показником функціонального стану печінки.
2. У пацієнтів з наявним ПХС непухлинного генезу без явищ жовтяниці та пошкодження гепатоцитів виявлено збільшення показників ендотоксемії ( $p<0,001$ ), які свідчать про ПХС, що тільки розвивається.
3. ПХС непухлинного генезу супроводжується поступовим підвищенням активності ЛФ та ГГТП, в той час як рівень білірубину не може слугувати індикатором тривалого ПХС.

### ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Banerzhi A., Parasich I.V., Leonova V.P. (Банержи А., Парасич И.В., под ред. Леонова В.П.) (2014). Медицинская статистика понятным языком [Medical statistics clear language], Moscow: Practice medicine, 287. ISBN: 978-5-98811-087-3.
2. Bergman S., Al-Bader M., Sourial N., Vedel I., Hanna W.C., Bilek A.J., Galatas C., Marek J.E., Fraser S.A. (2015). Recurrence of biliary disease following non-operative management in elderly patients. *Surgical Endoscopy*, 29(12), 3485–3490. doi: 10.1007/s00464-015-4098-9.
3. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. (2019). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30943551>. Accessed: 2019 May 51(5), 472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub 2019 Apr 3.
4. Gaidar Iu.A., Ostrovs'kii O.S., Ratchik V.M., Kononov I.M. (Гайдар Ю.А., Островський О.С., Ратчик В.М., Кононов І.М.) (2007). Особливості морфологічних уражень печінки в динаміці обструктивного холестази в клініці й експерименті. *Морфологія* [Features of morphological liver damage in the dynamics of obstructive cholestasis in the clinic and

- experiment. *Morphology*], 1(2), 41-46. doi:10.26641/1997-9665.2007.2.41-46.
5. Kamyshnikov V.S. (Камышников В.С.) (2002). Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике [Reference book of clinical and biochemical laboratory diagnostics], Minsk: Belarus, 2, 463. ISBN:985-01-0444-9.
  6. Kanikovs'kij O.E., Bondarchuk O.I., Karij Ja.V., Babijchuk Ju.V. (Каніковський О.Є., Бондарчук О.І., Карий Я.В., Бабійчук Ю.В.) (2015). Хірургічна тактика при лікуванні ускладнених форм жовчнокам'яної хвороби у хворих похилого і старечого віку. Український журнал хірургії [Surgical tactics of treatment complicated forms of gallstone disease in elderly and senile patients. *Ukrainian journal of surgery*], 3-4(26-27),109-113.
  7. Kashaeva M.D., Proshin A.V., Afanas'ev A.N., Gavrilova K.V., Golushko A.V. (Кашаева М.Д., Прошин А.В., Афанасьев А.Н., Гаврилова К.В., Голушко А.В.) (2018). Морфология печени при механической желтухе. Вестник Новгородского государственного университета [Liver morphology in mechanical jaundice. *Bulletin of Novgorod State University*], 6(112), 8-11.
  8. Kim D.K., Choi J.Y., Park M.S., Kim M.J., Chung Y.E. (2018). Clinical feasibility of MRE lastography in patients with biliary obstruction. *AJR*, 210(6), 1273-1278. doi.org/10.2214/AJR.17.19085.
  9. Kliaritskaia I.L., Shelikhova E.O., Moshko Iu.A., Semenikhina E.V., Krivoi V.V., Tsariak T.A. (Кляритская И.Л., Шелихова Е.О., Мошко Ю.А., Семенихина Е.В., Кривой В.В., Цапяк Т.А.) (2017). Эластометрия в диагностике заболеваний печени. Крымский терапевтический журнал [Elastometry in the diagnosis of liver diseases. *Crimean therapeutic journal*], 2, 28-35.
  10. Kubo K., Kawakami H., Kuwatani M., Nishida M., Kawakubo K., Kawahata S., Taya Y., Kubota Y., Amano T., Shirato H., Sakamoto N.

