

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Колотвін Андрій Олександрович**

УДК 616.366-002.1-06:616.36-036.12-089

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО КАЛЬКУЛЬОЗНОГО**  
**ХОЛЕЦИСТИТУ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ**  
**ГЕПАТИТАМИ**

Спеціальність 14.01.03 – хірургія  
(медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
(кандидата медичних наук)

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



Колотвін А. О.

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор

Каштальян Михайло Арсеньєвич

Одеса 2019

## АНОТАЦІЯ

**Колотвін А. О. Хірургічне лікування гострого калькульозного холециститу у хворих хронічними вірусними гепатитами.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 хірургія (Медицина). – Одеський Національний медичний університет, Одеса, 2019, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2019

Дисертація присвячена покращенню результатів хірургічного лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом (ГКХ) і хронічними вірусними гепатитами (ХВГ) шляхом науково обґрунтованої доцільності застосування експрес тестів для виявлення супутніх хронічних вірусних гепатитів на передопераційному етапі з подальшою цілеспрямованою відповідною передопераційною підготовкою, консервативною терапією, спрямованою на зниження гостроти ендогенної інтоксикації (ЕІ) на перед- та в ранньому післяопераційному періоді і оптимізацією техніки одного з найважливіших етапів лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) з використанням кліпс, які відповідають сучасним вимогам.

В дисертаційній роботі проаналізовано результати діагностики та лікування 1832 пацієнтів із ГКХ за період 2012–2017 рр., які перебували на стаціонарному лікуванні та були прооперовані шляхом ЛХЕ в ургентному порядку. Дослідження проводилось в три етапи. На першому етапі в період 2012–2014 рр. на передопераційному періоді проводилось тільки опитування з метою виявлення потенційних факторів ризику інфікування та анамнестичних даних наявності ХВГ, діагностованого в минулому. За даний

період часу проліковано 1010 пацієнтів із ГКХ, які склали I групу, серед яких ХВГ в минулому встановлено у 23 (2,3 %) пацієнтів та вони склали групу порівняння. На другому етапі в період 2015–2017 рр. в діагностичну схему на передопераційному періоді поряд з опитуванням було впроваджено експрес тести визначення антигенів та антитіл до ХВГ. За даний період часу проліковано 822 пацієнти із ГКХ, які склали II групу, серед яких шляхом опитування та за допомогою експрес діагностики хронічне вірусне ураження печінки виявлено у 59 (7,2 %) пацієнтів і вони склали основну групу. Таким чином, серед усіх пацієнтів із ГКХ у 82 (4,5%) випадках діагностовано супутній ХВГ.

Для першого та другого етапів критерії «включення/виключення» були: критерії включення: підписання інформованої згоди, наявність ГКХ; критерії виключення: відмова від участі в дослідженні, цироз печінки, медикаментозні гепатити, емпієма та водянка жовчного міхура, механічна жовтяниця на фоні жовчокам'яної хвороби (ЖКХ), декомпенсація будь-якої тяжкої супутньої соматичної патології, яка могла б вплинути на результати дослідження, хронічна ниркова недостатність, онкологічна патологія.

Всі пацієнти були проінформовані щодо суті клінічного дослідження та остаточно включені після підписання інформованої згоди на участь в дослідженні та інформованої згоди на оперативне втручання.

На першому та другому етапах при госпіталізації у всіх пацієнтів вивчали клінічні дані, лабораторні показники: загально-клінічний аналіз крові, біохімічні (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, загальний білірубін та фракції, загальний білок), час згортання крові, протромбіновий індекс та міжнародне нормалізоване відношення; проводили інструментальні обстеження (ультразвукова діагностика, езофагогастродуоденоскопія, комп'ютерна томографія, електрокардіографія). На другому етапі з метою діагностики виразності активності запального процесу та реакції імунної відповіді, визначення тяжкості синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) здійснювали розрахунки ряду інтегральних лейкоцитарних індексів у

27 пацієнтів із ГКХ і ХВГ. З метою порівняння було обстежено 15 здорових осіб, яким проведені планові оперативні втручання без ускладнень. Також на другому етапі проводилось морфологічне дослідження фрагментів видалених під час оперативного втручання жовчних міхурів з протоками у ділянці накладання кліпс у пацієнтів із ГКХ і ХВГ ( $n = 59$ ).

На третьому заключному етапі дослідження проаналізовано отримані результати оперативного лікування пацієнтів із ГКХ ( $n = 1832$ ), в тому числі з ХВГ ( $n = 82$ ), у яких під час ЛХЕ при кліпуванні міхурової протоки використовувались металічні та полімерні кліпси. На цьому етапі застосовували запропоновану лікувальну схему у пацієнтів із ГКХ і ХВГ. У залежності від обраної лікувальної схеми на перед- та ранньому післяопераційному періоді пацієнти були розподілені на дві підгрупи: підгрупа II А ( $n = 13$ ) отримували базисну передопераційну підготовку, в той час, як ( $n = 14$ ) пацієнти підгрупи II Б отримували аналогічне лікування, як пацієнти підгрупи II А та додаткове введення внутрішньовенно краплинно в дозі 2000 мг аргініну глутамату одноразово на добу на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб після операції.

Результати проведеної роботи свідчать, що серед усіх пацієнтів із ГКХ, пролікованих за період 2012–2017 рр., з факторами ризику вірусного ураження печінки було 1310 (71,5 %) пацієнтів. Серед 753 (74,6 %) пацієнтів I групи з факторами ризику у 19 (2,5 %) виявлено підтверджений в анамнезі ХВГ. У 257 (25,4 %) пацієнтів із ГКХ не відмічалась наявність факторів ризику можливого інфікування, в той же час у 4 (1,5 %) випадках в минулому був діагностований ХВГ.

За період 2015–2017 рр. фактори ризику інфікованості виявлено у 557 (67,7 %) пацієнтів, серед яких у 14 (2,5 %) було в минулому діагностовано ХВГ. Не відмічали наявність факторів ризику можливого інфікування 265 (32,3 %) пацієнтів, в той же час у 3 (1,1 %) випадках в минулому був підтверджений ХВГ.

Таким чином, за період 2015–2017 рр. шляхом опитування хронічне вірусне ураження печінки виявлено у 17 пацієнтів, що становило 2,1 % в структурі прооперованих за даний період часу пацієнтів із ГКХ. Впровадження в діагностичну схему на передопераційному етапі поряд з опитуванням експрес тестів визначення антигенів та антитіл до ХВГ з метою діагностики можливого вірусного ураження печінки сприяло за період 2015–2017 рр. додатковому виявленню інфікованості вірусами гепатитів В та С у 42 (5,1 %) пацієнтів, а саме у 32 (5,7 %) пацієнтів з факторами ризику та у 10 (3,8%) осіб з групи, в якій були відсутні фактори ризику.

Проведеною роботою доповнено наукові відомості щодо факторів ризику ймовірного вірусного ураження печінки у минулому, які були виявлені у 71,5 % пацієнтів із ГКХ при анамнестичному опитуванні, серед них 2,2% мали хронічний вірусний гепатит в анамнезі. Проте, відсутність факторів ризику можливого інфікування в минулому не дає підстав бути повністю впевненим в тому, що людина не має ХВГ. Запропонована та науково обгрунтована доцільність доповнення діагностичної схеми експрес діагностикою ХВГ на передопераційному етапі у пацієнтів із ГКХ сприяла зростанню виявлення ХВГ з 2,3 % до 7,2 %. Наше дослідження показало, що тільки 48,8 % пацієнтів мають підтверджений діагноз ХВГ в минулому.

На другому етапі з метою визначення тяжкості ендогенної інтоксикації здійснювали розрахунки ряду інтегральних лейкоцитарних індексів ЕІ у 27 пацієнтів із ГКХ і ХВГ. З метою порівняння було створену групу із 15 практично здорових осіб, яким проведені планові оперативні втручання без ускладнень.

Отримані результати показали, що у обстежених здорових осіб середній показник рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) становив  $1,34 \pm 0,22$  ум.од.. У всіх госпіталізованих пацієнтів із ГКХ і хронічним вірусним ураженням печінки відмічався достовірно підвищений рівень ЛІІ, а саме середній показник по групі становив  $3,85 \pm 0,53$  ум.од. ( $p < 0,001$ ), що

вказує на значну вираженість інтоксикаційного синдрому. Значне підвищення рівня індексу зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК), а саме збільшення в 2,69 рази в порівнянні з категорією здорових осіб ( $p < 0,001$ ), свідчить про значну активність запального процесу та порушення імунної реактивності у пацієнтів з гострою хірургічною проблемою та хронічним вірусним ураженням печінки. Підтвердженням зниженої імунної реактивності є підвищення показника індексу співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові (ІСНЛ) у пацієнтів із ГКХ і ХВГ у 2,67 рази по відношенню до групи здорових ( $p < 0,001$ ). Показник реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів (РВН) у досліджуваних пацієнтів становив  $24,50 \pm 2,81$  ум.од. ( $p < 0,01$ ), що свідчило про їх субкомпенсований стан.

Визначення інтегральних лейкоцитарних індексів за даними загальноклінічного аналізу крові на передопераційному етапі є доступним, простим та інформаційним додатковим методом експрес діагностики, який в короткий термін доповнює дані про наявність запального процесу, тяжкість стану та дозволяє своєчасно констатувати виразність гостроти запального процесу та, безумовно, диктує необхідність відповідної передопераційної підготовки саме для зниження гостроти ендогенної інтоксикації та розриву “порочного кола” з метою попередження виникнення ускладнень під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді.

З метою активізації детоксикуючої функції печінки, відновлення активності мікросомальних ферментів гепатоцитів та позитивним впливом на їх структуру в комплекс терапевтичних заходів було застосовано введення аргініну глутамату внутрішньовенно краплинно в дозі 2000 мг на добу на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду одноразово на передопераційному етапі та протягом перших трьох днів післяопераційного періоду у пацієнтів із ГКХ і ХВГ. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між призначенням аргініну глутамату та вивчаємими інтегральними лейкоцитарними індексами ЕІ на рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

Оцінюючи ефективність терапії потрібно відзначити, що аналіз динаміки всіх вивчаємих інтегральних лейкоцитарних індексів ЕІ продемонстрував їх значне покращення на третю добу після оперативного втручання саме у пацієнтів, які отримували додатково аргініну глутамат на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду. Так, ЛШ на передопераційному та в першу добу післяопераційного періоду був підвищений у пацієнтів обох груп, а саме в підгрупі II Б та підгрупі II А відповідно становив  $3,84 \pm 0,53$  ум.од. та  $3,85 \pm 0,55$  ум.од., що свідчить про наявність виразної ендогенної інтоксикації. На 3-ю добу післяопераційного періоду відмічався статистично достовірно нижчий рівень ЛШ в підгрупі II Б, як в порівнянні з доопераційним періодом, так і підгрупою II А, а саме відповідно –  $1,93 \pm 0,28$  ум.од та  $3,84 \pm 0,53$  ум.од. ( $p < 0,01$ ),  $1,93 \pm 0,28$  ум.од. та  $2,94 \pm 0,22$  ум.од. ( $p < 0,001$ ). На фоні введення аргіну глутамату відмічалось статистично достовірне зниження показника ІЗЛК в підгрупі II Б, як на 3-ю добу післяопераційного періоду в порівнянні з підгрупою II А ( $p < 0,01$ ), так і з доопераційним етапом лікування, а саме зменшення з  $4,07 \pm 0,61$  ум.од. до  $2,11 \pm 0,22$  ум.од. ( $p < 0,05$ ). Аналогічна динаміка відмічалась і по відношенню до ІСНЛ та індексу РВН. Проведений статистичний порівняльний аналіз результатів інтегральних лейкоцитарних індексів ЕІ підгрупи II Б та підгрупи II А на третю добу післяопераційного періоду за допомогою непараметричного  $U$  критерія Манна–Уїтні підтверджує висновок про достовірний позитивний вплив зазначеної схеми на перебіг післяопераційного періоду, оскільки для всіх вивчаємих показників ЕІ на рівні статистичної значущості  $p < 0,01$   $U_{\text{емп}} < U_{\text{крит}}$ , а саме,  $U_{\text{емп}} \text{ ЛШ} = 4,0 < 43$ ;  $U_{\text{емп}} \text{ ІСНЛ} = 13,0 < 43$ ;  $U_{\text{емп}} \text{ ІЗЛК} = 11,5 < 43$ ;  $U_{\text{емп}} \text{ РВН} = 27 < 43$ . Застосування аргініну глутамату за допомогою запропонованої схеми сприяє покращенню перебігу раннього післяопераційного періоду, а саме зменшенню виділення ексудату з черевної порожнини, починаючи з першої доби післяопераційного періоду ( $p < 0,05$ ), видаленню дренажів із черевної

порожнини через 1 добу після оперативного втручання у 2 рази більшої кількості пацієнтів, скороченню загального ліжка дня на 14,0 %.

В дисертаційній роботі всебічно проаналізовано проблемні аспекти, які можуть виникати на одному з найбільш відповідальних етапів при ЛХЕ у пацієнтів із ГКХ, в тому числі у поєднанні з ХВГ та обґрунтовано можливості попередження їх виникнення шляхом оптимізації технічних прийомів, а саме застосуванням полімерних кліпс на етапі кліпування міхурової протоки та артерії. За результатами проведеного аналізу за період 2012–2017 рр. ушкодження міхурової протоки металевими кліпсами під час ЛХЕ встановлено у 40 (2,96 %) пацієнтів. Впровадження кліпування полімерними кліпсами в лікувальну схему дозволило зменшити частоту даного ускладнення з 3,1 % у пацієнтів I групи до 1,1 % випадків в II групі, при цьому кількість жовчотеч, пов'язаних із ушкодженням міхурової протоки, знизилась з 0,8 % до 0,2 %. Консервативне лікування жовчотечі у 7 (70,0 %) пацієнтів призвело до самостійного її припинення. В той же час, при відсутності позитивної динаміки, збільшенні об'єму жовчі, що виділяється, виявленню жовчі в різних ділянках черевної порожнини, появи ознак та симптомів перитоніту у 3 (30,0 %) пацієнтів довелось проводити релапароскопію, під час якої було встановлено витікання жовчі з кукси міхурової протоки внаслідок ушкодження металевою кліпсою. Слід зазначити, що ушкоджень при застосуванні полімерних кліпс при кліпуванні міхурової протоки не відмічалось.

Одним із важливих завдань під час оперативного втручання є застосування максимально малотравматичних технічних прийомів, особливо при наявності ХВГ. Мікроскопічне вивчення фрагментів стінок видалених під час ЛХЕ жовчних міхурів та міхурових протоків в проекції накладання кліпси у пацієнтів із ГКХ і ХВГ показало, що при застосуванні полімерної кліпси також, як і при застосуванні металевої, спостерігались розповсюджені ішемічні процеси, набряк. Проте ці зміни при застосуванні полімерної кліпси супроводжувались збереженістю клітинних елементів. Вплив кліпси на



тканину, як металічної, так і полімерної, призводив до ланцюга дистрофічних, а подекуди некробіотичних морфологічних змін, але ці зміни при застосуванні полімерної кліпси носили менш виражений і розповсюджений характер, ніж при застосуванні металевої. Це пояснюється більш рівномірним розподілом тиску на тканини органу, що сприяло більш м'якому впливу на них. Усе це разом, особливо відсутність епітеліальної тканини та збереження клітин фібробластичного дифферону у ділянці накладання полімерної кліпси, сприяло розвитку умов для скорішого розвитку там рубцевої тканини. Все вище наведене свідчить про значні переваги при застосування полімерних кліпс.

У пацієнтів з нестабільним гемостазом при виконанні ЛХЕ у пацієнтів із ГКХ, в тому числі з ХВГ, нами запропоновано спосіб тимчасового забезпечення зупинки кровотечі з ложа жовчного міхура з використанням стерильного гемостатичного матеріалу, просоченого розчином гемостатичного порошка на основі хітозану, що дозволило проводити остаточний гемостаз без переходу до конверсії.

Пісумовуючи результати проведеної нами дисертаційної роботи, необхідно зазначити наявність можливостей зменшити ризик інтра- та післяопераційних ускладнень завдяки ранній передопераційній експрес діагностиці обтяжуючих перебіг прихованих коморбідних станів в короткі терміни, цілеспрямованій передопераційній підготовці та терапії в ранньому післяопераційному періоді, оптимізації технічних прийомів під час операційного втручання у пацієнтів із ГКХ, в тому числі з ХВГ.

**Ключові слова:** лапароскопічна холецистектомія, гострий калькульозний холецистит, хронічний вірусний гепатит, експрес тести, ендогенна інтоксикація, інтегральні лейкоцитарні індекси, аргініну глутамат, металічні кліпси, полімерні кліпси.

## SUMMARY

**Kolotvin A. O. Surgical treatment of acute calculous cholecystitis in patients with chronic viral hepatitis.** – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A dissertation for a degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.03 surgery (Medicine). Odessa National Medical University, Odessa, 2019, National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik. Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019

The dissertation is devoted to the improvement of results of the surgical treatment of acute calculous cholecystitis in patients with chronic viral hepatitis by scientifically substantiated expediency of using early express diagnosis of concomitant chronic viral affections of the liver at the preoperative stage with subsequent targeted appropriate preoperative preparation, therapy in the early postoperative period and optimization of the technique of one of the most important stages of the laparoscopic cholecystectomy (LCE) using clips, which meet modern requirements.

The results of diagnosis and treatment of 1832 patients with acute calculous cholecystitis (ACC) were analyzed in the dissertation for the period from 2012 till 2017 that received in-patient treatment and were operated on using LCE urgently on the basis of the surgical units of the Military Clinical Hospital center of the Southern region (Odessa city). In the first stage, from 2012–2014, only a thorough survey was conducted during the preoperative period in order to identify potential risk factors for infection and anamnestic data on the presence of chronic viral hepatitis, diagnosed in the past. For this period, 1010 ACC patients were treated, among whom CVH infection in the past was diagnosed in 23 (2.3 %) patients who made a control group. In the second stage, from 2015 to 2017, early diagnostic algorithms for the preoperative period, along with the survey, early express tests for antigens and anti-CVH antibodies were introduced. During this period, 822

patients with ACC were treated, among whom 59 (7.2 %) of the patients who made a main group were diagnosed with chronic viral hepatitis by means of a survey and early express diagnosis. For the first and second stages, the "inclusion / exclusion" criteria were:

*inclusion criteria:* signing of informed consent, presence of CVH;

*exclusion criteria:* refusal to participate in the study, cirrhosis of the liver, medicinal hepatitis, empyema and dropsy of the gallbladder, mechanical jaundice against the background of cholecystitis, decompensation of any severe concomitant somatic pathology that could affect the results of the study, chronic renal insufficiency, oncological pathology .

All patients were informed on the essence of the clinical trial and were finally included after signing the informed consent to participate in the study and informed consent for surgical intervention.

At the first and second stages of hospitalization all patients were studied clinical data, laboratory indices: blood count, biochemical (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin and fractions, total protein), blood clotting time, prothrombin index and international normalized ratio; instrumental examinations were performed (ultrasound diagnostics, esophagogastroduodenoscopy, computed tomography, electrocardiography). In the second stage, to diagnose the severity of the inflammatory process activity and the immune response, determination of the severity of the endogenous intoxication syndrome was made by calculations of a number of integral leukocyte indices in 27 patients with ACC and CVH. For comparison, 15 healthy individuals were examined. Also, in the second stage, morphological examination of the fragments removed during surgical intervention of the gallbladders with ducts in the area of application of the clips in patients with ACC and CVH ( $n = 59$ ) was made.

At the third final stage of the study, the results of surgical treatment of patients with ACC ( $n = 1832$ ), including those with CVH ( $n = 82$ ), were analyzed, in whom during LCE, metal and polymer clips were used for clipping the elements of the gallbladder neck. At this stage, the proposed treatment algorithm was

performed in patients with ACC with CVH. Depending on the chosen therapeutic regimen in the pre- and postoperative period, patients were divided into two groups: the comparison group ( $n = 13$ ) who received baseline preoperative preparation, while patients ( $n = 14$ ) of the experimental group received the same treatment as patients of the comparison group and additionally arginine glutamate.

The results of the work performed show that among all patients with ACC, treated for the period from 2012–2017, there were 1310 (71.5 %) patients with risk factors for viral affection of the liver. Among 753 (74.6 %) patients with the presence of risk factors for CVH infection during the period from 2012–2014, 19 (2.5 %) patients had confirmed chronic viral hepatitis in the history. In 257 (25.4 %) patients with ACC, there were no risk factors for possible infection, while in 4 (1.6 %) patients hepatitis B was diagnosed in the past.

Thus, out of 1010 patients with ACC operated on, 23 (2.3 %) patients were diagnosed with hepatitis infection by the survey from 2012 to 2014 and they formed a control group.

During period from 2015 to 2017, risk factors of infectious disease were detected in 557 (67.7 %) patients, of who 14 (2.5 %) were previously diagnosed having CVH. No presence of risk factors for possible infection was noted in 265 (32.3 %) patients, at the same time in 3 (1.1 %) cases there was confirmed CVH in the past.

Thus, by a survey, viral affection of the liver was detected in 17 patients in the period from 2015–2017, which was 2.1 % of all patients operated on for ACC during this period of time. During this period, the diagnostic algorithm at the preoperative stage included express tests to detect antigens and antibodies to CVH, in order to diagnose a possible affection of the liver, along with the survey, which contributed to the additional detection of infection with hepatitis B and C viruses in 42 (5.1 %) patients, namely in 32 (5.7 %) patients with risk factors of infection and in 10 (3.8 %) patients from the group in which there were no risk factors.

Thus, 59 (7.2 %) patients of the main group were diagnosed with chronic liver affection by means of surveys and early express diagnosis during period from 2015–2017.

Our work complemented the scientific information on the risk factors of the probable viral affection of the liver in the past, which was detected in 71.5 % of patients with ACC by anamnestic survey. However, the absence of risk factors for a possible infection in the past does not give grounds to be completely sure that a person has no chronic viral hepatitis, as well as the reverse. The proposed and scientifically substantiated expediency of supplementing the diagnostic algorithm with early express diagnosis of CVH at the preoperative stage in patients with ACC contributed to an increase in the incidence of CVH almost 3.4 fold. Our study showed that the incidence of CVH in patients with ACC was 7.2 % on an average, with only 48.8 % of patients with a confirmed CVH diagnosis in the past.

In the second stage, to diagnose the pronouncement of the inflammatory process activity and the immune response, the determination of the severity of the endogenous intoxication syndrome (EI), the calculations of a series of integral leukocyte EI indices were made in 27 patients with chronic cholecystitis with CVH. For comparison, 15 healthy individuals were examined. The results obtained showed that in the examined healthy subjects, the average indicator of the leukocyte index of intoxication (LII) was  $1.34 \pm 0.22$  RU. All hospitalized patients with ACC with chronic viral affection of the liver had a marked increase in LII, namely the average indicator for the group was  $3.85 \pm 0.53$  RU ( $p \leq 0.001$ ), indicating a significant severity of the intoxication syndrome. Significant increase in the level of blood leukocyte index shift (BLIS) in the group of patients with ACC in combination with CVH compared with the category of healthy subjects, and the increase itself of 2.69 times, indicates a significant activity of the inflammatory process and impairment of the immune reactivity in patients with acute surgical problem and chronic viral affection of the liver. Confirmation of the reduced immune reactivity is an increase in the index of neutrophil and lymphocyte ratio (INLR) in patients with ACC and CVH 2.67 times in relation to

the healthy group ( $p \leq 0.001$ ). The neutrophil reactive response index (NRR) in the studied patients was  $24.50 \pm 2.81$  RU, indicating their subcompensated condition.

Determination of the integral leukocyte indices at the preoperative stage is an accessible, simple and informative additional method of express diagnosis, which complements the information on the acuity of the inflammatory process, the severity of the condition and misadaptation of the immune response of patients within a short time, which allows timely identify the pronouncement of the acuity of the inflammatory process and, certainly, dictates the necessity for appropriate preoperative preparation to reduce the severity of endogenous toxemia and break the "vicious circle" for prevention of complications during surgery and in the postoperative period. In order to activate detoxifying function of the liver, restoration of the activity of microsomal enzymes of hepatocytes and positive influence on their structure, the complex of therapeutic measures was complemented with arginine glutamate administered intravenously by drop infusion at a dose of 2000 mg a day in 200 ml of 0.9 % solution of sodium chloride once in the preoperative stage and during the first three days of the postoperative period in patients with ACC and CVH.

Evaluating the effectiveness of therapy, it should be noted that the analysis of the dynamics of all the studied integral indices of EI demonstrated their significant improvement on the third day after surgery in patients who received additional arginine glutamate at the preoperative stage and during the first three days of the postoperative period. Thus, LII in the preoperative and on the first day of the postoperative period was elevated in patients of both groups, namely, it was  $3.84 \pm 0.53$  and  $3.85 \pm 0.55$  mmol/d, in the experimental and comparative groups, respectively, indicating the presence of severe endogenous toxemia. On the 3rd day of the postoperative period a statistically significantly lower level of LII was observed, both in comparison with the preoperative period and the comparison group, namely,  $3.84 \pm 0.53$  and  $1.93 \pm 0.28$  mmol/l. ( $p < 0.01$ ),  $1.93 \pm 0.28$  mmol/l and  $2.94 \pm 0.22$  ( $p < 0.0001$ ). Against the background of the introduction of arginine glutamate, a statistically significant decrease in the BLIS index was observed, both

on the 3rd day of the postoperative period compared with the comparison group ( $p<0.01$ ), and with the preoperative stage of treatment, namely, the decrease from  $4.07\pm 0.61$ RU to  $2.11\pm 0.22$  RU ( $p<0.05$ ). A similar dynamics was noted in relation to the INLR and p RRN index. Application of arginine glutamate with the help of the proposed scheme contributes to the improvement of the course of the early postoperative period, namely, the reduction of extraction of the exudate from the abdominal cavity, starting from the first day of the postoperative period ( $p<0.05$ ), removal of drainage from the abdominal cavity in 1 day after surgery in 2 times more patients, reduction of the total inpatient days by 14.0 %.

The dissertation thoroughly analyzes the problematic aspects which can arise at one of the most important stages in LCE in patients with ACC, including those in combination with CVH, and the possibility of preventing their occurrence by means of optimization of technical methods is substantiated, namely by the application of the polymer clips at the clipping stage of the elements of the gallbladder neck. The analysis conducted during the period from 2012–2017 allowed to conclude that the use of the polymer clips in patients with concomitant chronic viral hepatitis is highly effective. During the whole trial period, cases of complications in the form of cutting through the residual limb of bile duct and leakage of the bile in the early postoperative period with the use of the polymer clips were not seen in contrast to the occurrence of cutting through the bile duct in 40 (2.96 %) patients with ACC with the use of the metal clips, which led to 0.7 % of cases to bile leakage in the early postoperative period.

One of the most important tasks during surgical intervention is the application of the most minimally traumatic techniques, especially in the presence of CVH. Microscopic study of the fragments of the walls removed during LCE of the gallbladders and bile ducts in the projection of the clip in patients with ACC with CVH showed that when applying the polymer clips as well as in the application of the metal ones, extensive ischemic processes, edema were observed. However, these changes in the application of the polymer clips are accompanied by good preservation of cellular elements. The effect of the clip on the tissue, both

metal and polymer, leads to a chain of dystrophic, and sometimes necrobiotic morphological changes, but these changes in the application of the polymer clips are less pronounced and widespread than in the application of the metal ones. This is due to a more even distribution of pressure on the tissues of the body, which will promote a milder effect on them. All this, especially the absence of the epithelial tissue and preservation of the cells of fibroblast programmed differentiation in the area of the application of the polymer clips, will promote the development of conditions for the rapid development of the scar tissue there. All the above suggests significant advantages when using the polymer clips.

During the dissertation work in patients with unstable hemostasis in the performance of LCE in patients with ACC, including those with CVH, we proposed a method of the final hemostasis using a hemostatic material impregnated with a solution of a hemostatic powder based on chitosan, as a final method of bleeding control, when other methods are ineffective, which, along with simplicity of using, has high hemostatic efficacy, which is extremely important in emergency surgery.

Summing up the results of our dissertation work, it is necessary to indicate the availability of opportunities to reduce the risk of intra- and postoperative complications due to early preoperative express diagnosis of the aggravating course of latent comorbid states in short terms, targeted preoperative preparation and therapy in the early postoperative period, optimization of technical methods during surgical intervention in patients with ACC, including those with CVH.

**Key words:** laparoscopic cholecystectomy, acute calculous cholecystitis, chronic viral hepatitis, express tests, endogenous intoxication, integral leukocyte indices, arginine glutamate, metal clips, polymer clips.



## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колотвін А. О. Особливості передопераційного обстеження хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з вірусним гепатитом / А. О. Колотвін // Вісник морської медицини. – 2016. – № 2(71). – С. 212–214.
2. Колотвін А. О. Скринінг хворих на гострий калькульозний холецистит для виявлення прихованих форм вірусних гепатитів / А. О. Колотвін // Досягнення біології та медицини. – 2018. – № 2 (32). – С. 20–22.
3. Колотвін А. О. Технічні особливості обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічними вірусними гепатитами / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 5(169). – С. 33–37.
4. Колотвін А. О. Застосування стерильного гемостатичного матеріалу, просоченого розчином гемостатичного порошку на основі хітозану, при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит на фоні хронічного вірусного гепатиту / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 6. – С. 16–20.
5. Колотвін А. О. Особливості передопераційної підготовки у хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних вірусних гепатитів / А. О. Колотвін // Досягнення біології та медицини. – 2019. – № 1. – С. 33–36.
6. Колотвін А. О. Застосування експрес тестів в передопераційній діагностиці вірусних гепатитів у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, О. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – К.: – 2016. – С. 312-315.
7. Kashtalyan M. A. A method of processing the cult of the cystic duct and artery during laparoscopic cholecystectomy / M. A. Kashtalyan, A. A. Kolotvin, Ye. A. Kvasnevsky, A. A. Kvasnevsky // Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(4):17–22. ISSN 2391-8306 (*Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті*).

8. Каштальян М. А. Особливості діагностики вірусів гепатитів В і С у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 5(157). – С. 60–63.

9. Колотвін А. О. Експрес діагностика вірусних гепатитів при гострому холециститі / А. О. Колотвін, О. С. Герасименко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1(20). – С. 283–285.

10. Каштальян М. А. Застосування полімерних кліпс при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1(159). – С. 24–27. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті).*

11. Каштальян М. А. Досвід застосування полімерних кліпс у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна, О. А. Квасневський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 485–488. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті).*

12. Каштальян М. А. Оптимізація обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит із супутнім ХВГ / М. А. Каштальян, А. А. Колотвін // Медичні перспективи. – 2018. – Т. 23, № 4(1). – С. 148–150.

13. Каштальян М. А. Досвід використання полімерних кліпс для кліпування елементів шийки жовчного міхура при лапароскопічній холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні хронічних вірусних уражень печінки / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна // Art of medicine. – 2018. – № 4. – С. 94–97

14. Kolotvin A. O. Clipping of the elements of the gallbladder neck taking into consideration pathomorphological results in patients with acute calculous cholecystitis in combination with chronic viral hepatitis / A. O. Kolotvin,

L. I. Kolotvina // Journal of Education, Health and Sport. 2019; № 9(2): 596-600. eISSN 2391–8306.

15. Каштальян М. А. Діагностика вірусів гепатитів при гострому калькульозному холециститі за допомогою експрес-тестів / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 6(158). – С. 33–37. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тексту)*.

16. Колотвін А. О. Застосування гемостатичного матеріалу на основі хітозану для зупинки кровотечі з ложа жовчного міхура при лапароскопічній холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні гепатитів та цирозу печінки / А. О. Колотвін, Є. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ. – 2016. – С. 317–320.

17. Пат. 113968 Україна МПК (2006.01) А 61L 15/28 Спосіб припинення кровотечі ложа жовчного міхура після холецистектомії / Каштальян М. А., Колотвін А. О., Герасименко О. С.; заявник та патентовласник: Одеський національний медичний університет. – № u 201608252; заявл. 26.07.2016 р.; опубл. 27.02.2017, Бюл. № 4.

18. Каштальян М. А. Способи обробки куksi міхурової протоки і артерії під час лапароскопічної холецистектомії у хворих гепатитами / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, В. В. Павлішин, О. А. Квасневський // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 2(70). – С. 87. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тез)*.

19. Каштальян М. А. Опыт хирургического лечения пациентов с хроническим калькулезным холециститом в стационаре короткого пребывания / М. А. Каштальян, В. В. Павлишин, А. А. Колотвин // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 2(70). – С. 76.

20. Колотвін А. О. Передопераційна діагностика хронічного вірусного гепатиту у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, Е. О. Калафіцький, Н. В. Гордіна, А. А. Пирисунько, Ю. В. Бацак // Науково-практична

конференція «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб», 2–3 червня, 2016 р.: тез. доп. – Одеса. – 2016. – С. 31–33. (Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тез).

21. Колотвін А. А. Применение полимерных клипс при лапароскопической холецистэктомии у больных хроническими гепатитами / А. А. Колотвін // XXIII международный конгресс ассоциации гепатопанкреатодуоденальных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», 14–16 сентября, 2016 г.: тез. докл. – Минск. – 2016. – С. 444–445.

22. Колотвін А. О. Досвід застосування швидких тестів для діагностики вірусних гепатитів В і С у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, Е. О. Хурчаков, Д. Г. Шахбазов // Науково-практична конференція «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.», 15–16 квітня, 2016 р.: тез. доп. – Одеса. – 2016. – С. 57–59.

23. Kolotvin A. A. Experience with rapid tests viral hepatitis Band Cinpatients with acute cholecystitis / A. A. Kolotvin, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Науково-практична конференція «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини», 24–25 червня, 2016 р.: тез. доп. – Львів. – 2016. – С. 31–34.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ .....	24
ВСТУП .....	26
РОЗДІЛ 1. СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ .....	34
1.1. Особливості епідеміології гострого калькульозного холециститу та хронічних вірусних гепатитів .....	34
1.2. Принципи обстеження пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами .....	37
1.3. Роль хронічних вірусних гепатитів у розвитку жовчокам'яної хвороби та її ускладнень .....	41
1.4. Сучасні погляди на особливості лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами .....	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	55
2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів .....	55
2.2. Загальна характеристика етапу кліпування міхурової протоки та артерії при лапароскопічній холецистектомії .....	64
2.3. Методи дослідження .....	67
2.3.1. Метод клінічного обстеження .....	67
2.3.2. Визначення стану тяжкості пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами .....	71
2.3.3. Інструментальні методи дослідження .....	77
2.3.4. Лабораторні методи обстеження .....	79

	22
2.3.5. Морфологічний метод дослідження .....	83
2.3.6. Імунохроматографічний аналіз (експрес тести) .....	83
2.3.7. Статистичні методи аналізу .....	85
<b>РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ ТА ПЕРЕБІГУ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ І ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ .....</b>	<b>87</b>
3.1. Виявлення факторів ризику вірусного ураження печінки у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом шляхом опитування.....	87
3.2. Аналіз значення експрес тестів у виявленні прихованих хронічних вірусних гепатитів у пацієнтів із гострим калькульозний холециститом при включенні їх до діагностичної схеми .....	90
3.3. Аналіз ступеню вираженості ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами .....	93
3.4. Обґрунтування передопераційної підготовки у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами .....	95
3.5. Аналіз перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами .....	102
<b>РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ І ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ.....</b>	<b>107</b>

4.1. Аналіз технічних особливостей лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами .....	107
4.2. Морфологічна характеристика тканин у ділянці накладання металевих та полімерних кліпс під час лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами.....	113
<b>РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ</b>	
ДОСЛІДЖЕННЯ .....	119
ВИСНОВКИ.....	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	133
ДОДАТОК.....	155

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АлАТ	–	аланінамінотрансфераза
АсАТ	–	аспартатамінотрансфераза
Анти-НСV	–	антитіла до вірусу гепатиту С
ВГВ	–	вірусний гепатит В
ВГС	–	вірусний гепатит С
ВООЗ	–	всесвітня організація охорони здоров'я
ГХ	–	гострий холецистит
ГКХ	–	гострий калькульозний холецистит
ДПК	–	дванадцятипала кишка
ЖКХ	–	жовчнокам'яна хвороба
ЕІ	–	ендогенна інтоксикація
ЕРХПГ	–	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія
ІСНЛ	–	індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові
ІЗЛК	–	індекс зсуву лейкоцитів крові
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ЕГДС	–	езофагофіброгастродуоденоскопія
КТ	–	комп'ютерна томографія
ЛІІ	–	лейкоцитарний індекс інтоксикації
ЛХЕ	–	лапароскопічна холецистектомія



МРТ	–	магнітно-резонансна томографія
МНВ	–	міжнародне нормалізоване відношення
ПІ	–	протромбіновий індекс
ПЛР	–	полімеразно-ланцюгова реакція
РВН	–	реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ХВГ	–	хронічний вірусний гепатит
ХВГ В	–	хронічний гепатит В
ХВГС	–	хронічний гепатит С
HBsAg	–	поверхневий S антиген вірусу гепатиту В
HBV	–	вірус гепатиту В
HCV	–	вірус гепатиту С

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Серед загальної кількості захворювань органів травлення жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) продовжує займати одне з провідних місць і являє собою не тільки медичну, але і соціально-економічну проблему в усіх країнах світу [1, 2, 61, 124]. Дані літератури свідчать, що ЖКХ в різних країнах зустрічається у 17–25 % дорослого населення [53], в тому числі в Україні страждає до 20 % дорослого населення [99], при цьому кількість хворих кожні 10 років збільшується вдвоє [59, 123]. Поширеність ЖКХ залежить від статі. Відмічається [99], що чоловіки страждають в два рази рідше, ніж жінки. Симптомні ускладнення виникають приблизно у 12–25 % хворих ЖКХ, в тому числі у 65–70 % пацієнтів похилого і старечого віку, що призводить до госпіталізації та значних затрат на лікування [110, 124]. Так, наприклад, в США щорічні затрати становлять 5,5 млрд. дол. Одним з найбільш частих ускладнень ЖКХ являється гострий калькульозний холецистит (ГКХ) [54, 61, 124]. Захворюваність ГКХ в Україні, як і в цілому світі, за останні роки зросла і становить у середньому 6,25 на 10 тис. населення [24, 99]. Стрімке зростання числа хворих ЖКХ за останні роки обумовлено багатьма факторами, в тому числі впровадженням в клінічну практику сучасних інформативних методів дослідження, а саме ультразвукової діагностики, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії [61]. Застосування в хірургічній практиці новітніх технологій операційного лікування, а саме мініінвазивних хірургічних втручань, значно покращило результати лікування [1, 61, 75]. Проте, звертає на себе увагу, що інтраопераційні та післяопераційні ускладнення виникають з частотою від 0,2 до 16,8 % [25, 45, 149] та післяопераційна летальність при ГКХ залишається високою і коливається від 0,28 до 3,01 %, в середньому по

Україні 0,81–0,94 % [26], при цьому найбільш високі показники летальності відзначені у пацієнтів із ХВГ і досягають 7 % [55].

Враховуючи тенденцію до збільшення захворюваності ХВГ, вивчення проблеми поєднання ГКХ з ХВГ набирає все більшої актуальності [28]. Зважаючи на те, що особливістю сучасного перебігу ХВГ є малосимптомні та латентні форми, важливим питанням є діагностика ХВГ у пацієнтів із ГКХ на передопераційному періоді, що дозволить оперативно зкоригувати тактику ведення пацієнтів.

Лапароскопічна холецистектомія є прогресивним видом хірургічного лікування, проте при її виконанні з приводу ГКХ з ХВГ існує ризик виникнення ускладнень [28, 55].

Наведене вище обґрунтовує необхідність та важливість удосконалення методів діагностики, передопераційної підготовки та терапії в ранньому післяопераційному періоді, техніки одного з найважливіших етапів операційного втручання з використанням кліпс, які відповідають сучасним вимогам виконання ЛХЕ у пацієнтів із ГКХ [1, 53].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Вибраний напрямок роботи є частиною науково-дослідницької роботи кафедри загальної та військової хірургії Одеського Національного медичного університету «Клініка, діагностика та лікування хірургічних захворювань черевної порожнини та передньої черевної стінки» (держреєстрація № 0115U006641) у яких автор є співвиконавцем. Матеріали дисертаційної роботи включені в навчальні плани лекцій та практичних занять на кафедрах хірургії Одеського Національного медичного університету.

**Мета дослідження:** покращити результати лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами шляхом удосконалення діагностично-лікувальної схеми.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати та визначити частоту виявлення факторів ризику та випадків захворювання хронічним вірусним гепатитом у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.

2. Оптимізувати схему передопераційного обстеження пацієнтів із гострим калькульозним холециститом для виявлення хронічних вірусних гепатитів .

3. Удосконалити схему передопераційної підготовки та післяопераційного ведення пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом.

4. Оптимізувати техніку лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом.

5. Оцінити ефективність запропонованої схеми лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом.

**Об'єкт дослідження** – лікування гострого калькульозного холецистити у поєднанні із хронічними вірусними гепатитами.

**Предмет дослідження** – діагностична та лікувальна тактика, ендогенна інтоксикація, інтра- та післяопераційні ускладнення гострого калькульозного холецистити з хронічними вірусними гепатитами.

**Методи дослідження.** У роботі використовувались методи: клінічного обстеження пацієнтів; лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічні дослідження функціонального стану печінки (аланінамінотрансфераза (АЛаТ), аспартатамінотрансфераза (АСаТ), загальний білірубін та фракції, загальний білок), протромбіновий індекс (ПІ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ); вираженість синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) шляхом розрахунку ряду інтегральних лейкоцитарних індексів (лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), індекс зсуву лейкоцитів крові

(ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові (ІСНЛ), реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів (РВН); морфологічні дослідження (тканини у ділянці накладання кліпс, створених з різних матеріалів (металевих та полімерних) шляхом забарвлення гемотоксилином і еозином та за Ван Гізоном); інструментальні методи дослідження (ультразвукова діагностика, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, езофагогастродуоденоскопія, комп'ютерна томографія); статистичний метод обробки отриманих даних.

### **Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення.**

На основі проведеного дослідження науково обґрунтовано вплив вірусного ураження печінки на клінічний перебіг і особливості хірургічного лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.

Вперше доведено, що відсутність при опитуванні даних за наявність факторів ризику інфікування та хронічного вірусного гепатиту не дозволяє виключити його у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.

Вперше науково обґрунтовано необхідність застосування у всіх пацієнтів із гострим калькульозним холециститом експрес тестів виявлення антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів при госпіталізації, що дозволяє підвищити частоту виявлення хронічних вірусних гепатитів на передопераційному періоді.

Вперше встановлено вплив хронічного вірусного гепатиту на виразність запальної реакції організму та клінічний перебіг захворювання у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.

Вперше встановлено, що у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом схема лікування, що доповнена введенням розчину аргініну глутамату дозволяє зменшити виразність ендогенної інтоксикації та сприяє покращенню клінічного перебігу раннього післяопераційного періоду.

Вперше проведена порівняльна оцінка характеру ускладнень при лапароскопічній холецистектомії, що пов'язані з металевими та полімерними кліпсами. Морфологічно доведено переваги полімерних кліпс, використання яких зменшує мікроциркуляційно-ішемічні зміни в міхуровій протоці у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом.

**Практичне значення одержаних результатів та їх впровадження у практику.** Розроблена та впроваджена в клінічну практику діагностично-лікувальна схема для пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами, яка поєднує опитування та застосування експрес діагностики антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів, що дозволило виявити фактори ризику вірусного ураження печінки у 71,5 % пацієнтів та частоту хронічних вірусних гепатитів, що становила 4,5 %.

Отримані результати опитування свідчать, що серед пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним ураженням печінки, які потребують ургентне хірургічне лікування тільки 2,2 % мають підтверджений діагноз хронічного вірусного гепатиту в минулому.

Доведено, що використання експрес тестів виявлення антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом дозволило у три рази збільшити частоту виявлення хронічних вірусних гепатитів із застосуванням методу імунохроматографічного аналізу.

Доведено необхідність та важливість діагностики хронічних вірусних гепатитів при гострому калькульозному холециститі на передопераційному етапі та включення у консервативну терапію розчину аргініну глютамату на передопераційному періоді одноразово та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду в дозі 2000 мг на добу, що зменшило виразність ендогенної інтоксикації та прояви запалення.

Доведено, що застосування полімерних кліпс при лапароскопічній холецистектомії сприяло покращенню перебігу раннього післяопераційного періоду та зменшило частоту виникнення ускладнень, що пов'язані із кліпуванням міхурової протоки, скороченню загального ліжка дня та дозволило у подальшому застосовувати магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини для моніторингу стану печінки та інших супутніх захворювань.

Розроблено та впроваджено спосіб тимчасового забезпечення зупинки кровотечі з ложа жовчного міхура при нестабільному гемостазі (патент України на корисну модель № 113968), що дозволило проводити остаточний гемостаз без переходу до конверсії.

Наукові положення дисертаційної роботи рекомендовано для застосування та впроваджені в лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я: Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, багатопрофільний медичний центр ОНМедУ, Одеська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця». Результати дисертаційного дослідження впроваджені в науково-педагогічному процесі на кафедрах хірургії Одеського Національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень.** Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, який самостійно виконав етапи планування та інформаційно-патентного пошуку, опрацював літературні джерела за темою дисертації, спільно з науковим керівником визначив мету та завдання дослідження, обґрунтував напрямки дослідження. Особисто сформував клінічні групи пацієнтів, систематизував та проаналізував отримані результати, написав усі розділи дисертації, провів статистичну обробку

отриманих даних. Обстеження та лікування пацієнтів проведено особисто здобувачем або спільно зі співробітниками кафедри загальної та військової хірургії ОНМедУ та Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. Здобувач особисто виконав та брав участь у виконанні більшості оперативних втручань у пацієнтів, що представлені в дисертації. Співавтори наукових праць, опублікованих за результатами дисертації, забезпечували консультативно-технічну та діагностично-лікувальну допомогу.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення і результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на: міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини в 20 ст. » (Одеса, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2016), науково-практичній школі клініциста (Одеса, 2017), II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2017), Південноукраїнській школі клініциста «Хвороби цивілізації та медична практика» (Одеса, 2018), Регіональній науково-практичній конференції лікарів «Стійка система охорони здоров'я: пріоритезація первинної медико-санітарної допомоги та її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою» (Херсон, 2018), III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2018)

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукові праці: 14 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в іноземних фахових виданнях, 6 тез доповідей у



збірниках матеріалів та тез науково-практичних конференцій; 1 патент України на корисну модель.

У роботах, що виконані у співавторстві, фактичний матеріал, основні положення належать здобувачеві.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 158 сторінках друкованого тексту, містить анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 2 розділи власних досліджень, узагальнення результатів, висновки, перелік літературних джерел, що містить 190 посилань (кирилицею – 140, латиницею – 50), ілюстрована 21 таблицею, 22 рисунками.