- (2016). Liver elasticity measurement before and after biliary drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective cohort study: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*, 6(1), 65. doi: 10.1186/s12876-016-0479-3.
11. Kubo K., Kawakami H., Kuwatani M., Nishida M., Kawakubo K., Kawahata S., Taya Y., Kubota Y., Amano T., Shirato H., Sakamoto N. (2016). Liver elasticity measurement before and after biliary drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterology*, 16, 65. doi: 10.1186/s12876-016-0479-3.
12. Millonig G., Reimann F.M., Friedrich S., Fonouni H., Mehrabi A., Büchler M.W., Seitz H.K., Mueller S. (2008). Extrahepatic Cholestasis Increases Liver Stiffness (FibroScan). Irrespective of Fibrosis *Hepatology*, 48(5), 1718-1723. doi:10.1002/hep.22577.
13. Natal'skij A.A., Tarasenko S.V., Zajcev O.V., Peskov O.D. (Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Песков О.Д.) (2014). Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* [Current ideas about liver failure in surgery. *Russian Medical and Biological Bulletin named academician I.P. Pavlova*], 4, 42-49.
14. Nikolaichuk V.V., Mojn V.M., Kirkovskii V.V. (Николайчук В.В., Моин В.М., Кирковский В.В.) (1991). Способ определения "средних молекул". *Лабораторное дело* [The method of determining "medium molecular peptides". *Laboratory science*], 10, 13-16.
15. Nikol'skaia V.A., Danil'chenko Iu.D., Memetova Z.N. (Никольская В.А., Данильченко Ю.Д., Меметова З.Н.) (2013). Биохимический аспект рассмотрения роли молекул средней массы в организме. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского, серия "Биология, химия"* [Biochemical aspect of the consideration of the role of medium-mass molecules in the body. *Scientific*

- notes of Taurida National University named V.I.Vernadsky, series "Biology, chemistry"], 26(65)(1), 139-145.
16. Osadchuk M.A., Kapustin V.M. Белковосвязанный оксипролин плазмы крови при остром вирусном гепатите. Лабораторное дело (Осадчук М.А., Капустин В.М.) (1987) [Protein-bound plasma oxypoline in acute viral hepatitis. Laboratory science], 7, 16-18.
  17. Sadiku E., Taci S., Dibra A., Nela E., Babameto A. (2019). The differential diagnosis of intra and extra-hepatic cholestasis: Causes and diagnosis of intrahepatic cholestatic disorders. Hepatology, <http://www.ishp.gov.al/the-differential-diagnosis-of-intra-and-extra-hepatic-cholestasis-causes-and-diagnosis-of-intrahepatic-cholestatic-disorders/>.
  18. Sergeeva E.A., Burdina E.G., Minushkin O.N. (Сергеева Е.А., Бурдина Е.Г., Минушкин О.Н.) (2014). Синдром холестаза. Кремлевская медицина. Клинический вестник [Cholestasis syndrome. Kremlin medicine. Clinical Herald], 3, 84-90.
  19. Shen Q.L., Chen Y.J., Wang Z.M., Zhang T.C., Pang W.B., Shu J., Peng C.H. (2015). Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia. World J Gastroenterol, 21(22), 6931-6936. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6931.
  20. Siplivyi V.A., Evtushenko D.V., Naumova O.V., Andreeshchev S.A., Evtushenko A.V. (Сипливый В.А., Евтушенко Д.В., Наумова О.В., Андреещев С.А., Евтушенко А. В.) (2016). Морфологические изменения печени при обтурационной желтухе, обусловленной холедохолитиазом, в зависимости от ее длительности. Клінічна хірургія [Morphological changes of the liver in obturation jaundice, caused by choledocholithiasis, depending on its duration. Clinical surgery], 2, 20-23.
  21. Smith I., Monkemuller K., Wilcox C.M. (2015). Incidentally identified common bile duct dilatation: a systematic review of evaluation, causes, and