# РОЗДІЛ 1

## СТАН ПРОБЛЕМИ ГОСТРОГО КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ

### 1.1. Особливості епідеміології гострого калькульозного холециститу та хронічних вірусних гепатитів

В сучасній хірургії до маловивчених проблем відносяться поєднання захворювань органів черевної порожнини, які за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) діагностується у 30 % пацієнтів. Вивчення перебігу коморбідних станів призводить до виявлення нових закономірностей розвитку цих захворювань, покращенню діагностики і вибору оптимальної тактики лікування [26, 61, 101, 113].

Серед загальної кількості захворювань органів травлення ЖКХ продовжує займати одне з провідних місць та є одним із найбільш розповсюджених захворювань в сучасній медицині [1, 14, 43, 59, 61, 124]. Потрібно зазначити тенденцію до зростання захворюваності населення ЖКХ у всьому світі [124], високий рівень якої спостерігається в Європі, Північній Америці та коливається в межах від 5 % до 40 % [14]. В Україні на сьогодні в структурі хвороб органів травлення поширеність ЖКХ, в порівнянні з 90-ми роками минулого століття, зросла на 60–88 % [62]. Найбільша частота захворюваності ЖКХ відмічається у віці 40–69 років, проте у людей віком понад 60 років у 30–55 % випадків також виявляють камені в жовчному міхурі [124]. В останні роки проблема ЖКХ набуває особливого соціального значення за рахунок збільшення захворюваності серед молодого працездатного населення [137].

Однією з головних причин появи конкрементів у жовчному міхурі є наявність передумов для зміни фізико-хімічних властивостей жовчі [49].

Важливу роль у розвитку біліарного літогенезу відіграють такі фактори, як перенасичення жовчі холестерином, пригнічення скорочувальної функції жовчного міхура, дисбаланс інших факторів метаболізму. Тому слід зазначити, що наявність ожиріння та метаболічного синдрому збільшує ризик виникнення каменів на 20 %, цукровий діабет збільшує літогенність в 3 рази, захворюваність на жовчокам'яну хворобу у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та цирозом печінки становить 2–5 % на рік [14, 135]. Вчені відмічають [41, 114, 119], що жіноча стать також є фактором ризику появи конкрементів в жовчному міхурі. Частота захворюваності серед жінок у 2–3 рази вища відносно чоловіків. Це пов'язують із впливом естрогенів на літогенні процеси, зниженням скорочувальної функції жовчного міхура, що спостерігається, зокрема, в клімактеричному періоді у жінок, в той час, як у чоловіків гормональні зміни не впливають на утворення каменів [14]. Ризик розвитку ЖКХ збільшується у вагітних, особливо при повторних вагітностях, коли утворення конкрементів в жовчному міхурі відмічають у 5–12 % жінок [14, 102]. На концентрацію холестерину в жовчі, моторику жовчного міхура впливає гормональна замісна терапія, яка призводить до посиленої екскреції холестеролу клітинами печінки, перенасичення ним жовчі, збільшуючи літогенність жовчі у 3,7 рази [128]. Швидке схуднення та тривале голодування, оперативні бариатричні втручання значно збільшують ризик утворення конкрементів внаслідок порушення ентерогепатичної циркуляції [14].

Дані літератури свідчать, що зі збільшенням кількості пацієнтів ЖКХ зростає і число пацієнтів із ускладненими формами. Одним з найбільш частих і загрозливих ускладнень є ГКХ, який займає одне з провідних місць в структурі невідкладних станів органів черевної порожнини [1, 54, 104]. Захворюваність на ГКХ в Україні, як і у всьому світі, за останнє десятиріччя зросла у 1,7 рази і становить в середньому 6,25 на 10 тис. населення [25, 74].

На сьогодні населення нашої планети переживає пандемію вірусних гепатитів В та С. Основним шляхом передачі інфекції є парентеральний при ін'єкціях, переливанні крові та кровозамінників, у побуті через інфіковані

предмети при пошкодженнях шкіри, в косметологічних салонах при неякісній стерилізації інструментів, при сексуальних контактах. Можливе інфікування в медичних закладах при проведенні діагностичних та лікувальних маніпуляцій, голколікуванні, гемодіалізі [63]. Вважається, що інфікування ВГВ відбувається найбільш часто статевим шляхом, в той час для ВГС і'єкційний шлях є більш актуальним [94]. Можливий вертикальний шлях інфікування від інфікованої матері до плоду [98]. Як повідомляється [16, 56], останніми десятиріччями поширеність ХВГ серед дорослого населення в світі зросла в 2,2 рази. З 2009–2016 рр. захворюваність на хронічну HBV-інфекцію в Україні збільшилась з 3,1 до 3,59 на 100 тис. населення [106]. Хронічний вірусний гепатит В є одним з найбільш поширених і небезпечних вірусних інфекційних захворювань людини, що обумовлено високою стійкістю збудника у зовнішньому середовищі і широким спектром клініко-епідеміологічних особливостей [21, 94]. Велике число осіб, інфікованих ХГВ, стають хронічними носіями цього вірусу і резервуаром інфекції [16]. ХГВ небезпечний не тільки важкістю перебігу, але і розвитком хронічних форм з переходом в цироз печінки, особливо у осіб, які були інфіковані в ранньому дитинстві і супроводжується високою летальністю [21]. В США налічується близько 1,5 млн. носіїв вірусу гепатиту В, а половина цих американців хворіють на хронічний гепатит В [55, 56]. Показником широти поширення ВГВ служить виявлення поверхневого антигену ВГВ (HbsAg) і антитіл до core антигену ВГВ.

За оцінками фахівців у світі ВГС інфіковано від 150 млн. до 1 млрд. людей, що становить близько 10 % усієї популяції [21, 138]. В Україні від 3 до 5 % населення хворіє ВГС. Рівень смертності від вірусного гепатиту С у США становить 0,02 % [16, 21, 55]. ВГС є причиною 40 % всіх термінальних цирозів печінки та у 60 % випадків гепатоцелюлярної карциноми. Повідомляється [10, 72], що основною клінічною формою гепатиту С вважається хронічний варіант і тільки невелика кількість хворих, менш, ніж у 20 % пацієнтів [10] має виразну клінічну картину гострого

гепатиту С, гостра фаза, як правило, проходить непомітно, без жовтяниці та інших симптомів, а у 70–85 % випадків гепатит переходить у хронічну форму. Підтвердженням актуальності проблеми вірусних гепатитів у всьому світі є прийняття ВООЗ резолюції та розробка конкретних цілей та заходів щодо боротьби з ХВГ. Було визначено 10 основних та 27 допоміжних індикаторів щодо моніторингу та оцінки цієї програми [159]. Одним з основних індикаторів контролю за епідемією вірусних гепатитів В і С є вивчення поширеності та рівня захворюваності на хронічні вірусні гепатити (В, С, D) [44]. Тому для реалізації глобальної стратегії ВООЗ із вірусних гепатитів необхідно впровадити широку скринінгову програму для уточнення рівня захворюваності та поширеності парентеральних гепатитів [44].

## **1.2. Принципи обстеження пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Потрібно враховувати особливості перебігу ГКХ, зокрема у пацієнтів із супутніми захворюваннями, у хворих старшої вікової категорії, для яких характерна нетиповість клінічної картини [26, 100, 113]. Ряд вчених підкреслює [1,67], що під «маскою» ГКХ можуть бути такі захворювання, як гострий пієлонефрит, плеврит, пневмонія, апендицит і панкреатит, інфаркт міокарду. Тому ретельний збір анамнезу хворого, деталізація скарг, ретельний огляд пацієнта та достатнє передопераційне обстеження є важливими чинниками покращення ранніх та віддалених післяопераційних результатів [1]. Зокрема, своєчасна передопераційна діагностика вірусного ураження печінки у пацієнтів із ГКХ відіграє важливу роль щодо попередження інтра та післяопераційних ускладнень [57].

Помилки в діагностиці ГКХ у пацієнтів із ХВГ В та ХВГ С, за даними літературних джерел [3], виникають в 12–17 % випадків, що підтверджує актуальність даної проблеми та потребує уваги при діагностичному обстеженні, зокрема на передопераційному етапі.

Особливу увагу потрібно приділяти виявленню неспецифічних ознак запалення. Дослідники підкреслюють [122, 130], що при ГХ відмічається зниження рівня гемоглобіну, гематокриту і кількості еритроцитів. Так, зокрема, відмічається зменшення цих показників відповідно в 1,1; 1,5 і 1,1 рази у загальноклінічному аналізі крові. Також характерно збільшення кількості лейкоцитів у 1,2 рази, зменшення числа лімфоцитів у 1,15 рази [130]. В показниках біохімічного аналізу крові відмічається зниження рівня загального білку в 1,1 рази, підвищення рівня прямого білірубіну у 1,5 рази та зниження рівня креатиніну у 1,3 рази, підвищення активності лужної фосфатази у 1,2 рази, особливо при супутньому холангіті [130].

Сучасні інструментальні методи діагностики представлені в широкому діапазоні: від неінвазивних (УЗД, КТ та МРТ) [28, 48, 57, 77] до інвазивних (ретроградна ендоскопічна, внутрішньовенна та інтраопераційна холангіографія) [48, 90].

Вченими підкреслюється [80, 90, 115], що ультразвуковий метод дослідження є провідним і високоінформаційним в діагностиці захворювань гепатобіліарної області, зокрема ГКХ. Неінвазивність, відсутність ускладнень і протипоказань, можливість використання хворим усіх вікових категорій, виконання без спеціальної підготовки відносить цей метод діагностики до одного із найважливіших у невідкладній хірургії [80, 90].

При анатомічних особливостях (високому розміщенні печінки), а також при підозрі на пухлинну природу ураження жовчовивідних шляхів, при диференціюванні природи жовтяниць допомагає комп'ютерна томографія органів гепатобіліарної області [90, 130].

Додатковим дослідженням з метою діагностики патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту застосовується фіброезофагогастродуоденоскопія, за допомогою якої можна оцінити стан, анатомічні особливості великого дуоденального сосочка, а також наявність надходження жовчі в кишку для виявлення можливого холедохолітазу, стріктур [56].

При виразній симптоматиці ГКХ у пацієнтів із ХВГ, прояви останнього протікають приховано, а тому увага повністю зосереджується на захворюванні жовчного міхура. В таких випадках хронічне захворювання печінки спроможне спровокувати ускладнення, як під час оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді [56, 57, 154].

В другій половині двадцятого сторіччя почалась розробка методів діагностики вірусних гепатитів [93]. Як свідчать літературні дані та клінічні дослідження [72], в основу лабораторної діагностики вірусних гепатитів покладено виявлення специфічних для вірусного гепатиту антигенів і відповідних антитіл в сироватці крові. Всі методи дослідження, які застосовуються для специфічного визначення маркерів вірусних гепатитів розподіляються на 2 групи: імунохімічні та молекулярно-біологічні. Серед імунохімічних основним високочутливим і специфічним методом є імуноферментний аналіз (ІФА). До молекулярно-біологічних методів відноситься полімеразно-ланцюгова реакція за допомогою якої можливе виявлення навіть дуже незначної кількості вірусної ДНК та РНК. За це відкриття в 1993 році вченому Кері Б. Мулісу була надана Нобелівська премія [60, 72].

Дослідження останніх років свідчать, що особливістю вірусу гепатиту С є його надзвичайно висока мінливість, гетерогенність його генома. Лабораторна діагностика ВГС ґрунтується на виявленні серологічних маркерів, а саме антитіл до ВГС методом ІФА і РНК-ВГС методом ПЛР. Наявність РНК-ВГС свідчить про активну реплікацію ВГС [60, 72].

Діагностика вірусного гепатиту В базується на виявленні антигенів вірусу – HbsAg, HbeAg антитіл (IgM та IgG до HbcAg, IgG до HbeAg, IgG до HbsAg) методом ІФА (чутливість 0,1 нг/мл). Найбільш важливий маркер інфекції – це HbsAg. ДНК ВГВ визначають за допомогою проведення ПЛР (кількісний та якісний аналіз) [60, 72].

Дані в доступній літературі свідчать [131], що протягом тривалого часу основними методами діагностики антитіл та антигенів вірусів гепатитів В та

С були лише серологічні та молекулярні методи. Позитивною стороною цих методів є висока чутливість, але суттєвий недолік в тому, що результати досліджень доводиться очікувати кілька днів, що унеможливорює використання їх в умовах клінік невідкладних станів [131]. Між тим, наявність ХВГ потребує його визначення в більш стислий термін, розробки і застосування більш простих у виконанні, але чутливих та специфічних методів лабораторної діагностики [29,109].

Сьогодні все більшу значимість набувають експрес тести виявлення ХВГ, в основі яких використовуються принципи імунохроматографічного аналізу. Завдяки цим тест системам швидко та достовірно виявляють антитіла та антигени вірусних гепатитів в крові [131]. Експрес тести для специфічної етіологічної лабораторної діагностики ХВГ, які дозволяють отримати результат дослідження протягом короткого періоду часу, засновані на тих самих принципах імунологічних реакцій, що і класичні тест системи. Вони високочутливі та специфічні, не потребують застосування високотехнологічного обладнання [131].

Зважаючи на те, що супутні захворювання погіршують перебіг ГКХ, збільшення уваги до пацієнтів із ХВГ та вдосконалення своєчасної діагностики прихованих випадків хронічного вірусного ураження печінки на доопераційному етапі дозволить прогнозувати перебіг ГКХ, забезпечить адекватну передопераційну підготовку та дозволить оптимізувати лікувально-діагностичну схему даної категорії пацієнтів.

Нажаль, до сьогодення низька інформованість лікарів про наявність експрес тестів виявлення антигенів та антитіл до вірусів гепатиту В та С зупиняє виявлення цих інфекційних хвороб, що вкрай необхідно особливо в умовах невідкладних станів. Також, слід зазначити, що використання експрес тестів в ургентній хірургії в доступній літературі висвітлено недостатньо.



### **1.3 Роль хронічних вірусних гепатитів у розвитку жовчокам'яної хвороби та її ускладнень**

Протягом останнього десятиріччя в літературі активно висвітлюється роль факторів, асоційованих з розвитком ЖКХ, а саме надмірна маса тіла, низька фізична активність, жіноча стать, наявність в анамнезі багаторазових вагітностей, пологи в анамнезі, незбалансоване або неповноцінне харчування, захворювання печінки, особливо ХВГ [14, 102, 119].

Проблема коморбідності вірусних уражень печінки і ЖКХ набуває все більшої актуальності. Особливий інтерес представляють дані, які демонструють зв'язок між ХВГ і холелітіазом, що дозволяє вченим зробити висновок про взаємозв'язок вірусних уражень печінки і подальшим розвитком ЖКХ [3, 26, 57]. Як відмічають дослідники, анатомо-фізіологічна єдність паренхіми печінки, жовчного міхура і жовчовивідних шляхів призводить до їх залучення в запальний процес при ХВГ [3,35]. Ряд вчених [56, 67] відзначають наявність жовчних конкрементів у 11–31 % хворих при ХВГ та цирозі печінки, особливо HCV-етіології. Деякі експерти [67] відмічають, що у носіїв поверхневого антигену HbsAg частота ЖКХ у 3,77 разів вища, ніж серед населення в цілому. Підкреслюється, що у вірусоносіїв змінюється фізико-колоїдний, біохімічний склад жовчі, літогенність жовчі перевищує норму в 10 разів, порушується жовчоутворення та жовчовідведення, моторика біліарного тракту [67].

Порушення відтоку жовчі в дванадцятипалу кишку і камені в жовчній системі сприяють розвитку асептичного або інфекційного запального процесу у жовчному міхурі внаслідок проникнення продуктів запалення, токсинів, інфекції по жовчним протокам у печінкові протоки. При цьому ушкоджуються гепатоцити, а дегенеруючі клітини стають аутоантигенами з подальшим розвитком аутоімунного запалення, утворюючи неспецифічний реактивний гепатит [36,37].

Є дані [67], що у хворих з холелітіазом та хронічним гепатитом В відмічається збільшення діаметру портальної вени, відмічається більш

швидкий розвиток портальної гіпертензії, в стінці жовчного міхура характерна різко виражена змішано-клітинна інфільтрація, гіперплазія слизової оболонки. А у хворих гепатитом С переважає склероз стінок міхура і атрофія слизової оболонки, лімфоїдний інфільтрат з утворенням лімфоїдних фолікулів в слизовій і м'язовій оболонках. Формування портокавальних анастомозів у пацієнтів із гострим холециститом і ХВГ та цирозом призводить до розширення венозної системи в пупковій ділянці, що створює небезпеку кровотечі при введенні троакару в пупковій ділянці [56]. Одночасно з аномаліями протоків жовчного міхура важливою проблемою лікування ГКХ є супутні вогнищеві ураження печінки, які реєструються у 20–62 % випадків холелітіазу (хронічний гепатит, гепатоз, цироз, гепатостеатоз, гемангіома печінки) [3].

Дані літератури [39, 116] свідчать, морфологічні зміни в печінці, які виникають при запальних захворюваннях, зокрема ХВГ, призводять до порушень функціонального стану паренхіми печінки, що сприяє розладам гемостазу, змінам в синтезі факторів згортання крові та є однією з важливих причин підвищеної кровоточивості, особливо при екстреній холецистектомії [56]. Існують факти [39], згідно з якими, у пацієнтів із ВГС відмічається, зокрема, зниження рівня тромбоцитів на 9,5 %. Виявлена також залежність тромбоцитопенії від вірусного навантаження у пацієнтів із ВГВ. Так, при високому рівні вірусемії (>2000 МЕ/мл) і АЛТ більше 3 норм, як констатують деякі дослідники [39], відмічався достовірний зв'язок з тромбоцитопенією. Необхідно підкреслити, порушення утворення жовчі знижує всмоктування вітаміну К в кишечнику, що також впливає на активність деяких факторів згортання крові [67]. Наведені дані мають особливе значення у пацієнтів зі супутніми захворюваннями.

Ряд дослідників [56, 67] відмічають, що на фоні хронічного вірусного ураження печінки можливе погіршення перебігу раннього післяопераційного періоду після холецистектомії у зв'язку з ГКХ внаслідок прояву латентної

печінкової недостатності, що значно збільшує рівень ускладнень та летальності.

Таким чином, дані літератури демонструють, що перебіг ЖКХ на фоні хронічного вірусного ураження печінки суттєво змінюється, що необхідно враховувати при лікуванні даної категорії пацієнтів, особливо в ургентній хірургії, з метою запобігання розвитку ускладнень під час оперативного втручання та їх повноцінного одужання.

#### **1.4. Сучасні погляди на особливості лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

В лікуванні ЖКХ, як відмічають численні науковці [33, 105, 118, 146, 150], золотим стандартом є ЛХЕ [42, 49, 118, 141] і становить біля 95 % серед усіх холецистектомій. Даний метод хірургічного втручання дозволяє активізувати пацієнта в день оперативного втручання, завдяки чому знижується ризик тромбоемболічних ускладнень, внутрішньолікарняного інфікування [93]. Відмічається [11, 96], що широке застосування ендоскопічних технологій, зокрема в ургентній хірургії, дозволяє зменшити операційну травму, зменшити кількість ускладнень, сприяє покращенню результатів лікування, скороченню терміну та витрат на лікування [7, 89]. Дослідження, проведені в останні роки свідчать, що ЛХЕ має значні переваги перед відкритою холецистектомією у вигляді зменшення інтраопераційної крововтрати, скорочення часу операції, тривалості перебування хворих в стаціонарі. Гарні післяопераційні результати, швидке одужання та поява нового устаткування призводять до постійного вдосконалення цієї методики. Використання її у пацієнтів із важкими супутніми захворюваннями, як свідчать дані літератури [56, 144, 162, 175], зменшує кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, покращує прогноз та знижує смертність. В той же час, як зауважують фахівці [4, 28, 56, 66], звівся спектр можливих

ускладнень, тому мініінвазивні втручання потребують особливої ретельності при їх виконанні у пацієнтів із ГКХ у поєднанні з іншими соматичними захворюваннями, зокрема ХВГ. Вважається, що головними причинами ускладнень є діагностичні, тактичні й технічні помилки, яких припускаються на етапі доопераційного обстеження пацієнта та в процесі оперативного втручання [4].

Важливе місце мініінвазивні технології займають в лікуванні ГКХ у пацієнтів із хронічним вірусним ураженням печінки. Відомо [56], що у даній категорії пацієнтів під час операційного втручання при введенні троакарів можуть виникати технічні складнощі, що пов'язані з накладанням пневмоперитонеуму і підтриманням вітальних функцій, тому об'єм операційного втручання у таких пацієнтів повинен бути мінімальним та малотравматичним.

Технічні труднощі, які супроводжують лікування пацієнтів із захворюваннями печінки, заслуговують постійного розгляду та удосконалення методів діагностики, інтраопераційного лікування та післяопераційного ведення цих пацієнтів, диференційованого індивідуального вибору оптимальної лікувальної тактики [54, 56]. З метою попередження травматизації жовчних шляхів проводиться їх ретельне виділення з чіткою ідентифікацією та подальшим кліпуванням [108, 140, 167]. Разом з тим відмічається [180], що однією з причин виникнення ускладнень може бути погана експозиція та візуалізація в зоні трикутника Кало, порушення, дезорієнтація в рані хірурга, що оперує. Основні складності цього етапу ЛХЕ пов'язані із запальним процесом жовчного міхура, анатомічними особливостями жовчних шляхів та з наявністю запального інфільтрату, пов'язаного із жовчним міхуром [2, 33, 64]. Необхідно зазначити, що одним із частих ускладнень ГКХ з клінічно прихованим перебігом є периміхуровий інфільтрат, який відмічається за даними деяких авторів [13] у 68,6 % випадків. Також підкреслюється, що серед інших захворювань, які підвищують ризик ускладнень під час ЛХЕ,

експерти [125] виділяють ожиріння, виразкову хворобу дванадцятипалої кишки з вираженим перифокальним запаленням, яке часто розповсюджується на гепатодуоденальну зв'язку.

З метою стабілізації клітинних мембран гепатоцитів, посилення їх енергозабезпечення [23, 50] рекомендується застосовувати аргінін, який всі тканини використовують для цитоплазматичного та ядерного біосинтезу [107]. Але в літературі є також свідчення [19, 68], що аргінін має антимікробну дію, володіє дезінтоксикаційним ефектом, підвищує захисні функції антиоксидантної системи, покращує мікроциркуляцію [50, 126] та поліпшує перебіг раневого процесу, що особливо важливо в ранньому післяопераційному періоді, а також позитивно впливає на імунну систему, збільшує активність Т-клітинного імунітету, зменшуючи вираженість імунодефіциту [6,83]. Дані властивості аргініну глютамату особливо актуальні у пацієнтів із ГКХ в поєднанні з вірусним ураженням печінки, для яких характерні зміни клітинного імунітету у вигляді Т-лімфоцитопенії [56].

У зарубіжній та вітчизняній літературі [56, 85, 144, 151, 162, 163, 175] фахівці відзначають, що велика увага у пацієнтів із ГКХ при ЛХЕ приділяють етапу кліпування міхурової протоки та судин, який є одним із основних та відповідальних в лапароскопічній хірургії ГКХ, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями [56, 144, 162, 164, 185].

В мініінвазивній хірургії під час ЛХЕ виділяють кілька методів лігування структур під час операції, зокрема, використовують металеві кліпси різних розмірів та модифікацій [175]. Слід зазначити, що з моменту виконання першої ЛХЕ у Франції наприкінці 80-х років минулого століття виробництво і модифікація металевих кліпс постійно удосконалюється. Однак їх використання, як свідчать численні повідомлення [151, 164, 182], пов'язано з високим ризиком виникнення цілого ряду інтраопераційних технічних проблем та ускладнень, що призводить до необхідності додаткового кліпування, конверсії у відкриту лапаротомію, що не тільки збільшує тривалість оперативного втручання, але і погіршує перебіг

післяопераційного періоду. Зокрема, металеві кліпси можуть мігрувати під час проведення хірургічного втручання з розвитком ушкоджень важливих анатомічних структур і виникненням ускладнень [43, 149]. Також їх застосування обмежує виконання деяких досліджень в післяопераційному періоді, насамперед магнітно-резонансної томографії, що має важливе значення у моніторингу стану пацієнтів на хронічні захворювання печінки [144, 162]. В останні роки впроваджуються в хірургічну практику нові технології, в тому числі і для кліпування анатомічних структур. З моменту початку використання полімерних кліпс постійно проводяться дослідження ефективності та безпечності застосування цих пристроїв в різних ситуаціях та при різних захворюваннях [144, 174, 175]. Полімерні кліпси після їх впровадження практично у всьому світі стали альтернативою титановим [174]. Вперше полімерні кліпси були використані у 1999 році [144]. В першу чергу полімерні кліпси набули популярності в урологічній практиці для лігування судин [165, 175]. На початку 21 століття в іноземних виданнях з'явилися згадки про їх використання в трансплантології, а в наступному і в інших розділах лапароскопічної хірургії [152, 162, 165, 174, 176]. Потрібно зазначити, що у всьому світі з кожним роком збільшується кількість повідомлень про застосування полімерних кліпс в різних напрямках мініінвазивної хірургії [144, 147, 158, 169, 170, 174, 186]. В останні роки відмічається великий інтерес до їх використання для кліпування елементів шийки жовчного міхура під час ЛХЕ [162, 175, 189].

Привабливість полімерних кліпс пов'язана з їх будовою, а саме наявністю застібки та можливістю точного контролю при її закритті. Функція блокування застібки та наявність на внутрішній поверхні зубчиків сприяють підвищенню безпечності при їх застосуванні та, зокрема, практично унеможливають міграцію кліпуємих структур з кліпси [144, 175]. Повідомляється [175], що за всі роки використання полімерних кліпс було зареєстровано шістьдесят дев'ять випадків такого ускладнення у всьому світі. Як відомо, полімерні кліпси закриваються плавно і мають найнижчий ризик

порушення цілісності кліпуємих структур [185]. Важливою особливістю полімерних кліпс є витримування надмірного тиску при закритті [144, 152, 175]. За рахунок своєї будови напруга при їх закритті розподіляється на всю площу кліпуємої структури.

Кількість оперативних втручань шляхом ЛХЕ у пацієнтів із ГКХ і ХВГ стрімко збільшується з кожним роком, не зважаючи на ризики, пов'язані з інтраопераційними ускладненнями. Дані літератури [157, 171] свідчать, що частота конверсій при ЛХЕ у даної категорії пацієнтів не перевищує 12 %. В той же час, ряд дослідників [54, 56, 157, 171] відмічають, що частота конверсії при ГКХ у пацієнтів з цирозом печінки і гепатитом у відкриту холецистектомію становить 3,6–7 %. Деякі автори [56] рекомендують в складних ситуаціях вдаватися до конверсії, виконання якої дозволяє попередити ряд істотних ускладнень. В той же час, потрібно зазначити, що впровадження в клінічну практику мініінвазивних втручань призвело до зміни спектру виникаючих ускладнень, появи нових механізмів їх розвитку, в тому числі витікання жовчі з кукси міхурової протоки. Одним із важких ускладнень при ЛХЕ, як відмічають експерти [32, 43, 97, 132], є протікання жовчі. Дані літератури [12, 32, 43] свідчать, що частота жовчотеч при ЛХЕ при хронічному та гострому холециститі коливається від 0,2 % до 3,0 %. Ушкодження жовчних шляхів під час ЛХЕ залишається актуальним питанням в абдомінальній хірургії [4]. Причиною жовчовитікання можуть бути різні ушкодження біліарних шляхів, зокрема, частковий розрив протоку, ушкодження додаткового жовчного протоку, неадекватне накладення кліпси чи її міграція, електротермічні ушкодження при накладанні кліпси або інші технічні проблеми [66, 110, 145, 177]. Найбільш частими причинами жовчовитікання автори [81, 96, 117] вважають недостатність кукси міхурової протоки. Важливо, що найбільш часто, а саме у 81,1 % випадків, жовчотеча спостерігається у пацієнтів з деструктивними формами гострого холециститу [73]. Ускладнення, що виникають, досить важко діагностувати під час операції, особливо при гострому холециститі. Як відмічають численні

експерти [1, 51, 56, 84, 117, 155], при гострому холециститі потовщення та ригідність стінок жовчного міхура сприяють складнощам при тракції, а інфільтративні зміни ускладнюють ідентифікацію міхурової протоки та міхурової артерії, сприяють підвищеній кровотечі з тканин.

Неусунення холедохолітіазу, зміни в великому дуоденальному сосочку сприяють жовчній гіпертензії в післяопераційному періоді, що може сприяти зісковзуванню кліпси з кліпатора та бути однією з причин протікання жовчі з ложа жовчного міхура [1,84]. Клініцисти відмічають [37, 89], що після виконання ЛХЕ завершальним етапом вважається дренивання підпечінкового простору із встановленням дренажу для контролю гемостазу та можливої жовчотечі.

Згідно з класифікацією R. Martin и R. Ross (1994), виділяють три групи факторів ризику виникнення ускладнень при ЛХЕ, а саме: небезпечна анатомія, небезпечна патологія та небезпечна хірургія [86].

В хірургічній практиці, а саме в умовах невідкладної хірургії, необхідно враховувати анатомічні особливості судин печінки та інтрапечінкових жовчних протоків, їх індивідуальні варіації. До першої групи факторів ризику відносяться анатомічні варіанти будови та особливості взаємного розташування структур гепатодуоденальної зв'язки, аномалії будови печінкової артерії та протоків, які можуть бути причиною незадовільного перебігу оперативного втручання [86]. ГКХ досить часто супроводжується запальними процесами в перивезикальній області, збільшенням розмірів жовчного міхура, міхурового протоку, а також існують анатомічні індивідуальні особливості у вигляді короткого жовчного протоку, які сприяють виникненню технічних складнощів при виділенні та розділенні структур дванадцятипало-печінкової зв'язки [86]. Жирова клітковина в воротах печінки, наявність значних жирових відкладень в зоні печінково-дванадцятипалої зв'язки також відносяться до факторів ризику ушкоджень позапечінкових жовчних шляхів [143]. Інфільтративно-запальні зміни в гепатобіліарній області, а саме в зоні жовчного міхура та гепато-



дуоденальної зв'язки, відносяться до другої групи факторів виникнення ускладнень, а саме формування перивезикальних абсцесів при гострому холециститі та рубцевих змін при хронічному холециститі [86].

Важливою особливістю венозних судин печінки є відсутність клапанів, їх низька здатність до скорочення. Значне артеріальне кровопостачання печінки також є важливим чинником, що може сприяти виникненню кровотечі [103]. Ряд авторів [51, 129, 139] повідомляють, що інтра- та післяопераційні кровотечі представляють собою одну з провідних і до кінця невирішених проблем хірургії. Необхідно враховувати, що супутні хронічні дифузні захворювання печінки супроводжуються гепатомегалією, збільшеною кровоточивістю при контакті з тканиною печінки, що несе із собою додаткові ризики. Збільшені розміри печінки створюють додаткові складнощі при дисекції в зоні міхурової протоки та судин [125]. Особливо це актуально при розширеному за рахунок запального процесу міхуровому протоці.

Виділення жовчного міхура із ложа завжди пов'язано із травматизацією паренхіми печінки [64], що, як вказують фахівці [54, 64, 91], при виконанні гемостазу в зоні ложа жовчного міхура потребує більшої уваги та навиків у порівнянні з традиційною холецистектомією. При виконанні ЛХЕ існує ймовірність розвитку, як інтраопераційних (0,3–0,56 %), так і післяопераційних (0,76–3,1 %) кровотеч [64]. Етап лапароскопічної обробки ложа жовчного міхура є дуже відповідальним, тому що може бути джерелом кровотечі, як в інтраопераційному, так і у післяопераційному періоді і потребувати конверсії у відкриту холецистектомію [1, 59, 96]. Кровотеча з ложа жовчного міхура, як правило, виникає при деструктивних формах гострого холециститу, коли прошарок сполучної тканини між ним і печінкою відсутній і запальний процес поширюється на прилеглу до міхура тканину печінки [51]. Дані літератури [1, 51, 59, 96] свідчать, що частота кровотеч з ложа жовчного міхура після його виділення з ложа коливається від 0,2 % до 4,4 %. Однією з істотних причин виникнення кровотеч є техніка виконання

ЛХЕ при ГХ, особливо на тлі ряду супутніх захворювань. За даними літератури [28, 56], можливість розвитку профузної кровотечі з ложа жовчного міхура у хворих гострим холециститом з ХВГ та цирозом печінки довгий час була перешкодою до використання мініінвазивних методів оперативного лікування хворих цієї категорії. В літературі [56] вказується на те, що виконання ЛХЕ у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки має ряд технічних особливостей, зокрема наголошується, що встановлення параумбілікального порту у пацієнтів з розвиненою системою параумбілікальних анастомозів небезпечно розвитком тяжкої кровотечі.

Якісний гемостаз досі залишається актуальною проблемою абдомінальної хірургії [31, 47, 111, 142, 153]. Незважаючи на наявність великої кількості препаратів, немає універсальних гемостатичних засобів. Основні властивості гемостатичних засобів, які відповідали б сучасним потребам – це швидкий розвиток та тривале збереження коагуляційної дії, висока адгезивність, токсикологічна безпека, відсутність шкідливої дії на навколишні тканини та небажаного впливу на організм продуктів розпаду гемостатичного засобу, впливу на функцію гемостазу в загальному кровотоці, зручність в застосуванні [129, 139, 178].

Численні повідомлення [9,17,18, 31, 47, 129, 139, 144] свідчать, що для зупинки кровотечі використовують різноманітні методи: механічні, хімічні, термічні, біологічні та ін. Звичайно, механічні методи зупинки кровотечі мають суттєві недоліки. При їх застосуванні високий ризик післяопераційних інфекційних ускладнень, а саме нагноєння післяопераційної рани, формування абсцесів, нориць черевної порожнини, які значно ускладнюють післяопераційний період [129, 139]. Серед великого різноманіття методів зупинки кровотечі в теперішній час приділяється велика увага місцевим гемостатичним засобам. Це пов'язано із їх ефективністю при дифузних кровотечах та гарною гемостатичною дією при локальному використанні [111, 142]. Підкреслюється [136], що місцеві гемостатичні засоби характеризуються ефективною локальною дією і можуть бути використані у

випадках дифузної кровоточивості з ранової поверхні паренхіматозного органу [17]. До найменш травматичних методів гемостазу відносяться біологічні. Головна перевага фібринового клею – це можливість його застосування у пацієнтів із тяжкою коагулопатією, тому що ефективність не залежить від стану загортальної системи крові, проте при використанні можливі різноманітні алергічні реакції, аж до анафілактичного шоку [160]. В літературі є дані [87], що перспективними методами біологічного гемостазу є полімери фібрину. Уваги заслуговує гемостатик «Тахокомб». В той же час необхідно зазначити, що суттєвим його недоліком являється швидке прилипання до вісцеральної очеревини та рукавиць хірурга [137], наявність однієї гемостатичної сторони.

На сьогодні одним із перспективних напрямків в медицині у напрямку гемостазу є розробка нових біосумісних виробів [111], а саме аплікаційних гемостатичних засобів на основі хітозану, які набувають все більшої актуальності в останні роки [82, 92, 121]. Хітозан – біополімер N-ацетил-1,4-β-D-глюкозамін, якому властиві гемостатична активність, антибактеріальні властивості, біосумісність та здатність до біодеградації [172]. Автори відмічають [121, 179], що хітозан не має власної специфічної гемостатичної активності, гемостатичний ефект не залежить від впливу на тканеві та плазмові фактори згортання крові, від кількості тромбоцитів. Механізм утворення згортку крові відмінний від механізму звичайного згортання крові та існує паралельно з ним. Як відмічають автори [121, 173, 179, 190], механізм коагуляційної дії цієї високомолекулярної сполуки полягає в тому, що вона містить велику кількість вільних аміногруп, які зв'язуються з іонами водню, набуваючи при цьому позитивний заряд, що сприяє притягуванню негативно заряджених еритроцитів, утворюючи при цьому желеподібний згортку, який закриває дефект в судині протягом 25–30 сек.

Таким чином, гемостатична дія хітозану реалізується без участі традиційних компонентів системи гемостазу, що особливо важливо у пацієнтів з невідкладними хірургічними захворюваннями, зокрема печінки,

при якій відмічаються порушення згортальності крові [168]. Автори [179, 190] також відмічають, що адсорбція хітозаном води сприяє концентрації природних факторів згортання крові і активації природного механізму згортання. Необхідно зазначити, що гемостатичний ефект не залежить від температури тіла пацієнта, його ефективність не знижується при низькій температурі, а також у пацієнтів, які отримують гепарин та аспірин [121, 179, 190]. В літературі [40, 92] є дані, що хітозан швидко згортає кров, навіть у пацієнтів із порушеннями згортаючої системи крові (гемофілія, коагулопатії). Повідомляється [92], що в сучасних бойових умовах гемостатик на основі хітозану є високоефективним для догоспітальної екстреної зупинки кровотечі. Вчені [121, 179] зазначають, що гемостатики на основі хітозану добре зарекомендували себе в польових умовах в Афганістані. Особливо підкреслюється, що гемостатика на основі хітозану для зупинки масивних кровотеч згідно з посібником за доглядом за пораненими на тактичному рівні (TCCC – Tactical Combat Casualty Care 2009), посібником інтенсивної терапії при ушкодженнях на догоспітальному етапі в зоні бойових дій (BATLS – Battle field Advanced Traumatidipe Sapport) відноситься до першої медичної допомоги за класифікацією НАТО, а також є обов'язковим компонентом сучасної аптечки стандарта НАТО [121]. У літературі [121, 156] є повідомлення про застосування хітозану в гінекологічній, кардіохірургічній, офтальмологічній, отоларингологічній практиці. Необхідно відмітити наявність власного антибактеріального ефекту у хітозану [181]. Важливою його особливістю є здатність пригнічувати синтез колагену і, таким чином, запобігати надлишковому рубцюванню [40]. Необхідно зазначити, що в доступній вітчизняній та іноземній літературі ми не знайшли повідомлень про застосування препаратів на основі хітозану з метою гемостазу при оперативних втручаннях в гепатобіліарній зоні, в тому числі у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки.

Серед методів гемостазу особливе місце займає коагуляція. До переваг метода монополярної коагуляції, як визначають експерти [125], в першу

чергу потрібно віднести достатньо надійний гемостаз, а також універсальність, зручність та простоту при застосуванні. В той же час, в літературі зазначається, що монополярна коагуляція малоефективна при наявності запалення в оточуючих тканинах, після її застосування збільшується зона коагуляційного некрозу, що подовжує період рубцювання, а також при застосуванні монополярної коагуляції можливе аномальне проведення струму по судинам, спайкам та ін.[8]. Біполярна коагуляція обумовлює більш надійний гемостаз, в тому числі в інфільтрованих тканинах. Перевагами при її використанні є швидке зменшення кровотечі, можливість застосування в умовах інфікування [51]. При застосуванні біполярної коагуляції електричний струм проходить тільки через ті частини тканини, які захвачені інструментом, що запобігає електротермічному ушкодженню оточуючих тканин. Даний метод гемостазу надійний, проте не позбавлений недоліків, таких як утворення при певних умовах великої зони ушкодження тканин, інтенсивного запалення та можливий некроз тканин в зоні коагуляції [51]. Також повідомляється, що після застосування біполярної коагуляції рецидиви кровотечі виникають у 19–34 % пацієнтів [8, 184]. У літературі є повідомлення [161], що при застосуванні біполярної коагуляції можливе ушкодження гепатоцитів не тільки внаслідок безпосередньої коагуляції, а також внаслідок токсичної дії продуктів, які утворюються в умовах карбоксиперитонеума під її впливом. Дані результати безумовно потрібно враховувати при оперативних втручаннях у пацієнтів із супутніми захворюваннями печінки. Також необхідно враховувати, що при коагуляції утворюється некротичний струп товщиною до 8 мм, який може призвести до кровотечі, особливо у пацієнтів із порушеннями в загортальній системі крові [125]. Таким чином, ризик електротермічних уражень існує і достатньо високий [125]. Основними перевагами аргоноплазмової коагуляції є можливість безконтактного впливу на джерело кровотечі, обмежена глибина некрозу до 3 мм, але ризик виникнення повторних кровотеч відмічається у 15–22 % випадків [183].

Таким чином, не зважаючи на велику кількість гемостатичних засобів в сучасній невідкладній хірургії, зокрема при оперативних втручаннях в гепатобіліарній зоні особливо у пацієнтів з супутніми захворюваннями печінки, питання профілактики та зупинки кровотечі залишається складним та до кінця не вирішеним, що потребує доопрацювання та нових рішень.

## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1. Дизайн дослідження та загальна характеристика пацієнтів

Дисертаційна робота присвячена аналізу результатів діагностики та лікування пацієнтів із ГКХ в поєднанні з хронічним вірусним ураженням печінки за період 2012–2017 рр., пролікованих на базі хірургічних відділень Військово – медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса).

За досліджуваний період часу проліковано 4474 пацієнтів віком від 20 до 93 років з ЖКХ, в тому числі 1832 із ГКХ (табл. 2.1).

*Таблиця 2.1*

#### Загальна кількість пацієнтів, прооперованих з приводу жовчнокам'яної хвороби з використанням лапароскопічної холецистектомії

	2012 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2016 р.	2017 р.	Всього
ГКХ, <i>n</i>	335	339	336	306	249	267	1832
ХКХ, <i>n</i>	486	498	441	429	406	382	2642
Всього, <i>n</i>	821	837	777	735	655	649	4474

Наведені в табл. 2.1 дані свідчать, що за досліджуваний період часу прооперовано 1832 пацієнти із ГКХ (40,9 %), в той час, як 2642 (59,1 %) були прооперовані з приводу ХКХ.

Проведений аналіз, представлений на рис. 2.1 свідчить, що за період 2012–2017 рр. відмічається зменшення загальної кількості госпіталізованих пацієнтів із гострим та хронічним калькульозним холециститом, в той час, як співвідношення між прооперованими пацієнтами із ГКХ та ХКХ практично незмінне і щорічно ХКХ реєструється в 1,45 рази частіше, ніж ГКХ.

На представленому рис. 2.2 видно, що в період з 2012 по 2014 роки та з 2015 по 2017 роки прооперовано відповідно 1010 (55,1%) та 822(44,9%) пацієнти із ГКХ.

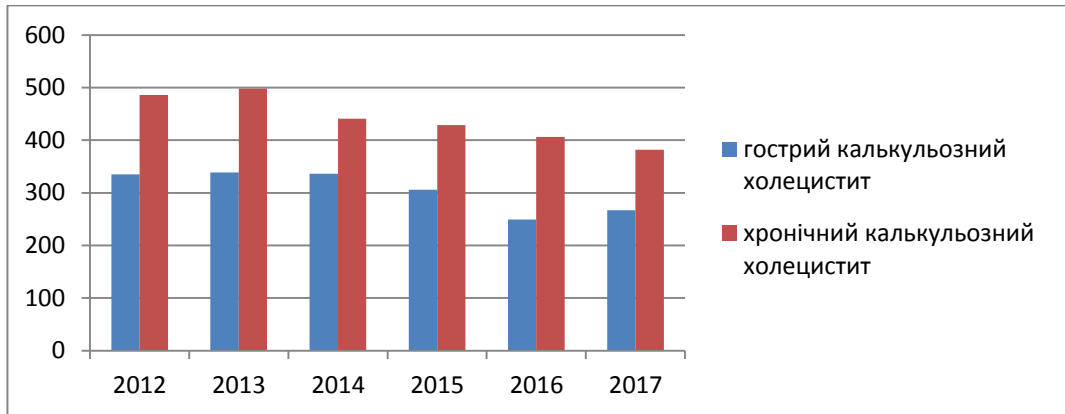


Рис. 2.1 Порівняльна характеристика прооперованих пацієнтів з приводу гострого калькульозного холециститу та хронічного калькульозного холециститу за період 2012–2017 рр.

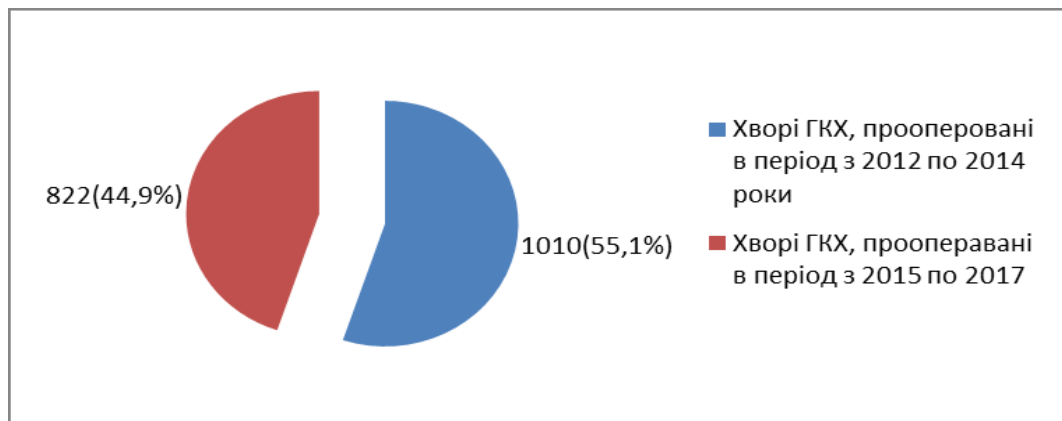


Рис. 2.2. Розподіл прооперованих пацієнтів із гострим калькульозним холециститом за 2012–2014 рр. та 2017–2017 рр.

Відповідно до мети та завдань дисертаційної роботи, об'єктом дослідження було лікування ГКХ у поєднанні з ХВГ. Для виконання завдань дослідження робота складалась з трьох етапів.

На першому етапі в період 2012–2014 рр. на передопераційному періоді діагностична схема включала тільки опитування з метою виявлення потенційних факторів ризику інфікування та анамнестичних даних наявності ХВГ, діагностованого в минулому. Серед пацієнтів, прооперованих за даний



період часу, виділено 1010 пацієнтів із ГКХ, які увійшли до I групи та серед яких, завдяки діагностичній схемі, виділено 23 (2,3 %) пацієнти з ХВГ в анамнезі, які склали групу порівняння. Середній вік пацієнтів групи порівняння становив  $62,3 \pm 14,2$  роки. На другому етапі у період 2015–2017 рр. в діагностичну схему на передопераційному періоді поряд з опитуванням було впроваджено експрес тести визначення антигенів та антитіл до ХВГ. За цей період часу прооперовано 822 пацієнти із ГКХ, серед яких хронічне вірусне ураження печінки виявлено у 59 (7,2 %) випадках, які склали основну групу. Середній вік пацієнтів основної групи становив  $59,2 \pm 15,6$  роки.

Згідно з дизайном дослідження відбір пацієнтів здійснювався відповідно критеріям «включення/виключення»:

- критерії включення: підписання інформованої згоди, наявність ГКХ;
- критерії виключення: відмова від участі в дослідженні, цироз печінки, медикаментозні гепатити, емпієма та водянка жовчного міхура, механічна жовтяниця на фоні ЖКХ, декомпенсація будь-якого важкого супутнього соматичного захворювання, яке могло б вплинути на результати дослідження, хронічна ниркова недостатність, онкологічна патологія.