- outcome. *J ClinGastroenterol*, 49(10), 810-815.  
doi: 10.1097/MCG.0000000000000394.
22. Soumitra R., Eachempati S., Reed R. (2015). *Acute Cholecystitis*. Springer International Publishing, 225. doi: 10.1007/978-3-319-14824-3\_1.
23. Tereshchenko O.A., Botashev A.A., Pomeshchik Iu.V., Petrosian E.A., Sergienko V.I (Терещенко О.А., Боташев А.А., Помещик Ю.В., Петросян Э.А., Сергиенко В.И.) (2012). Синдром эндогенной интоксикации и системной воспалительной реакции при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии [Syndrome of endogenous intoxication and systemic inflammatory reaction in biliary peritonitis complicated by abdominal sepsis. Bulletin of Experimental and Clinical Surgery]*, 5(4), 722-726.
24. Tonozuka R., Itoi T., Sofuni A., Itokawa F., Kurihara T., Tsuchiya T., Ishii K., Tsuji S., Ikeuchi N., Umeda J., Tanaka R., Honjyo M., Mukai S., Fujita M., Moriyasu F. (2014). Efficacy and safety of endoscopic papillary large balloon dilation for large bile duct stones in elderly. *Itokawa Digestive Diseases and Sciences*, 59(9), 2299–2307. doi: 10.1007/s10620-014-3156-9.
25. Trifan A., Sfarti C., Cojocariu C., Dimache M., Cretu M., Hutanasu C., Stanciuet C. (2011). Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Hepat Mon*, 11(5), 372-375. PMC3212780.
26. Tsyркunov V.M., Prokopchik N.I., Andreev V.P., Kravchuk R.I. (Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.П., Кравчук Р.И. (2018). Клиническая морфология печени. Холестазы. [Clinical Morphology of liver: Cholestases]. *Journal of the Grodno State Medical University*, 16(4), 468-480. doi:10.25298/2221-8785-2018-16-4-468-480.
27. Zaharova A.V., (Захарова А.В) (2017). Усовершенствование диагностической и хирургической тактики у больных с механической желтухой. *Практическая медицина [Perfection of diagnostic and surgical*

tactics in patients with obstructive jaundice. Practice medicine], 2(67), 56-63.

**Відомості про авторів:**

**Шевченко Борис Федорович**

**Шевченко Борис Федорович**

**(Shevchenko Boris F. - MD, Doctor of Sci (Med), Professor)**

Науковий ступінь: д.мед.н.

Вчене звання:- професор

Місце роботи: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Посада: гол. науковий співробітник відділу хірургії органів травлення

Телефони: Моб. 050 362 95 95

E-mail: [shebef1945@gmail.com](mailto:shebef1945@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

**Зелениук Олександр Валерійович (Zeleniuk Oleksandr V.-chief of Department of Digestive Surgery)**

Завідувач відділенням хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Тел.моб. 0667040674

E-mail: [zeleniuk.a.v@gmail.com](mailto:zeleniuk.a.v@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>

**Кленіна Інна Анатоліївна**

**Кленина Инна Анатоліевна**

**(Klenina Inna A. -PhD, Head of the Research sector, SD "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine"**

Slobozhansky Avenue, 96

49074 Dnipro

Tel. +38 066 731 33 03

+38 096 546 04 54

**Бабій Олександр Михайлович**

**Бабий Александр Михайлович**

**(Babii Oleksandr M.-Senior research associate of Department of Surgery)**

Науковий ступінь: д.мед.н.

Вчене звання:- ст. науковий співробітник

Місце роботи: ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Посада: ст. науковий співробітник відділу хірургії органів травлення

Поштова адреса: 49021, м.Дніпро, вул.Підвітряна, буд.7А

**Телефони: Сл.. (0562) 27-05-59, Моб. 067 902 00 42**

E-mail: [Aleksandr\\_babiy@ukr.net](mailto:Aleksandr_babiy@ukr.net)

<https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Робота є частиною НДР №1 «ВИВЧИТИ ОСНОВНІ ПОРУШЕННЯ  
СФІНКТЕРНОГО АПАРАТУ ПРИ ПАТОЛОГІЇ  
ЕЗОФАГОГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ЗОНИ, РОЗРОБИТИ ТА  
УДОСКОНАЛИТИ СПОСОБИ ЇХ ДІАГНОСТИКИ І ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ  
З ЗАСТОСУВАННЯМ МАЛОІНВАЗИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ»

УДК 616.329-002.2+617-089/616-072.7+612.857.75

ВН 25.01.001.17

№ держреєстрації 0117U000579

Контактна особа:

**Зеленюк Олександр Валерійович**

**Зеленюк Александр Валериевич**

**(Zeleniuk Oleksandr V.-chief of Department of Digestive Surgery)**

Завідувач відділенням хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Тел.моб.+**380667040674**

Поштова адреса: 49074 м.Дніпро, пр..Слобожанський, 96

Е-mail: **zeleniuk.a.v@gmail.com**

<https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>