Всі пацієнти були проінформовані щодо суті клінічного дослідження та остаточно включені після підписання інформованої згоди на участь в дослідженні та інформованої згоди на оперативне втручання.

На першому та другому етапах при госпіталізації у всіх пацієнтів вивчали клінічні дані, лабораторні показники: загальноклінічний аналіз крові, біохімічні (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, загальний білірубін та фракції, загальний білок), час згортання крові, протромбінний індекс та міжнародне нормалізоване відношення; проводили інструментальні обстеження (ультразвукова діагностика, езофагогастро-дуоденоскопія, комп'ютерна томографія, електрокардіографія). На другому етапі, з метою діагностики виразності запального процесу, визначення тяжкості синдрому ендогенної інтоксикації здійснювали розрахунок ряду інтегральних лейкоцитарних індексів у 27 пацієнтів із ГКХ і ХВГ. Також на

другому етапі проводилось морфологічне дослідження видалених під час оперативного втручання фрагментів жовчних міхурів з протоками у ділянці накладання кліпс у пацієнтів із ГКХ і ХВГ ( $n = 59$ ).

Таким чином, основу нашого дослідження склали 82 пацієнти із ГКХ і ХВГ, середній вік яких становив  $57,9 \pm 15,2$  роки. Усі пацієнти були госпіталізовані в ургентному порядку.

При розподілі пацієнтів за віком нами була використана вікова класифікація ВООЗ, згідно з якою пацієнти до 44 років – це молодий вік; 44–60 – середній вік; 60–75 – похилий вік; 75–90 – старечий вік, а після 90 років – це довгожителі. В нашому дослідженні пацієнти старечого віку та довгожителі були об'єднані в одну групу.

Як видно з даних, представлених в табл. 2.2, більшість пацієнтів основної та групи порівняння знаходились у віковій категорії 44–75 років, у той час, як приблизно кожний десятий пацієнт основної та групи порівняння були віком понад 75 років.

Таблиця 2.2

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами за статевими ознаками та віком**

	До 44 років		44–60 років		61–75 років		75 і більше років	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
Група порівняння, $n$	1(4,3 %)	2(8,6 %)	3(13 %)	4(17,4 %)	2(8,6 %)	5(21,7 %)	4(17,4 %)	2(8,6 %)
Основна група, $n$	4(6,8 %)	10 (16,9 %)	8(13,5 %)	9(15,2 %)	1(1,7 %)	23(38,9 %)	–	4(6,8 %)

Як видно з табл. 2.2 пацієнти основної та групи порівняння, за віковою ознакою до 44 років, відрізнялись в процентному співвідношенні насупним чином. Чоловіків і жінок основної групи було в 1,6 та 1,9 рази більше, ніж в групі порівняння відповідно. Серед пацієнтів віком 44–60 чоловіки обох груп були в рівному співвідношенні, а жінок в групі порівняння в 1,1 раз більше, ніж в основній групі. Чоловіки віком 61–75 років групи порівняння в

процентному співвідношенні переважали у 5 разів чоловіків основної групи, на відміну від жінок основної групи, яких було більше, ніж в групі порівняння у 1,8 рази. Серед пацієнтів віком 75 і більше років чоловіків і жінок було більше в групі порівняння.

Необхідно зазначити, що серед пацієнтів із ГКХ в поєднанні з вірусними гепатитами В та С переважали жінки. Представлені на рис. 2.3 дані свідчать, що серед пацієнтів основної та групи порівняння чоловіків було відповідно 12 (20,3 %) та 10 (43,4 %), в той час, як пацієток жіночої статі відповідно – 47 (79,7 %) та 13 (56,6 %), тобто жінок в основній групі було в 3,9 разів більше, ніж чоловіків, а в групі порівняння відповідно в 1,3 рази.

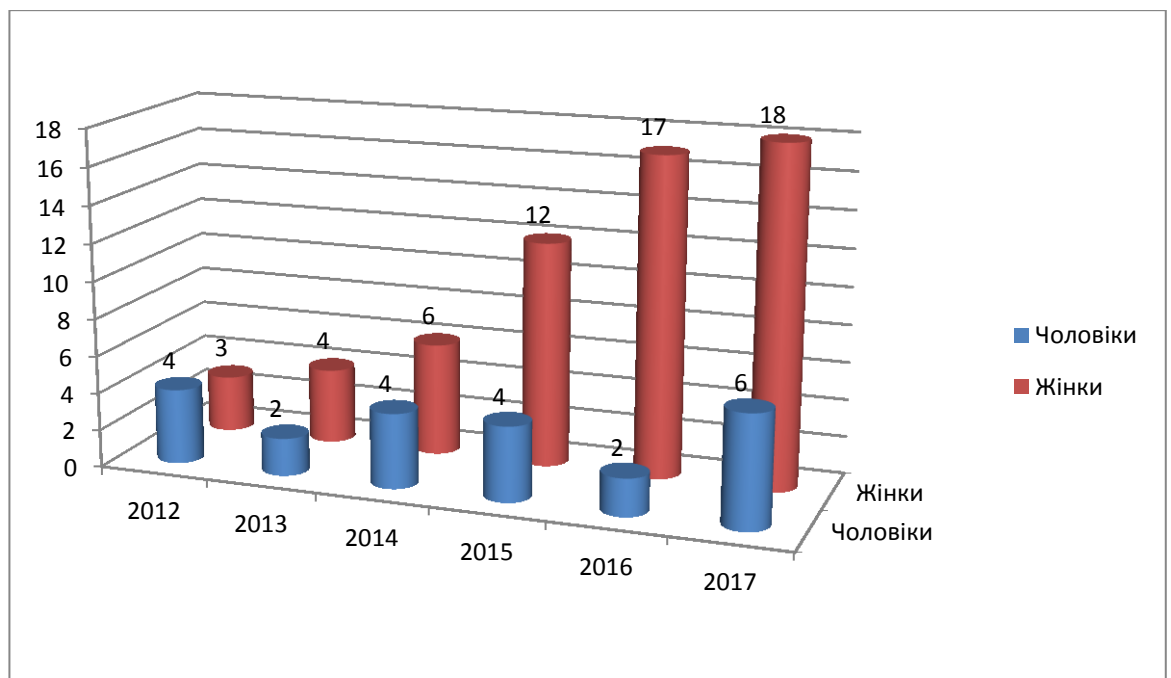


Рис. 2.3. Порівняльний аналіз чоловіків та жінок з хронічними вірусними гепатитами в основній та групі порівняння за період 2012 – 2017 рр.

Серед досліджуваних пацієнтів за період з 2012-2017 рр. із ГКХ і хронічним вірусним ураженням печінки ХВГ В діагностовано у 35 (42,7 %) , а ХВГ С відповідно – у 47 (57,3 %) випадках (табл. 2. 3).

*Таблиця 2.3*

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозними холециститом і хронічними вірусними гепатитами по гендерній складовій**

	Група порівняння						Основна група					
	2012 р.		2013 р.		2014 р.		2015 р.		2016 р.		2017 р.	
Стать	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін	чол	жін
ХГВ, <i>n</i>	2	-	1	3	2	3	1	6	-	5	4	8
ХГС, <i>n</i>	2	3	1	1	2	3	3	6	2	12	2	10

Представлені в табл. 2.3 дані свідчать, що у пацієток жіночої статі основної групи ХВГ В зустрічався у 3,2 разів частіше, ніж у порівняльній групі. Серед жінок інфікованість ХВГ С в основній групі зареєстрована у 28 (47,4 %) пацієток, а в групі порівняння – у 7 (30,4 %). Серед чоловіків основної групи ХВГ В зареєстровано у 8,5 %, а в групі порівняння у 21,7 %. Необхідно зазначити, що сама наявність вірусного ураження печінки є значним обтяжливим чинником, який впливає на перебіг основного захворювання.

Аналіз даних, наведених на рис. 2.4 демонструє, що за період 2015–2017 рр. відмічається значне збільшення пацієнтів із ГКХ в поєднанні з ХВГ. Отримані дані пояснюються покращенням діагностики вірусного ураження печінки на передопераційному етапі завдяки впровадженню швидких діагностичних тестів, що особливо важливо в умовах невідкладних хірургічних станів для запобігання розвитку ускладнень в інтра- та післяопераційному періоді.

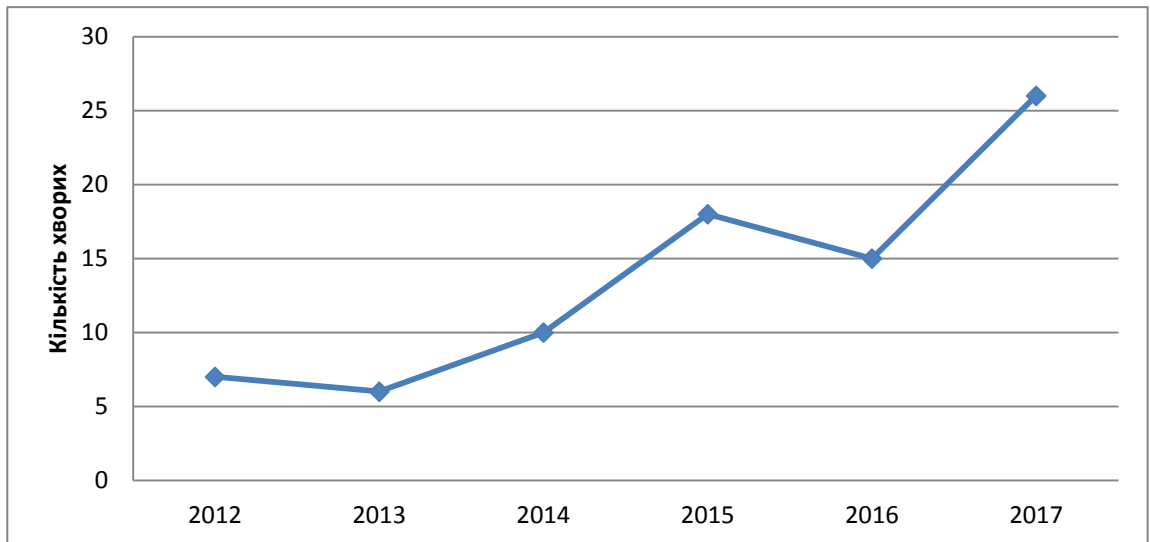


Рис. 2.4. Динаміка числа госпіталізованих пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами за період 2012–2017 рр.

Серед пацієнтів, як основної, так і групи порівняння, переважали пацієнти з супутніми серцево-судинними захворюваннями (табл. 2.4).

Так, практично у кожного четвертого пацієнта, як в основній, так і в групі порівняння, відмічалась ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз (відповідно в 23,7 % і 21,7%), у більшості пацієнтів основної і групи порівняння реєструвався підвищений рівень артеріального тиску (відповідно у 37,2 % і 30,4 %), ожиріння серед пацієнтів основної групи зустрічалось у 32,2 %, у пацієнтів групи порівняння – у 34,7 %. Слід підкреслити, що у пацієнтів основної групи цукровий діабет 2 типу було діагностовано у 10,1 %, а в групі порівняння – 8,7 %. Прояви ХОЗЛ відмічалися лише у 5,1 % пацієнтів основної і 4,3 % групи порівняння та виразкова хвороба ДПК в анамнезі зареєстрована у 4 (6,7 %) пацієнтів основної та 2 (8,7 %) порівняльної груп.

Провівши аналіз супутніх захворювань обох груп слід відмітити, що вони співвідносні для порівняння (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

**Частота виявлення супутніх захворювань у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Супутні захворювання	Кількість пацієнтів	
	Основна група <i>n</i> = 59	Група порівняння <i>n</i> = 23
ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, <i>n</i> (%)	14 (23,7 %)	5 (21,7 %)
Артеріальна гіпертензія, <i>n</i> (%)	22 (37,2 %)	7 (30,4 %)
Ожиріння, <i>n</i> (%)	19 (32,2 %)	8 (34,7 %)
Цукровий діабет 2 типу, <i>n</i> (%)	6 (10,1 %)	2 (8,7 %)
ХОЗЛ, <i>n</i> (%)	3 (5,1 %)	1 (4,3 %)
Виразкова хвороба ДПК, <i>n</i> (%)	4 (6,7 %)	2 (8,7 %)

У дисертаційну роботу залучались лише пацієнти, яким була виконана ЛХЕ з основним діагнозом ГКХ. Діагноз ХВГ був встановлений при вивченні анамнезу та в процесі передопераційного обстеження за допомогою експрес тестів для виявлення вірусних гепатитів В та С. Остаточний клінічний діагноз основного захворювання був встановлений на підставі даних Міжнародної класифікації хвороб МКХ-10, де ГКХ залежно від морфологічних змін в жовчному міхурі поділяється на катаральний, флегмонозний, гангренозний.

Як видно із представлених у табл. 2.5 даних, пацієнтів із гострим катаральним холециститом в групі порівняння було більше, ніж в основній групі у 1,3 рази, при цьому в основній групі гострий флегмонозний холецистит зустрічався у 1,1 рази частіше, ніж в групі порівняння, в той час, як гострий гангренозний холецистит в групі порівняння зустрічався у 1,2 рази частіше.

Таблиця 2.5

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозними холециститом і хронічними вірусними гепатитами залежно від морфологічних змін жовчного міхура**

	Гострий катаральний холецистит	Гострий флегмонозний холецистит	Гострий гангренозний холецистит
Основна група, <i>n</i> (%)	4 (6,8%)	44 (74,6%)	12 (18,6%)
Група порівняння, <i>n</i> (%)	2 (8,7%)	16 (69,9%)	5 (21,7%)

На третьому заключному етапі дослідження з метою активізації детоксикуючої функції печінки, відновлення активності мікосомальних ферментів гепатоцитів та позитивним впливом на їх структуру в комплекс терапевтичних заходів на передопераційному та ранньому післяопераційному етапі було застосовано внутрішньовенне введення аргініну глутамату. Ступінь тяжкості синдрому ендогенної токсемії (ЕІ) визначали у 27 пацієнтів основної групи. Для оцінки ефективності пацієнти основної групи були розподілені на 2 підгрупи, а саме 13 пацієнтів підгрупи II А отримували традиційну базисну передопераційну підготовку та кліпування міхурової протоки проводилось металевими кліпсами, в той час, як 14 пацієнтів II Б підгрупи отримували додатково введення аргініну глутамату внутрішньовенно краплинно в дозі 2000 мг на добу на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду одноразово на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб після операції та кліпування міхурової протоки проводилось полімерними кліпсами. З метою порівняння було створену групу практично здорових осіб чисельністю 15 пацієнтів, яким проведені планові оперативні втручання без ускладнень.

## 2.2. Загальна характеристика етапу кліпування міхурової протоки та артерії при лапароскопічній холецистектомії

ЛХЕ є операцією вибору в лікуванні ГКХ. Перебіг периопераційного періоду та результат операційного втручання залежав від багатьох факторів, серед яких найбільш важливими були своєчасна діагностика, в тому числі супутніх захворювань, адекватна передопераційна підготовка, сучасні передові технічні підходи у виконанні операційного втручання, особливо такого важливого етапу, як кліпування міхурової протоки та артерії.

Нами проведений аналіз результатів хірургічного лікування 1832 пацієнтів із ГКХ за період 2012–2017 рр., з яких у 1349 (73,6 %) випадках кліпування міхурової протоки та артерії проводилось металевими кліпсами (рис. 2.5).



Рис. 2.5. Металева кліпса для кліпування міхурової протоки та артерії

при лапароскопічній холецистектомії

У пацієнтів I групи металеві кліпси були використані у всіх 1010 (100%) пацієнтів на відміну від 339 (41,2%) прооперованих пацієнтів II групи.

У II групі у 483 (58,8 %) пацієнтів кліпування міхурової протоки та артерії проводилось полімерними кліпсами (рис. 2.7). Повністю відмовитись від застосування металевих кліпс не вдалось за різними причинами, але кількість їх використань була в 1,4 рази менше, ніж полімерних кліпс .



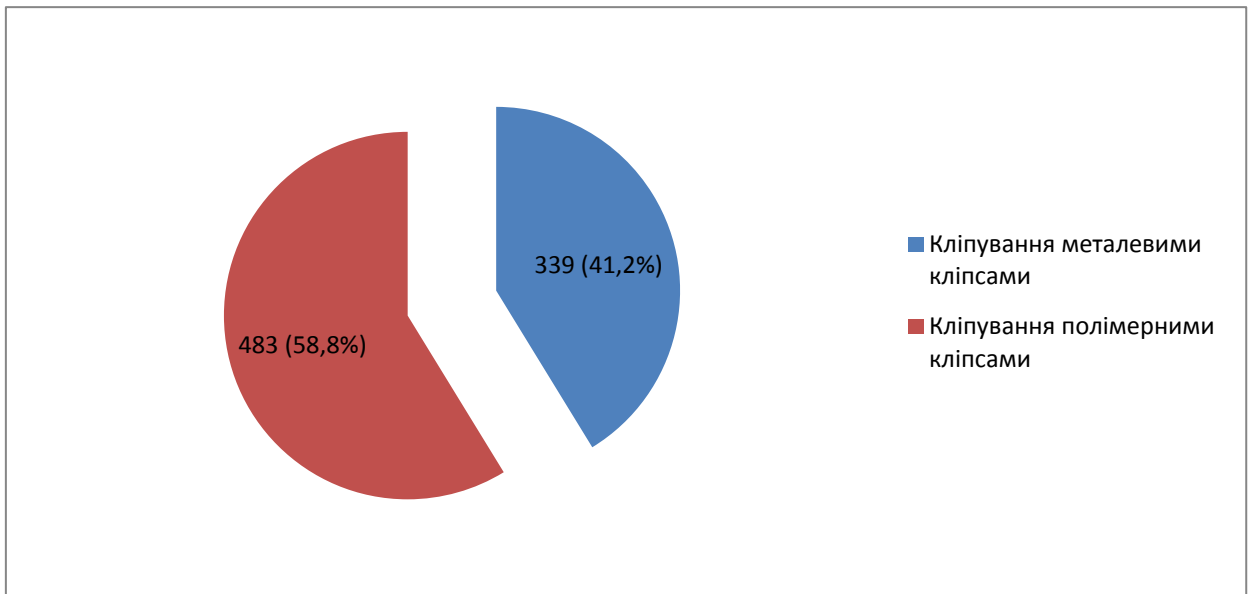


Рис. 2.6. Розподіл пацієнтів із гострим калькульозними холециститом і хронічними вірусними гепатитами залежно від використаних кліпс у період 2015–2017 рр.



Рис. 2.7. Полімерні кліпси для кліпування міхурової протоки та артерії

Важливо підкреслити, що в групі порівняння у пацієнтів із ГКХ і ХВГ, кліпування міхурової протоки та артерії проводилось тільки металевими кліпсами.

У переважної більшості, а саме у 42 (71,2 %) пацієнтів основної групи, кліпування міхурової протоки та артерії проводилось полімерними кліпсами, проте у 17 (28,8 %) випадках були використані металеві кліпси (рис. 2.8).

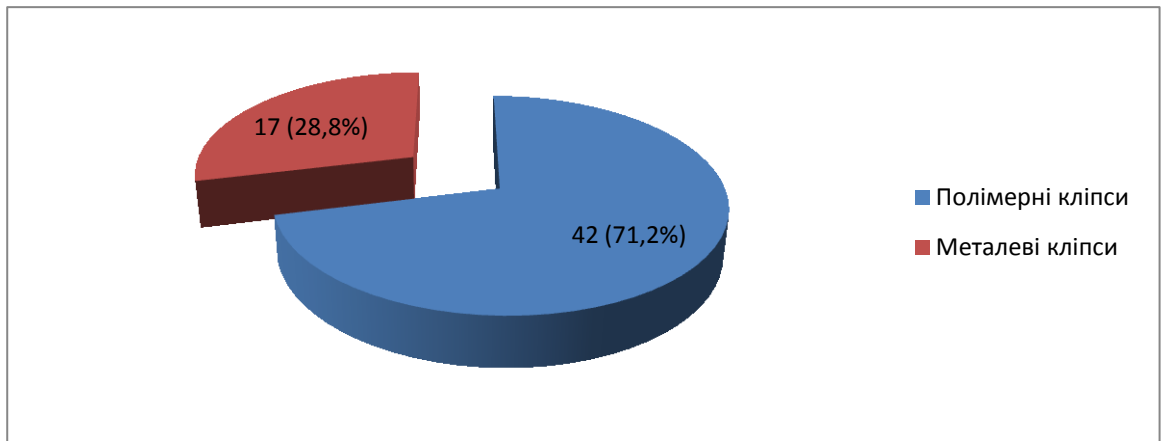


Рис. 2.8. Розподіл пацієнтів основної групи залежно від застосованих кліпс

При використанні полімерних кліпс необхідно дотримуватись певної послідовності. Першим важливим етапом підготовки міхурової протоки та артерії являється їх дисекція для подальшого введення кліпси (рис. 2.9).

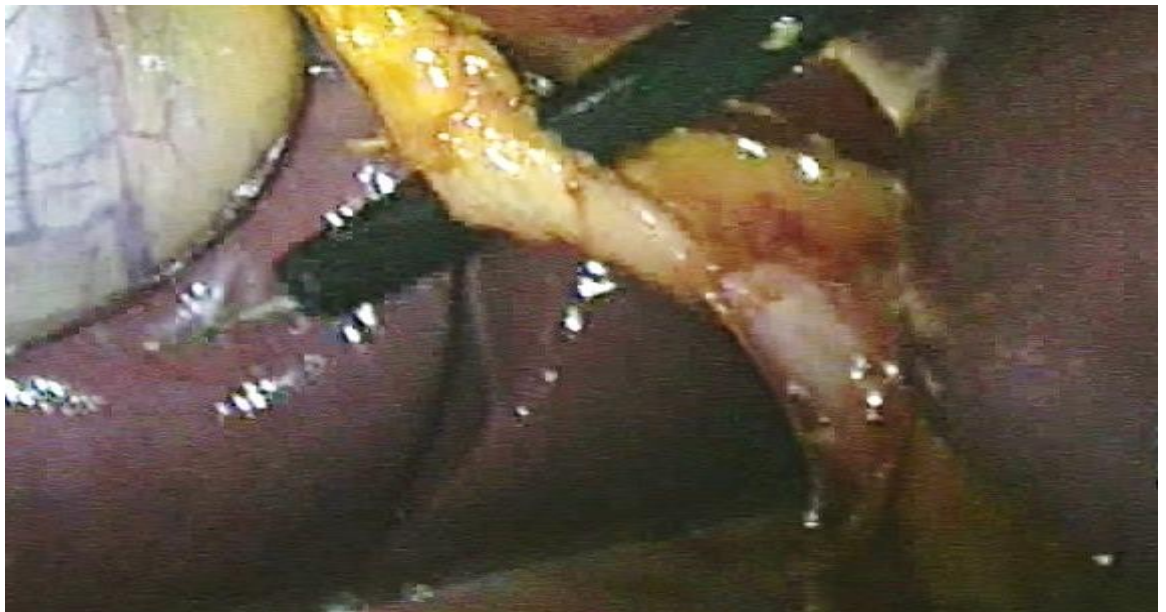


Рис. 2.9. Етап дисекції міхурової протоки та судин

Після дисекції та введення, замикання її виконувалось тільки при повній впевненості, що судинна або тканинна структура розташувалася на внутрішній поверхні і з'явився кінець кліпси з засувкою.

Тому важливо перед використанням полімерної кліпси правильно підібрати необхідний розмір (рис. 2.10).



Рис. 2.10. Кліпування міхурової протоки та артерії полімерною кліпсою

### **2.3. Методи дослідження**

В проведеній нами дисертаційній роботі відповідно до поставленої мети та завдань використовували метод клінічних спостережень, лабораторних та інструментальних методів дослідження, висновки консультацій суміжних спеціалістів відповідно до клінічних рекомендацій та протоколів основної та супутньої патології надання медичної допомоги пацієнтам, затвердженими МОЗ України та діючими на теперішній час.

#### **2.3.1 Метод клінічного обстеження**

З метою встановлення основного та супутніх захворювань, проведення диференційного діагнозу та визначення ступеня тяжкості перебігу захворювання, вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів всім госпіталізованим проводилось комплексне клінічне обстеження згідно зі стандартним протоколом, яке включало ретельне опитування скарг з їх деталізацією та анамнезу захворювання з цілеспрямованим виявленням факторів ризику інфікування ХВГ та діагностованого ХВГ в минулому.

Необхідно зазначити, що опитування відноситься до неспецифічних інструментів детального вивчення історії хвороби пацієнта та є важливим і

обов'язковим при вивченні скарг та анамнезу життя [95]. При опитуванні визначались загальні дані хворого, враховуючи професію, професійні контакти з кров'ю, наявність в минулому травм, інвазивних маніпуляцій, зокрема, оперативні втручання, пірсинг, татуаж, особливо проведені в домашніх умовах, а також перенесені венеричні захворювання, сексуальна поведінка, наявність у одного з статевих партнерів в крові вірусу гепатиту В чи С, факт прийому ін'єкційних наркотиків, особливості алергічного та спадкового (сімейного) анамнезу, наявність в минулому жовтяниць, кровотеч, часте використання хворим парентерального введення препаратів, переливання крові, стоматологічних процедур, відвідування кабінетів манікюру та педикюру без використання індивідуальних інструментів [69, 70, 120]. Особлива увага приділялась пацієнтам, у яких при опитуванні були позитивні відповіді на питання, пов'язані з факторами ризику інфікування вірусами гепатиту В та С. При опитуванні також звертали увагу на супутні захворювання серцево-судинної, дихальної, травневої, сечовидільної систем. Особливо деталізувались скарги, наявність та кількість гострих нападів ЖКХ в минулому.

Больовий синдром є основним симптомом ГКХ, а визначення інтенсивності больового синдрому вважається одним із важливих критеріїв оцінки тяжкості стану пацієнта, тому деталізації даної скарги приділялась велика увага. Характерними клінічними ознаками больового синдрому є раптовий початок, наростаючий характер з локалізацією в області правого підребер'я і епігастральній ділянці та типовою іррадіацією в надключичну ділянку, під праву лопатку та праве плече. Початок болю пацієнти, як правило, пов'язували з надмірним вживанням жирної, гострої їжі, фізичним та психоемоційним напруженням. Необхідно зазначити, що больовий синдром у правому підребер'ї був, в першу чергу, проявом ГКХ. Інтенсивність та відчуття болю носять суб'єктивний характер, навіть при подібних патологічних процесах, які їх викликають. Вимірювання болю в

реальній клінічній практиці представляє складну методологічну та організаційну проблему. Єдиної шкали для оцінки інтенсивності больового синдрому не створено. Нами для кількісної оцінки інтенсивності болю в передопераційному періоді використана лінійна візуальна аналогова шкала, яка представляє собою лінію довжиною 10 см на чистому аркуші паперу (рис. 2.11). Використання лінійної візуальної аналогової шкали оцінки інтенсивності больового синдрому є зручним, доступним, швидким, простим та інформативним методом, який відображає суб'єктивні відчуття хворого і доповнює загальну картину стану. Це найбільш широко застосовувана шкала для оцінки тяжкості болю [112].



Рис. 2.11 Візуальна аналогова шкала болю

0 см – відсутність болю;

10 м – нестерпний характер болю.

Пацієнт ставить крапку в тому місці на скільки він суб'єктивно оцінює біль, а лікар за допомогою лінійки її вимірює:

- 0–1 см – біль вкрай слабкий;
- від 2 до 4 см – слабкий біль;
- від 4 до 6 см – помірний біль;
- від 6 до 8 см – дуже сильний біль;
- від 8 до 10 см – нестерпний біль.

Майже кожний другий пацієнт, як в основній, так і в контрольній групі відмічав помірну інтенсивність больового синдрому (табл. 2.6).

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами за інтенсивністю больового синдрому на передопераційному періоді**

Інтенсивність больового синдрому	Група порівняння <i>n</i> = 23	Основна група <i>n</i> = 59
Вкрай слабкий біль	–	–
Слабкий біль	–	–
Помірний біль, <i>n</i> (%)	11(47,8 %)	29 (50,9 %)
Дуже сильний біль, <i>n</i> (%)	9 (39,2 %)	23 (37,3 %)
Нестерпний біль, <i>n</i> (%)	3(13,0 %)	7 (11,8 %)

На дуже сильний біль скаржились в групи порівняння та в основній відповідно 9 (39,2 %) та 23 (37,3 %) пацієнти, в той час як нестерпний біль відмічав тільки кожний десятий. Іррадіація болю під праву лопатку спостерігалась практично у кожного другого пацієнта (52,4 %), кожний третій (32,9 %) відчував біль у правому плечі, а у 10,9 % іррадіація болю була в праву підключичну ділянку. Необхідно зазначити, що у обстежених нами пацієнтів із ГКХ і ХВГ не було виявлено чіткого взаємозв'язку між інтенсивністю больового синдрому та вираженістю морфологічних змін в жовчному міхурі. Так, у 68,4 % з гангренозним холециститом відмічався помірний біль, в той час, як 66 % пацієнтів з катаральним холециститом оцінювали біль, як дуже сильний. В той же час звертає на себе увагу факт, що пацієнти більш старшого віку (від 60 до 75 років) оцінюють больовий синдром, як більш інтенсивний, ніж пацієнти молодшого віку (до 60 років). Так, в групі пацієнтів віком до 60 років середній рівень інтенсивності болю по візуальній аналоговій шкалі складав  $4,53 \pm 0,83$ , в той час, як у пацієнтів вікової категорії від 60 до 75 років –  $7,43 \pm 0,84$  ( $p < 0,05$ ). Тобто, це ще раз підкреслює, що пацієнти по різному реагують на біль і відчуття болю носить індивідуальний характер.

Необхідно відмітити, що 69,1 % пацієнтів скаржились на нудоту, 56,1 % на багаторазове блювання шлунковим вмістом, а пізніше з домішками жовчі, нестійкі випорожнення реєструвались у 31,5 % пацієнтів.

Підвищення температури тіла відноситься до критеріїв системного запалення, в той же час у 4 (4,8 %) пацієнтів з флегмонозним холециститом температура тіла не перевищувала нормальні показники, що може свідчити про низьку реактивність організму на фоні ХВГ. Температура тіла вище 38°C відмічалась у 16,6 % пацієнтів з гострим катаральним холециститом, а при гострому флегмонозному та гангренозному відповідно у 86,7 % та 93,7 % випадків.

Необхідно зазначити, що в досліджуваних нами пацієнтів не було скарг на кровоточивість ясен, безсоння вночі та патологічну сонливість в денні години, наявність крововиливів та телеангіоектазій на шкірі, не було жовтяниці та пальмарної еритеми, артралгій.

При пальпації живота визначали розміри печінки. У 59,7 % пацієнтів виявлялось збільшення розмірів печінки, що можна пояснити взаємообтяжливим впливом одного захворювання на друге, а саме ГКХ та ХВГ.

### **2.3.2. Визначення стану тяжкості пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Проблема встановлення тяжкості стану пацієнтів на передопераційному етапі залишається актуальною. Вибір методу лікування та прогноз ускладнень залежать від якісної оцінки факторів ризику, наявних у пацієнта. Використання об'єктивних систем оцінки тяжкості стану пацієнтів дозволяє оптимізувати лікувальну тактику, швидко розподілити неоднорідні групи пацієнтів, що особливо важливо в хірургії невідкладних станів і з супутніми коморбідними захворюваннями.

Таким чином, для об'єктивного вирішення питання вибору оптимального хірургічного лікування необхідно визначити операційно –

анестезіологічний ризик, який є інтегральним показником, відображаючим фізичний стан пацієнта, характер основного та супутніх захворювань, вид хірургічного втручання тощо.

Для встановлення діагнозу, об'єктивної оцінки стану тяжкості пацієнта та визначення терміновості проведення операційного втручання нами були вибрані критерії Токійського керівництва з діагностики та лікування гострого холециститу (TG 13) [188]. У 2007 році створені та у 2013 році були оновлені критерії встановлення діагнозу та оцінки клінічного перебігу ГХ у Токіо (TG 13). Зазначені критерії визначають варіанти клінічного перебігу захворювання, дають можливість відповідно до ступеня тяжкості визначати хірургічну тактику [166]. За даними багацетрового дослідження оцінка діагностичних критеріїв TG13 достатньо висока, їх чутливість становила 93,2 %, специфічність – 96,9 % [166, 187, 188]

Багатофакторний аналіз ступеня тяжкості, визначений за критеріями TG13, був незалежним предиктором частоти конверсії і збільшення тривалості лікування хворого у стаціонарі, що свідчить про його досить високу прогностичну значущість [74, 166].

Група А включає два основних критерія місцевих ознак запалення жовчного міхура: симптом Мерфі та наявність інфільтрату, біль в правому підребер'ї, напруження м'язів черевної стінки.

Група В включає системні ознаки запалення, такі як: лихоманка, дані загальноклінічного аналізу крові та підвищення рівня С-реактивного протеїну.

Група С включає візуалізацію змін у жовчному міхурі та навколишніх тканинах за даними УЗД органів черевної порожнини.

Критерії оцінки тяжкості стану пацієнтів з ГХ відповідно до TG13 [166,187,188].

Grade I – легкий ГХ:

– може бути визначений, як ГХ у практично здорового пацієнта з незначними ознаками запалення в жовчному міхурі.



Grade II – помірний ГХ:

– асоційований з будь-яким з наступних критеріїв:

1. Лейкоцитоз (кількість лейкоцитів понад  $18 \times 10^9$  в 1 л).
2. Наявність чутливого болісного утворення у правому верхньому квадранті живота (права підреброва ділянка).
3. Тривалість скарг понад 72 год.
4. Локальне запалення (жовчний перитоніт, гангренозний холецистит, емфізематозний холецистит, паравезикальний абсцес, печінковий абсцес, паравезикальний інфільтрат).

Grade III – тяжкий ГХ:

– асоційований з порушенням функції будь-якого з наступних органів чи систем:

1. Дисфункція серцево-судинної системи - гіпотензія, що потребує застосування допаміну в дозі 5 мг/кг за 1 хв і більше, або будь-якої дози норадреналіну.
2. Неврологічна дисфункція - порушення свідомості.
3. Респіраторна дисфункція –  $PaO_2/FiO_2 < 300$ .
4. Порушення функції нирок – олігурія, креатинін понад 2,0 мг/дл (понад 176,9 ммоль/л).
5. Порушення функції печінки – ПТ – МНВ  $> 1,5$ .
6. Порушення функції органів кровотворення (кількість тромбоцитів понад  $100 \times 10^9$  1 л).

При об'єктивному обстеженні пацієнтів особливу увагу звертали на наявність місцевих ознак запалення жовчного міхура. Так, симптом Мерфі відмічався практично у двох третин пацієнтів (68,3 %), симптом Ортнера – у 84,1 %, симптом Кера – у 69,5 %, жовчний міхур, що пальпувався виявлено у 63,4 %, позитивний симптом Щьоткіна-Блюмберга у правій підреберній ділянці визначався у 86,6 % випадків.

Для оцінки тяжкості стану важливе значення мало визначення тривалості скарг, особливо больового синдрому. Час, пройдений з моменту початку нападу до госпіталізації є важливим чинником, який впливає на

перебіг захворювання, ризик виникнення ускладнень та результати оперативного втручання. Ми проводили аналіз часового проміжку від початку больового синдрому до моменту звернення у лікувальний заклад і відповідно виділили три групи пацієнтів: госпіталізовані до 48 год., від 48 до 72 год. та після 72 год.

Дані проведеного аналізу, відображені на рис. 2.12 та рис. 2.13 свідчать, що практично половина пацієнтів звернулася за допомогою у лікувальний заклад в проміжок часу до 48 годин після виникнення абдомінального болю, а кожний шостий пацієнт після 72 годин від початку захворювання. Зазначимо, що всі пацієнти з катаральним холециститом звернулись за допомогою більш, ніж 72 години після початку нападу больового синдрому, що свідчить про відсутність чіткого прямого зв'язку між тривалістю скарг і ступенем виразності виникаючих морфологічних змін у жовчному міхурі.

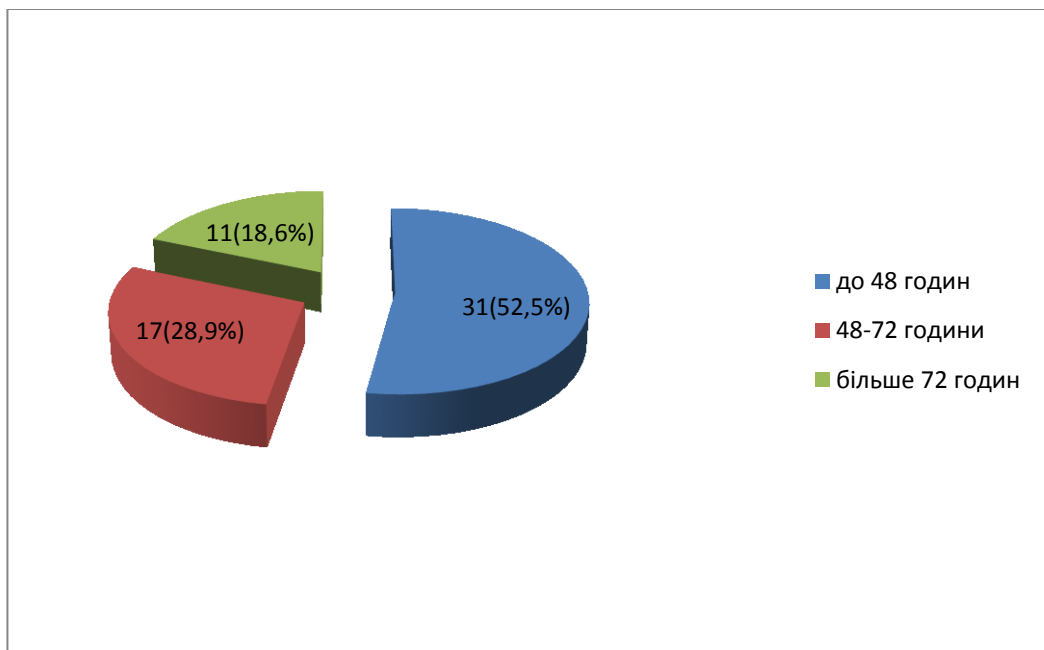


Рис. 2.12. Розподіл пацієнтів основної групи залежно від часу виникнення больового синдрому до моменту госпіталізації

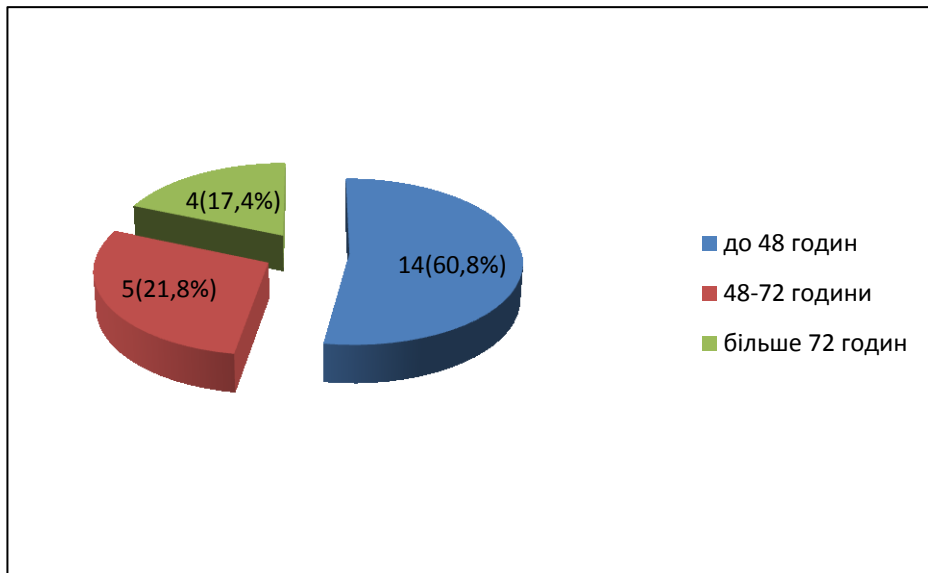


Рис. 2.13. Розподіл пацієнтів групи порівняння залежно від часу виникнення болювого синдрому до моменту госпіталізації

Питання, пов'язані з хірургічною тактикою при ГКХ продовжують бути дискутабельними, хоча на сьогодні доведено, що активна тактика призводить до достовірного зниження летальності та розвитку ускладнень при ГКХ [54]. Представлені в доступній літературі [54, 134] повідомлення демонструють, що при тривалій консервативній терапії на фоні короткочасного клінічного покращення стану пацієнта можливий розвиток гангренни жовчного міхура чи його перфорації. Відмічається [54, 134], що рання ЛХЕ показана при Grade I та Grade II, тобто першочерговим завданням є визначення стану тяжкості пацієнта.

Час, пройдений з початку болювого синдрому до операції відіграє важливу роль в перебігу захворювання та зумовлює результати хірургічного лікування. За досліджуваний період часу операційні втручання у пацієнтів із ГКХ і ХВГ було розподілено залежно від часу, від початку нападу болювого синдрому до моменту операційного втручання на декілька категорій.

Представлені на рис. 2.14 дані демонструють, що оперативні втручання, проведені у період до 72 год. з моменту захворювання, зустрічались в обох досліджуваних групах в більшості випадків, а саме

в групі порівняння у 60,8 % та в основній групах у 72,8 % випадків. Оперативні втручання, проведені в період з моменту захворювання більше 72 год., зустрічались в 39,2 % випадках у пацієнтів групи порівняння та у 27,1 % пацієнтів основної.

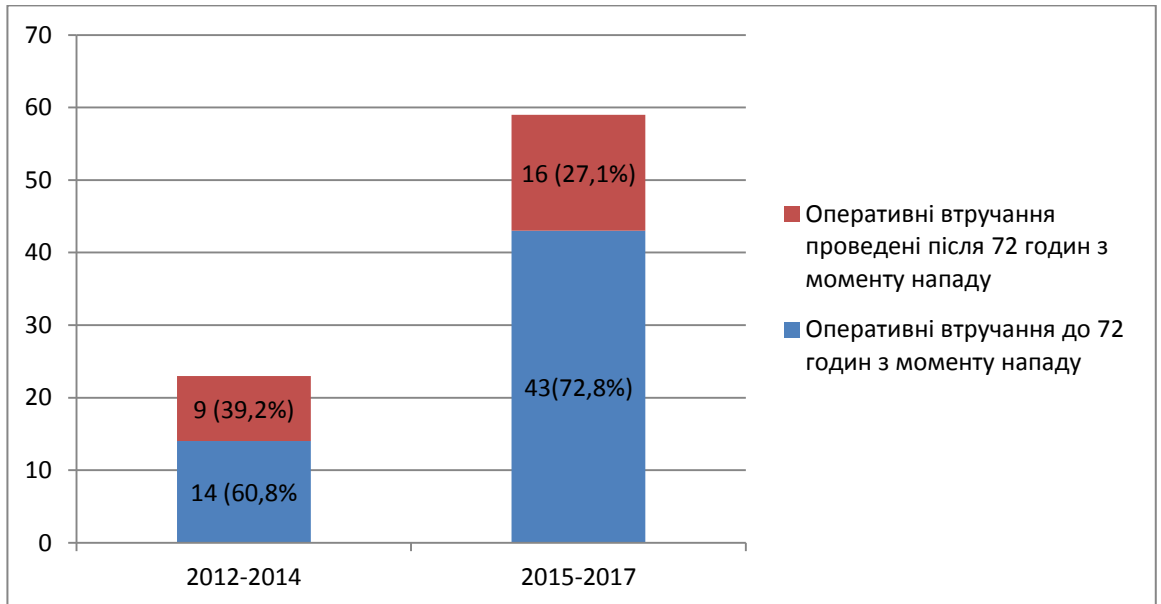


Рис. 2.14. Розподіл пацієнтів із гострим калькульозними холециститом і хронічними вірусними гепатитами залежно від початку нападу больового синдрому до оперативного втручання в основній та групі порівняння

Таким чином, в період до 72 год. було прооперовано 57 (69,5 %) пацієнтів, а у період пізніше 72 год. з початку нападу відповідно 25 (30,5 %). Слід зазначити, що співвідношення між цими оперативними втручаннями склало 2,3 рази на користь оперативних втручань, проведених в період до 72 год. від початку нападу. Необхідно зазначити, що ми не відмічали прямої залежності від тривалості нападу больового синдрому і ступенем виразності морфологічних змін в жовчному міхурі.

Залежно від часу, який пройшов від початку госпіталізації в клініку до моменту операції, всі пацієнти були розподілені на декілька категорій.

Так, отримані результати, відображені в табл. 2.7 демонструють, що 20 (24,4%) пацієнтам було виконано екстрене оперативне втручання. Вони були прооперовані у перші 2–3 год. після госпіталізації, в той час, як 93,9 %

було прооперовано протягом 24 год. після госпіталізації. Затримка оперативного втручання понад 24 год. після звернення в клініку була пов'язана не стільки з організацією лікувального процесу і консервативною терапією, скільки з необхідністю більш поглибленого обстеження пацієнтів.

Таблиця 2.7

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозними холециститом і хронічними вірусними гепатитами залежно від часу госпіталізації до операції**

Час операційного втручання з моменту госпіталізації	Кількість прооперованих пацієнтів <i>n</i> = 82
Перші 2–3 год, <i>n</i> (%)	20 (24,4 %)
Від 6 год. до 12 год., <i>n</i> (%)	16 (19,5 %)
Від 12 год. до 24 год., <i>n</i> (%)	41 (50,0 %)
Після 24 год., <i>n</i> (%)	5 (6,1 %)

Нами враховувалась частота перивезикальних ускладнень (інфільтратів, абсцесів, місцевого перитоніту). Виходячи з отриманих результатів, перивезикальний інфільтрат спостерігався у 6 (7,3 %) пацієнтів обох груп, а перивезикальних абсцес – у 3 (3,6 %).

### 2.3.3. Інструментальні методи дослідження

Всім пацієнтам виконували ЕКГ з наступною консультацією терапевта або кардіолога. В доопераційному періоді для підтвердження діагнозу ГКХ, а також діагностики супутніх захворювань черевної порожнини та заочервного простору виконували УЗД черевної порожнини та малого тазу. Чутливість методу становить 87–90 %, специфічність – 95–97 % [105]. Даний метод дослідження практично не має протипоказань, є відносно недорогим. Важливим є визначення стану печінкових протоків, жовчного міхура, його розмірів та форми, товщини стінок, наявності конкрементів, їх кількість та

локалізація. Обов'язково також оцінювали стан нирок, селезінки, підшлункової залози, заочеревинних лімфатичних вузлів та органів малого тазу. Ультразвукове дослідження дозволило нам диференціювати деструктивні форми від не деструктивних та візуалізувати запальні зміни в тканинах жовчного міхура. До основних ознак гострого холециститу в проведеному нами дослідженні ми відносили збільшені розміри жовчного міхура та товщину його стінок, нечіткість зображення або роздвоєння контуру жовчного міхура, наявність конкрементів в його просвіті. Збільшення розмірів жовчного міхура являється одним із основних та найбільш важливих ознак гострого холециститу. У обстежуваних нами пацієнтів збільшений жовчний міхур відмічався у 76 (92,7 %) випадках, що також підтверджує необхідність комплексної оцінки стану хворих для встановлення заключного діагнозу. У переважної більшості досліджуваних нами пацієнтів відмічалось потовщення стінки (більше, ніж 5 мм) та шаруватість, роздвоєність її контура, які встановлено відповідно у 82,9 % та 69,5 % випадків. Наявність симптома «подвійного контуру» нами розцінювалась, як ознака розповсюдження патологічного процесу за межі стінки жовчного міхура. Виявлення при ГХ ультразвукових ознак локального ураження перивезикальних тканин (абсцес, інфільтрат) свідчило про розвиток екстравезикальних ускладнень, які спостерігались у 10,9 % пацієнтів.

Ультразвукові ознаки хронічного гепатиту залежать від стадії захворювання. Нами враховувалось, що ехоінтенсивність печінки залежить не тільки від її стану, а також від ехоінтенсивності тканин, через які проходить ультразвукова хвиля. До основних ехографічних ознак хронічного гепатиту ми відносили збільшення печінки та її ехогенності. Печінка збільшується за рахунок, як правої, так і лівої долі. Проведене ультразвукове дослідження у пацієнтів із ГКХ показало, що контури печінки залишаються рівними та чіткими, збільшення ехогенності паренхіми було рівномірним та нерівномірним, з наявністю окремих ділянок у вигляді полів. Слід зазначити,

що ехоструктура паренхіми частіше виявлялась однорідною, проте залежно від стадії гепатиту відмічались невеликі ділянки збільшеної ехогенності розміром до 1 см. У пацієнтів із ХВГ неоднорідність ехоструктури у вигляді гіпоехогенних ділянок розцінювалась, як наслідок набряку паренхіми печінки. Оцінювали розміри селезінки, які у досліджуваних нами пацієнтів були в рамках нормальних показників.

Обстеження проводили з використанням апаратів lodgic 500 MD фірми GE і Aloka 1100 фірми Aloka (Japan). У діагностично складних ситуаціях за показаннями проводилась комп'ютерна томографія органів черевної порожнини на апараті "Somatom ART" компанії "Siemens" (Німеччина). Всім пацієнтам виконували фіброезофагогастроуденоскопію, під час якої вивчали стан слизової оболонки та вен стравоходу, шлунку, дванадцятипалого кишківника.

У діагностично складних ситуаціях за показаннями у 7 (8,5 %) пацієнтів проведена комп'ютерна томографія органів черевної порожнини.

#### **2.3.4. Лабораторні методи обстеження**

Загальноклінічне дослідження крові проводилося по уніфікованим методикам [52]. Вміст гемоглобіну визначали уніфікованим колориметричним методом. Нормальні показники гемоглобіну становлять для чоловіків – 130–160 г/л, жінок – 120–150 г/л. Підрахунок лейкоцитів проводили уніфікованим методом в рахувальній камері з перерахунком на 1 літр. Нормальні показника –  $4-9 \times 10^9$ /л. Рівень лейкоцитів є важливим показником наявності та інтенсивності запального процесу. Результати проведеного аналізу свідчать, що у 23 (28,1 %) пацієнтів із ГКХ в поєднанні з хронічним вірусним ураженням печінки показники лейкоцитів були в межах нормальних цифр, помірний лейкоцитоз ( $9-18 \times 10^9$ ) відмічався у 48 (58,5 %) обстежених пацієнтів та у 11 (13,4 %) лейкоцитоз перевищував  $18 \times 10^9$ . Зазначимо, що у 7 (41,2 %) пацієнтів з гангренозним холециститом та у 8 (13,3%) з флегмонозним холециститом рівень лейкоцитозу перевищував

$18 \times 10^9$ . Звертає на себе увагу, що у 1 (6,25 %) пацієнта з гангренозним холециститом лейкоцитоз не відмічався. Вище наведене свідчить про зниження реактивності у пацієнтів із ГКХ на фоні супутнього хронічного вірусного ураження печінки та підтверджує, що лейкоцитоз відноситься до неспецифічних показників активності запального процесу і залежить від багатьох чинників, в тому числі фізіологічного стану, віку та супутніх захворювань.

Таким чином, ми не відмічали прямої залежності між ступенем деструктивних змін в жовчному міхурі і рівнем лейкоцитозу і цей показник, окремо взятий, не повинен відігравати вирішальної ролі при виборі оперативної тактики.

Необхідно зазначити, що основними факторами, які впливають на перебіг та тяжкість запального та гнійно-деструктивного процесу є вираженість ЕІ, яка ускладнює перебіг основної хвороби та супутньої патології. Вважається [65], що в абдомінальній хірургії при гнійно - запальних процесах інтоксикація в більшій мірі обумовлена впливом токсинів бактерій та отруєнням продуктами розпаду тканин, тому показники синдрому ЕІ використовувалися нами, як один з додаткових критеріїв тяжкості стану пацієнтів та прогнозу захворювання [34,133].

Тому що лейкоцити виконують роль клітинного імунітету, їх співвідношення може об'єктивно характеризувати основні етапи розвитку ЕІ [30]. Показники лейкоцитарної формули є важливими додатковими методами в діагностиці гострих запальних та гнійно-деструктивних процесів. З метою діагностики вираженості активності запального процесу та реакції імунної відповіді ми здійснювали розрахунки ряду інтегральних лейкоцитарних індексів. За даними літератури [22, 30], лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) являється одним з провідних показників, який відображає кількісне збільшення нейтрофільних гранулоцитів по відношенню до інших клітин лейкоцитарної формули та об'єктивізує виразність інтоксикації, гостроту запального процесу та, як наслідок, недостатність імунного захисту.



ЛШ, запропонований Я. Я. Кальф-Каліфом ще у 1941 році, розраховували за модифікованою в 1982 році формулою В. К. Островського.

$$\text{ЛШ} = (\text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} + \text{Пл}) / (\text{Лі} + \text{Мо} + \text{Е}),$$

де Мі – мієлоцити; Пл – плазмоцити; Ю – юні; П – палочкоядерні; С – сегментоядерні; Мо – моноцити; Лі – лімфоцити; Е – еозінофіли.

За результатами розрахунків вважається, що підвищення рівня ЛШ до 3,0 ум.од. свідчить про сформований інфекційний процес, ЛШ в межах 4,0–9,0 ум.од. – про значний бактерійний (мікробний) компонент інтоксикаційного синдрому [30].

Індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів (ІСНЛ), який характеризує співвідношення неспецифічного та специфічного захисту, розраховували за наступною формулою: Н/Лі, де Н – нейтрофільні гранулоцити, Лі – лімфоцити.

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) (Андрейчин М. А. та співавт., 1998) є маркером реактивності організму при запальному процесі. Розрахунок проводили за формулою:

$$\text{ІЗЛК} = \text{Е} + \text{Б} + \text{С} + \text{П} + \text{Ю} + \text{Мі} / \text{Мо} + \text{Лі},$$

де Лі – лімфоцити; Мо – моноцити; Ю – юні; Мі – мієлоцити; П – палочкоядерні; С – сегментоядерні; Е – еозінофіли; Б – базофіли.

Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів (РВН) за Т. Ш. Хабіровим теж може достеменно характеризувати компенсованість організму у відповідь на ЕІ та прогнозувати його адаптаційні можливості. Розрахунок проводили за формулою:

$$\text{РВН} = (\text{Мі} + \text{Ю} + 1) \times \text{п} \times \text{с} / (\text{Лі} + \text{Бф} + \text{Мо}) \times \text{Е},$$

де Мі – мієлоцити; Ю – юні; П – палочкоядерні; С – сегментоядерні; Мо – моноцити; Лі – лімфоцити; Е – еозінофіли; Б – базофіли.

На компенсований стан ЕІ вказують показники РВН 15–25, субкомпенсований – 26–40, декомпенсований, коли показники більше 40.

Високочутливими індикаторами цитолізу гепатоцитів є ензимні тести. При захворюваннях печінки більш інформаційним є визначення АлАТ, так як це чисто цитоплазматичний фермент, який повністю знаходиться в гіалоплазмі гепатоцитів, в той час як до складу АсАТ входить ізофермент мітохондрій. Активність АсАТ та АлАТ у сироватці та плазмі крові визначали за допомогою кінетичного методу.

Білірубін і його фракції визначали за допомогою модифікованого методу Йєндрашика-Клегхорна [52]. Визначення загального білірубину ґрунтується на реакції діазотування білірубину діазосульфаниловою кислотою у присутності прискорювача реакції кофеїну-бензоату натрію.

На наявність та вираженість холестатичного синдрому вказують показники лужної фосфатази та гамаглутамілтранспептідази. Активність лужної фосфатази визначали оптимізованим кінетичним методом з АМП-буфером [52]. Гамаглутамілтранспептідаза у сироватці крові визначали кінетичним методом [72].

Пригнічення білково-синтетичної функції печінки при гепатиті, а також інтоксикація, пов'язана з запаленням в жовчному міхурі, сприяють розвитку гіпопротеїнемії. Визначення загального білка у сироватці крові проводили з використанням біуретового реагенту [72].

Нами проаналізовано декілька найбільш важливих показників біохімічного аналізу крові. Звертає на себе увагу незначне підвищення рівня печінкових трансаміназ, яке спостерігалось у 47 (57,3 %) пацієнтів, а саме рівень АлАТ становив  $47,1 \pm 8,6$  ммоль/(год./л), АсАТ  $28,6 \pm 5,9$  ммоль/(год./л) та не відмічалось залежності від морфологічних змін в жовчному міхурі, що свідчить про низьку інформаційність синдрому цитолізу для діагностики деструктивних змін. Середній рівень прямого білірубину в групі становив  $8,04 \pm 3,12$  мкмоль/л, а непрямого –  $15,9 \pm 4,41$  мкмоль/л. В той же час слід зазначити, що у 7 (41,2 %) пацієнтів з гангренозним холециститом, у яких лейкоцитоз крові перевищував  $18 \times 10^9$  відмічався достовірно вищий рівень прямого білірубину. Виявлення даного факту на передопераційному етапі

діагностики вказувало на розвиток деструктивних змін в стінці жовчного міхура та можливе формування перивезикального інфільтрату.

Рівень загального білка у груп досліджуваних пацієнтів був у межах нормальних показників.

Зважаючи на те, що печінка відіграє основну роль в нормальному функціонуванні системи гемостазу, для оцінки даної функції було вивчено стандартні або скринінгові показники коагулограми. Так, час згортання крові у пацієнтів із ГКХ і хронічним вірусним ураженням печінки знаходився в межах нормальних величин та становив  $103,5 \pm 12,3$  сек. Величини ПІ та МНВ використовуються з метою оцінки коагулопатії та тяжкості ушкодження паренхіми печінки [116]. У пацієнтів, що досліджувалися, ПІ становив  $89,2 \pm 2,9$  %, а показник МНВ відповідно  $1,2 \pm 0,7$ .

### **2.3.5. Морфологічний метод дослідження**

Для морфологічного дослідження змін у ділянці накладання кліпс, створених з різних матеріалів (металевих та полімерних) та навколишніх тканин, для порівняння їх морфологічного стану (в найближчій від кліпування час) були відібрані фрагменти видалених під час оперативного втручання жовчних міхурів із протоками від 59 пацієнтів, хворих ГКХ і ХВГ, а саме 17 з них кліповані металевими кліпсами та 42 полімерними кліпсами. Тканини у ділянці накладання кліпс та 0,3 см навколишніх тканин фіксували у достатній кількості 10 % нейтрального розчину формаліну. Перед стандартною процедурою виготовлення парафінових блоків кліпсу знімали. Виготовлені зрізи забарвлювали гематоксилином і еозином та за Ван Гізоном за стандартними методиками [78]. Для вивчення морфологічних змін застосовували світлову мікроскопію.

### **2.3.6. Імунохроматографічний аналіз (експрес тести)**

При дисертаційному дослідженні нами особлива увага приділялась діагностиці хронічних вірусних гепатитів В та С на передопераційному

періоді з використанням імунохроматографічного методу. Групу експрес тестів діагностики складають імунохроматографічні тести [131], які особливо важливі в умовах, коли необхідна невідкладна медична допомога. Це простий у виконанні, але чутливий та специфічний метод діагностики. Вірогідна чутливість швидких тестів дорівнює 99 %, відносна специфічність їх близька до 99 % [131]. Для виконання аналізу непотрібно, як зазначається [15, 131], професійних навичок та спеціального обладнання, результат отримується в середньому через 15 хв. Експрес тести відносяться до методів якісної діагностики вірусного гепатиту, при використанні яких досліджуваний зразок наносять на поверхню твердої фази-мембрани з попередньо нанесеним на ній реагентом, а результат аналізу має вигляд забарвленої смуги [131].

Імунохроматографічний аналіз представляє собою реакцію специфічної взаємодії антитіл та антигенів, внаслідок переходу індикаторного імуного компонента, який попередньо нанесений на мембрану тест касети. Барвник, який знаходиться в тест системі, мігрує від місця проявлення імуної реакції в контрольну смугу, так як там знаходяться імунні компоненти іншої специфічності [131].

Тест касета представлена пластиковою касетою з позначками місця для внесення зразка (S), місця прояву специфічного тесту (T), місця в якому розташовується контрольна смуга (C), назви маркера, для виявлення якого розроблений даний швидкий тест (рис. 2.15). Крім цього, в набір входить гепаринізована піпетка для внесення зразка [131].

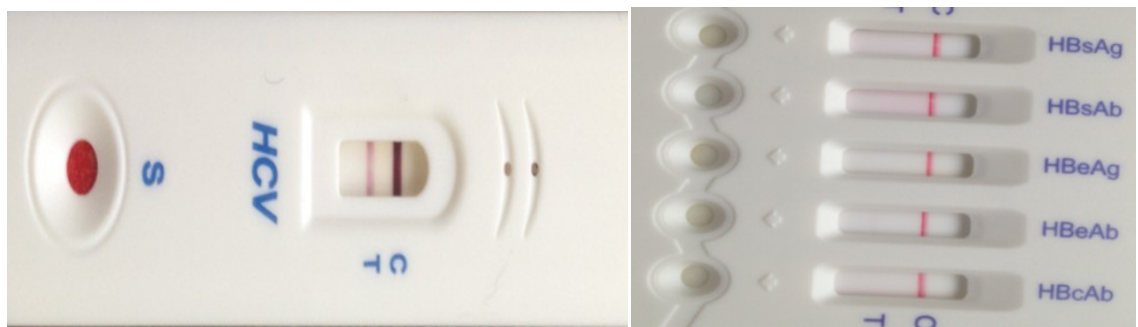


Рис. 2.15. Тест касети визначення антитіл та антигенів до хронічних вірусних гепатитів

При проведенні експрес діагностики вірусних гепатитів, як відзначається [131], потрібно виконувати певні умови, а саме звертати увагу на термін придатності тест касети і не використовувати після її закінчення. Перед проведенням дослідження пацієнта попереджають про небажаність прийняття їжі та води, не дозволяється використання косметики в місцях, в яких проводиться підготовка та дослідження матеріалу. Важливо пам'ятати, що досліджувані зразки можуть бути потенційно інфікованими, тому потрібно дотримуватись правил протиепідеміологічного режиму, зберігати тест касети потрібно в закритому пакеті до початку дослідження [131].

Для проведення експрес діагностики вірусів гепатитів використовують суцільну кров або сироватку, або плазму крові. При відборі суцільної крові з пальця необхідно провести гігієнічні процедури, а саме миття рук з милом або антисептиком, далі проколюють шкіру стерильним ланцетом, піпеткою, набирають дві краплі крові та вносять у зону *S* тест касети [131]. Суцільну кров заморожувати не можна [131].

### **2.3.7. Статистичні методи аналізу**

Однією з головних задач проведеного аналізу був доказ помилковості сформованої нами нульової гіпотези про відсутність впливу розробленої схеми лікування на стан пацієнтів. Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою *t*-тесту з визначенням ймовірності із застосуванням критерію Стьюдента. Для аналізу кількісних показників рахували такі характеристики, як середню арифметичну величину (*M*), середнє квадратичне відхилення, середню похибку середньої арифметичної, рівень похибки, достовірність різниць результатів дослідження (*p*) відносно показників різних груп. Результати вважались достовірними у тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював 0,05 [20]. Критичні значення критерію Стьюдента знаходили у таблицях *t* розподілення для малих вибірок при заданій достовірності. Непараметричний ранговий

критерій  $U$  Манна-Уїтні використовували для показників, що не відповідають нормальному розподіленню значень у випадку непов'язаних вибірок. Кореляцію оцінювали за допомогою коефіцієнту кореляції Спірмена. При цьому, якщо  $|r| < 0,3$  – кореляція слабка;  $0,3 < |r| < 0,7$  – кореляція середня;  $|r| > 0,7$  – кореляція сильна. Розраховували відносний ризик (RR), зниження відносного ризику (RRR), показник кількості пацієнтів, до яких потрібно застосувати запропоновану схему лікування для одержання одного випадку позитивного результату (NNT).

## РОЗДІЛ 3

### АНАЛІЗ ДООПЕРАЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ ТА ПЕРЕБІГУ РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ І ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ

#### 3.1. Виявлення факторів ризику вірусного ураження печінки у пацієнтів із ГКХ шляхом опитування

При госпіталізації на основі опитування, детального вивчення скарг та анамнезу всіх пацієнтів із ГКХ, прооперованих за період 2012–2017 рр., був проведений аналіз історій хвороб на наявність можливих факторів ризику вірусного ураження печінки в минулому шляхом опитування.

Серед усіх пацієнтів, пролікованих за дослідний період 2012–2017 рр., з факторами ризику вірусного ураження печінки було 1310 (71,5%) пацієнтів та 522 (28,5 %) без наявних факторів ризику інфікованості хронічними вірусними гепатитами В та С (рис. 3.1).

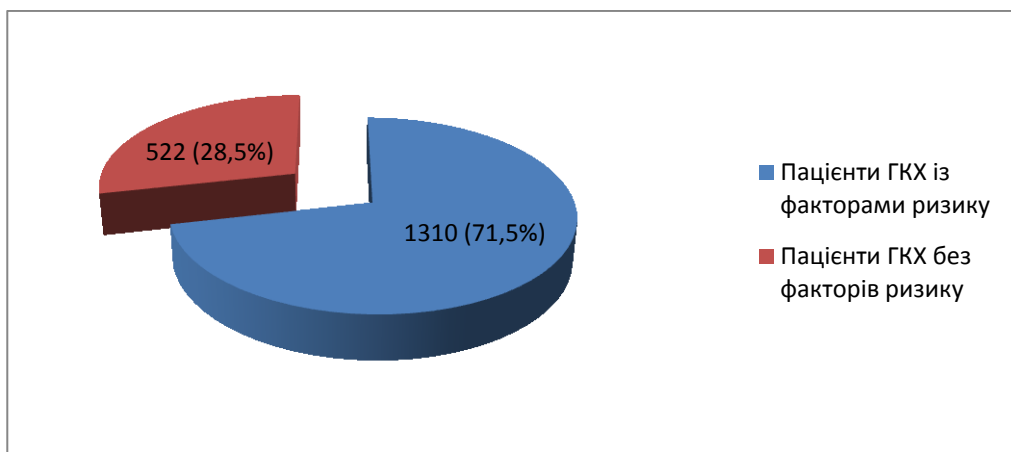


Рис. 3.1. Розподіл пацієнтів із гострим калькульозним холециститом залежно від наявності факторів ризику вірусного ураження печінки в минулому за період з 2012–2017 рр.

У період 2012–2014 рр. на передопераційному етапі проводилось тільки опитування з метою виявлення потенційних факторів ризику

інфікування та наявності ХВГ, діагностованих у минулому. За даний період часу фактори ризику при опитуванні виявлені у 753 (74,6 %) пацієнтів, серед яких ХВГ у минулому діагностовано у 19 (2,5 %) випадках. У 257 (25,4 %) пацієнтів із ГКХ не відмічались наявні фактори ризику можливого інфікування, в той же час у 4 (1,6 %) випадках в минулому був встановлений ХВГ.

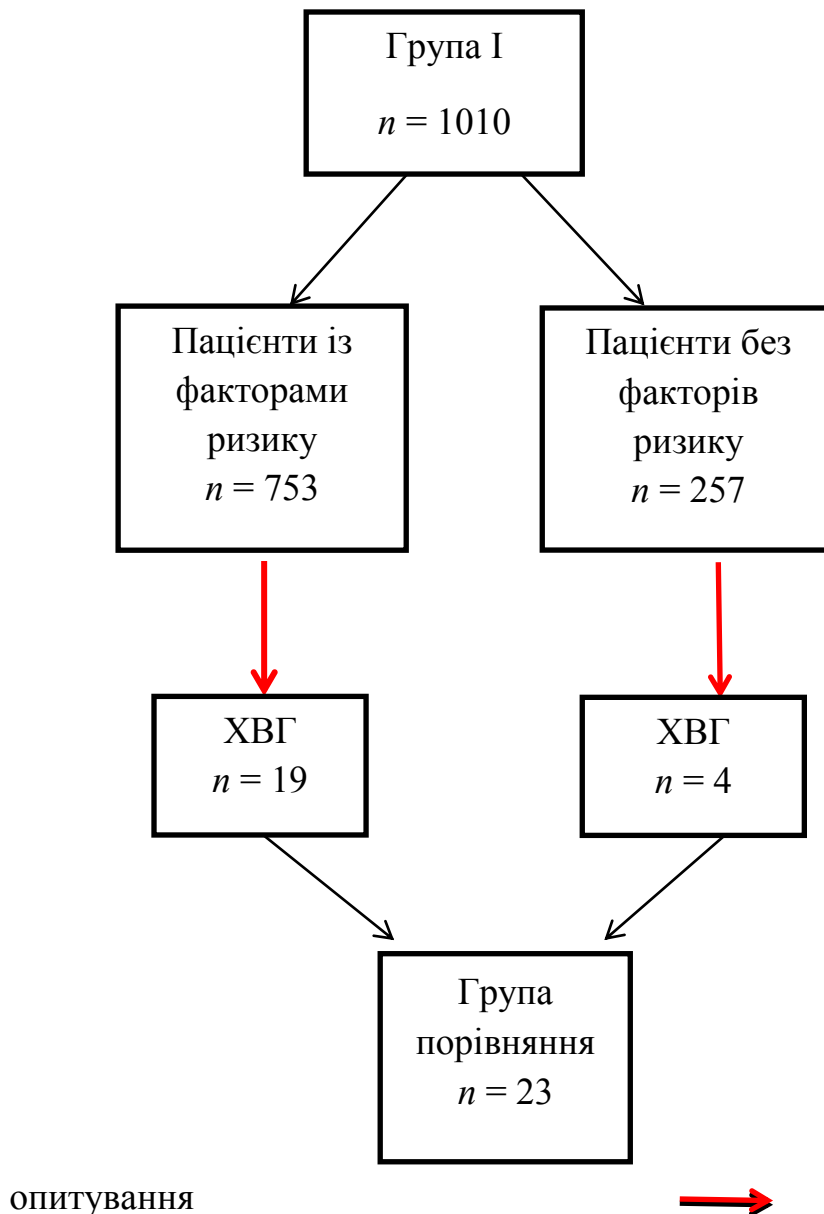


Рис. 3.2. Схема формування групи порівняння

Таким чином, із 1010 пацієнтів із ГКХ, прооперованих з 2012–2014 рр., 23 (2,3 %) були з підтвердженим в минулому ХВГ і становили групу порівняння (рис. 3.2). Проведений аналіз показав, що ХВГ В відмічався у 11 (1,1%) пацієнтів, а ХВГ С – у 12 (1,2 %).



Із наведених в табл. 3.1 даних видно, що у 2012 р. проліковано відповідно 2 (0,2 %) та 5 (0,5 %) пацієнтів із ГКХ в поєднанні з ХВГ В та з ХВГ С, а в 2013–2014 роках відповідно - 4 (0,4 %) та 5 (0,5 %) пацієнтів із ХВГ В та 2 (0,5 %) і 5 (0,5 %) пацієнтів з ХВГ С.

*Таблиця 3.1*

**Розподіл пацієнтів групи порівняння за частотою встановлення хронічних вірусних гепатитів В та С по роках**

	2012 р.	2013 р.	2014 р.
ХВГВ, <i>n</i> (%)	2 (0,2 %)	4 (0,4 %)	5 (0,5 %)
ХВГС, <i>n</i> (%)	5 (0,5 %)	2 (0,5 %)	5 (0,5 %)
Всього, <i>n</i> (%)	7 (0,7%)	6 (0,6 %)	10 (1,0 %)

Фактори ризику ХВГ за період часу 2015–2017 рр. виявлено у 557 (67,7 %) пацієнтів, серед яких у 14 (2,5 %) було в минулому діагностовано ХВГ. Не відмічали наявності факторів ризику можливого інфікування 265 (32,3 %) пацієнтів, в той же час у 3 (1,1 %) випадках в минулому був підтверджений ХВГ.

Таким чином, протягом 2015–2017 рр. шляхом опитування хронічне вірусне ураження печінки виявлено у 17 пацієнтів, що становило 2,1 % в структурі прооперованих за даний період часу пацієнтів із ГКХ.

Серед прооперованих з 2012–2017 рр. з факторами ризику чоловіків було 436 (33,3 %), а жінок 874 (66,7 %).

Проведений аналіз факторів ризику свідчить, що хірургічні та косметологічні маніпуляції є факторами ризику, що найбільш часто зустрічаються у чоловіків, а саме у 306 (70,2 %) випадках. За даними опитування також виявлено, що одне або кілька вживань ін'єкційних наркотиків та переливання крові спостерігались відповідно у 31 (7,1 %) та 56 (12,8 %) чоловіків, а статеві контакти з інфікованим вірусним гепатитом

відмічали 43 (9,8 %). Хірургічні та косметологічні маніпуляції у жінок були також найбільш важливими факторами ризику хронічного вірусного ураження печінки та зустрічались у більшості пацієток жіночої статі, а саме у 733 (83,9 %). Необхідно зазначити, що переливання крові, як можливий чинник вірусного ураження печінки, у 1,7 рази частіше зустрічалось у жінок в порівнянні з чоловіками і відмічалось у 95 (10,9 %) випадках, в той же час статеві контакти з інфікованими та використання ін'єкційних наркотиків зареєстровано відповідно у 28 (3,2 %) та 17 (1,9 %) пацієток жіночої статі.

Таким чином, проведення опитування при госпіталізації, яке включало виявлення можливих факторів інфікування вірусними гепатитами в минулому, дозволило провести «анамнестичний» скринінг у пацієнтів із ГКХ з виявленням коморбідних станів, які суттєво впливають на вибір тактики хірургічного втручання, перебіг інтра- та післяопераційного періоду. Проте, відсутність факторів ризику можливого інфікування у минулому повністю не дає підстав бути впевненим в тому, що людина не має хронічного вірусного ураження печінки, так само, як і зворотнє.

Так, фактори ризику ймовірного вірусного ураження печінки в минулому, завдяки включенню опитування в діагностичну схему, були виявлені у 1310 (71,5 %) пацієнтів із ГКХ при анамнестичному опитуванні.

### **3.2. Аналіз значення експрес тестів у виявленні прихованих хронічних вірусних гепатитів у пацієнтів із гострим калькульозний холециститом при включенні їх до діагностичної схеми**

У період 2015–2017 рр. в діагностичну схему на передопераційному етапі з метою діагностики прихованого вірусного ураження печінки поряд з опитуванням було впроваджено експрес тести визначення антигенів та антитіл до ХВГ, що дозволило додатково діагностувати на передопераційному етапі ХВГ у 42 (5,1 %) пацієнтів, а саме у 32 (5,7 %) пацієнтів з факторами ризику інфікованості та у 10 (3,8 %) пацієнтів без фактори ризику.

Таким чином, протягом періоду 2015–2017 рр. з 822 прооперованих пацієнтів із ГКХ хронічне вірусне ураження печінки виявлено у 59 (7,2 %) пацієнтів, які увійшли до основної досліджуваної групи (рис. 3.3).

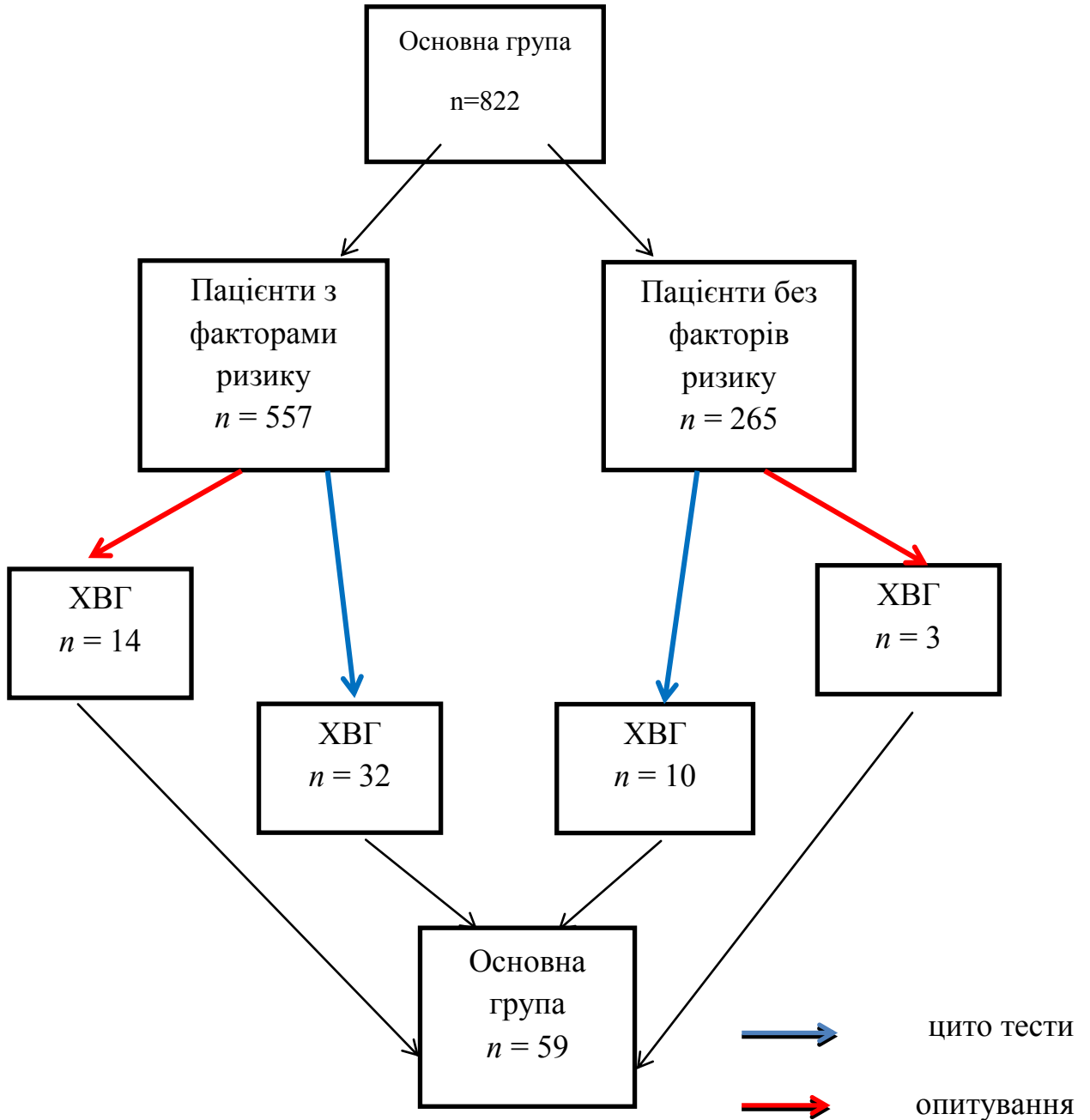


Рис. 3.3. Схема формування основної групи

Завдяки опитуванню та впровадженню експрес тестів у 2015–2017 рр. діагностовано ХВГ В у 26 (44,1 %) пацієнтів, а ХВГ С відповідно у 33 (55,9 %) пацієнтів (рис. 3.4). Необхідно зазначити, що серед усіх інфікованих за даний період часу, виявлених на передопераційному періоді,

переважали пацієнти з вірусним гепатитом С, яких діагностовано було за цей період у 1,2 рази більше, ніж хворих із вірусним гепатитом В.

Представлені в табл. 3.2 дані демонструють, що у 2017 році виявлено однакову кількість пацієнтів із ХВГ В і ХВГ С, а саме по 12 (1,4 %) пацієнтів. У 2016 році з ХВГ С діагностовано в 2,8 рази більше, ніж з ХВГ В. У 2015 році виявлено ХВГ В та з ХВГ С відповідно 7 (0,8 %) та 9 (1,1 %).

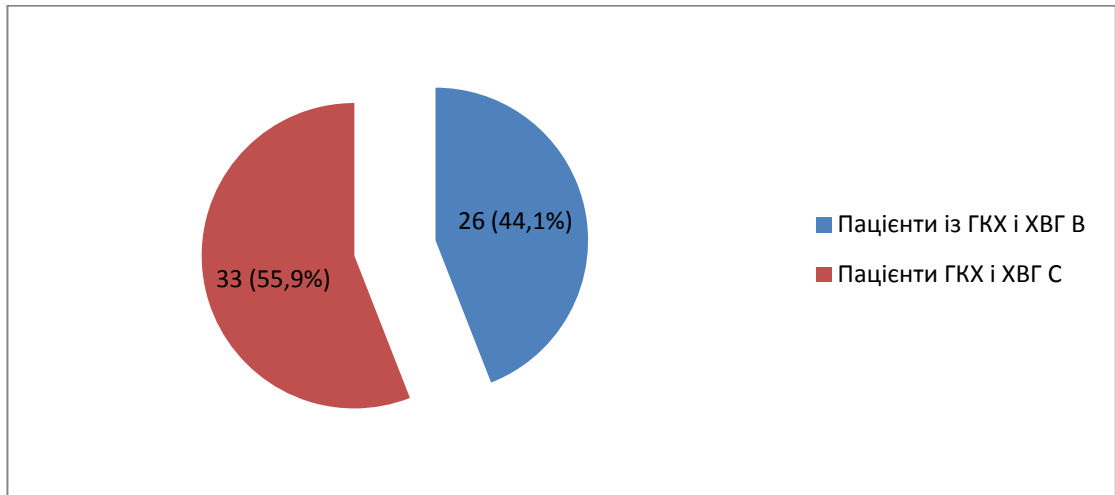


Рис. 3.4. Розподіл пацієнтів основної групи за частотою виявлення хронічних вірусних гепатитів В та ХВГ С

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів основної групи за частотою виявлення хронічних вірусних гепатитів В та ХВГ С по роках

	2015 р.	2016 р.	2017 р.
ХВГ В, <i>n</i> (%)	7 (0,8 %)	5 (0,6 %)	12 (1,4 %)
ХВГС, <i>n</i> (%)	9 (1,1 %)	14 (1,7 %)	12 (1,4 %)
Всього	18 (2,2 %)	15 (1,8 %)	26 (3,2 %)

Аналіз отриманих результатів дає можливість констатувати, що завдяки вдосконаленій схемі передопераційного обстеження пацієнтів із ГКХ шляхом доповнення діагностичної схеми експрес діагностикою ХВГ

виявлення хронічного вірусного ураження печінки на передопераційному періоді збільшилась з 2,3 % до 7,2 %, що дозволило виявити коморбідний стан в найкоротші терміни на передопераційному періоді, обрати оптимальну лікувальну тактику, провести адекватну передопераційну підготовку та терапію в ранньому післяопераційному періоді, визначити способи та строки оперативного втручання з мінімальним анестезіологічним та хірургічним ризиком. Необхідно зазначити, що частота інфікування ХВГ у пацієнтів із ГКХ становить у середньому 7,2 %, при цьому тільки 48,8 % пацієнтів із ХВГ мають підтверджений діагноз в минулому.

### **3.3. Аналіз ступеню виразності ендогенної інтоксикації у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Незважаючи на те, що ЛХЕ є одним із найменш травматичних методів хірургічного втручання при ГКХ, проблема «хірургічної агресії» залишається актуальною. Мембранодеструктивні процеси, які є маркером «хірургічної агресії», особливо у пацієнтів із ГКХ та хронічним вірусним ураженням печінки, внаслідок анатомічних особливостей жовчних шляхів, жовчного міхура та печінки сприяють посиленню інтоксикації, погіршенню функціонального стану печінки в ранньому післяопераційному періоді, обтяжують його перебіг та прогноз. Результати оперативного лікування в значній мірі залежать від своєчасного усунення факторів, обтяжуючих перебіг захворювання. Розвитку ускладнень в післяопераційному періоді в значній мірі сприяє прихована токсемія, яка в свою чергу зумовлює прогресування порушень функції печінки та виникненню «порочного кола».

Було проведено аналіз ряду інтегральних лейкоцитарних індексів ЕІ у 27 пацієнтів із ГКХ і ХВГ. З метою порівняння було створену групу

практично здорових осіб чисельністю 15 пацієнтів, яким проведені планові оперативні втручання без ускладнень.

Таблиця 3.3

**Показники інтегральних лейкоцитарних індексів у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами на етапі передопераційного обстеження,  $M \pm m$**

Показники	Досліджувані пацієнти із ГКХ і ХВГ, $n = 27$	Група практично здорових осіб, $n = 15$	$p$
ЛП, ум.од.	$3,85 \pm 0,53$	$1,34 \pm 0,22$	$<0,001$
ІЗЛК, ум.од.	$4,21 \pm 0,58$	$1,56 \pm 0,36$	$<0,001$
ІСНЛ, ум.од.	$5,22 \pm 0,95$	$1,95 \pm 0,61$	$<0,001$
РВН, ум.од.	$24,50 \pm 2,81$	$1,11 \pm 0,84$	$<0,01$

Отримані результати, які відображені в табл. 3.3 показали, що у всіх досліджуваних пацієнтів із ГКХ і хронічним вірусним ураженням печінки на передопераційному етапі відмічались статистично значимі однонаправлені зміни всіх досліджуваних показників. Так, був наявним достовірно підвищений рівень ЛП в порівнянні з групою здорових, а саме середній показник по групі становив  $3,85 \pm 0,53$  ум.од. ( $p < 0,001$ ), що вказує на значну вираженість інтоксикаційного синдрому. Значне підвищення рівня ІЗЛК в групі пацієнтів із ГКХ і ХВГ в порівнянні з категорією здорових осіб, а саме збільшення в 2,69 рази ( $p < 0,001$ ), свідчить про значну активність запального процесу та порушення імунної реактивності у пацієнтів з гострою хірургічною проблемою на фоні хронічного вірусного ураження печінки. Підтвердженням зниженої імунної реактивності є підвищення показника

ІСНЛ у пацієнтів із ГКХ і ХВГ у 2,67 рази по відношенню до групи здорових ( $p < 0,001$ ). Показник РВН у пацієнтів, що досліджувались, становив  $24,50 \pm 2,81$  ум.од. ( $p < 0,01$ ), що свідчить їх субкомпенсований стан.

Визначення інтегральних лейкоцитарних індексів на передопераційному етапі є доступним, простим та інформативним додатковим методом експрес діагностики, який в короткий термін доповнює інформацію про гостроту запального процесу, важкість стану та дезадаптацію імунної відповіді пацієнтів, що дозволяє своєчасно констатувати виразність гостроти запального процесу та, безумовно, диктує необхідність відповідної передопераційної підготовки саме для зниження гостроти ендогенної токсемії та розриву «порочного кола» з метою попередження виникнення ускладнень під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді.

#### **3.4. Обґрунтування передопераційної підготовки у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Наявність коморбідних захворювань, а саме хронічного вірусного ураження печінки, у пацієнтів із ГКХ сприяє більш важкому перебігу захворювання. Так, порушення в системі гемокоагуляції обумовлюють підвищений ризик інтра- та післяопераційних кровотеч та існує загроза підвищення операційно-анестезіологічного ризику внаслідок виникнення та прогресування печінкової недостатності у післяопераційному періоді, профілактика яких повинна починатися на передопераційному етапі після виявлення супутнього ураження печінки.

У період передопераційної підготовки показано застосування антибактеріальних, знеболюючих та протизапальних засобів з урахуванням їх

гепатотоксичності, відмова від застосування стимуляторів ГАМК рецепторів та інших препаратів з негативним впливом на печінку в рамках анестезіологічної допомоги, профілактика гіпоксії, гіповолемії, гіпотензії, метаболічних (гіпоглікемії, ацидозу) та електролітних порушень, при необхідності застосовуються препарати з гемодинамічним ефектом (нітрати,  $\beta$ -блокатори).

Всім пацієнтам проводилась базисна передопераційна підготовка, яка включала антибактеріальні препарати широкого спектру дії, знеболюючі засоби, а також інфузійна терапія 5 % розчином глюкози з інсуліном, колоїдні розчини в об'ємі від 500 до 1000 мл з метою підтримання погодинного діурезу більше 0,5 мл/(кг×год), центрального венозного тиску на рівні 8–12 мм рт.ст. та сатурації венозної крові понад 70 %. Зважаючи на те, що у 10,9 % хворих були виявлені порушення в системі гемостазу з тенденцією до гіпокоагуляції, то це потребувало введення на передопераційному етапі препарату вітаміну К.

З метою активізації детоксикуючої функції печінки, відновлення активності мікросомальних ферментів гепатоцитів та позитивним впливом на їх структуру в комплекс терапевтичних заходів на передопераційному та ранньому післяопераційному етапі було застосовано введення аргініну глутамату. Застосовували введення аргініну глутамату внутрішньовенно краплинно в дозі 2000 мг на добу на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду одноразово на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду. Для оцінки ефективності лікування залежно від проведеної терапії 27 пацієнтів із ГКХ і ХВГ були розподілені на 2 групи. Підгрупа II А, яку становили 13 пацієнтів, отримували базисну передопераційну підготовку, в той час як 14 пацієнтів підгрупи II Б отримували аналогічне лікування та додатково розчин аргініну глутамат за запропонованою схемою.



Для встановлення наявності та оцінки сили кореляційного зв'язку між інтегральними лейкоцитарними індексами інтоксикації та додатковим застосуванням аргініну глутамату за схемою, що запропонована у пацієнтів із ГКХ і ХВГ, застосовували визначення рангового коефіцієнту кореляції Спірмена у пацієнтів підгрупи II Б на передопераційному етапі та на третю добу післяопераційного періоду.

Представлені в табл. 3.4 дані показують, що оскільки  $t_{\text{емп.}} > t_{\text{крит}}$  для ЛШ (3,01 > 2,18), ІСНЛ (2,74 > 2,18), ІЗЛК (2,83 > 2,18), РВН (2,70 > 2,18), нульова гіпотеза про відсутність кореляційного зв'язку відхиляється на рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ . У зв'язку з тим, що  $r_s > T_{\text{крит}}$  для ЛШ (0,65 > 0,47), ІСНЛ (0,62 > 0,49), ІЗЛК (0,63 > 0,48), РВН (0,61 > 0,50) можна констатувати, що коефіцієнт рангової кореляції є статистично значущим на рівні  $p < 0,05$  та існує наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між призначенням аргініну глутамату та вивчаємими інтегральними лейкоцитарними індексами ЕІ.

Таблиця 3.4

**Кореляційний зв'язок між показниками інтегральних лейкоцитарних індексів ендогенної інтоксикації та аргініном глутаматом у пацієнтів із гострим калькульозними холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Передопераційний період	3-я доба післяопераційного періоду																			
	ЛП					ІСНЛ					ІЗЛК					РВН				
Показники	$r_s$	$T_{кр}$	$t_{емп}$	$t_{кр}$	$P$	$r_s$	$T_{кр}$	$t_{емп}$	$t_{кр}$	$P$	$r_s$	$T_{кр}$	$t_{емп}$	$t_{кр}$	$P$	$r_s$	$T_{кр}$	$t_{емп}$	$t_{кр}$	$P$
ЛП	0,65	0,47	3,01	2,18	<0,05															
ІСНЛ						0,62	0,49	2,74	2,18	<0,05										
ІЗЛК											0,63	0,48	2,83	2,18	<0,05					
РВН																0,61	0,50	2,70	2,18	<0,05

**Примітки:**

1.  $r_s$  – коефіцієнт рангової кореляції Спірмена
2.  $T_{кр}$  – розрахункове критичне значення при рівні значущості <0,05
3.  $t_{кр}$  – критичне значення розподілу  $t$ -Ст'юдента при числі ступенів свободи  $n-2$  при рівні значущості 0,05
4.  $t_{емп}$  –  $t$  розрахункове

Таблиця 3.5

**Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами перед та після операційного втручання,  $M \pm m$**

Групи пацієнтів	До операційного втручання, ум.од.	Після операційного втручання, ум.од.	
		1 доба	3 доба
Підгрупа II Б, $n = 14$	$3,84 \pm 0,53$	$3,04 \pm 0,32$	<b>**<math>1,93 \pm 0,28</math>*</b>
Підгрупа II А, $n = 13$	$3,85 \pm 0,55$	$3,55 \pm 0,37$	$2,94 \pm 0,22$

**Примітки:** 1. Достовірність різниці  $p < 0,01$  між показниками передопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду підгрупи II Б позначена. \*

2. Достовірність різниці  $p < 0,001$  між показниками підгрупи II Б та підгрупи II А на 3-ю добу післяопераційного періоду позначена. \*\*

Таблиця 3.6

**Динаміка індексу зсуву лейкоцитів крові у пацієнтів гострим калькульозним холециститом з хронічними вірусними гепатитами перед та після операційного втручання,  $M \pm m$**

Групи пацієнтів	До операційного втручання, ум. од.	Після операційного втручання, ум.од.	
		1 доба	3 доба
Підгрупа II Б, $n = 14$	$4,07 \pm 0,61$	$3,34 \pm 0,33$	<b>*<math>2,11 \pm 0,22</math>**</b>
Підгрупа II А, $n = 13$	$4,11 \pm 0,55$	$3,96 \pm 0,40$	$3,16 \pm 0,29$

**Примітки:** 1. Достовірність різниці  $p < 0,05$  між показниками доопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду підгрупи II Б позначена. \*

2. Достовірність різниці  $p < 0,001$  між показниками підгрупи II Б та підгрупи II А на 3-ю добу післяопераційного періоду позначена. \*\*

Таблиця 3.7

**Динаміка індексу співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами до та після операційного втручання,  $M \pm m$**

Групи пацієнтів	До операційного втручання, ум.од.	Після операційного втручання, ум.од.	
		1 доба	3 доба
Підгрупа II Б, $n = 14$	5,13±0,98	4,09±0,49	*2,50±0,55**
Підгрупа II А, $n = 13$	5,21±0,86	4,98±0,87	3,9±0,42

**Примітки:** 1. Достовірність різниці  $p < 0,05$  між показниками доопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду підгрупи II Б позначена. \*

2. Достовірність різниці  $p < 0,01$  між показниками підгрупи II Б та підгрупи II А на 3-ю добу післяопераційного періоду позначена. \*\*

Таблиця 3.8

**Динаміка реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами до та після операційного втручання,  $M \pm m$**

Групи пацієнтів	До операційного втручання, ум.од.	Після операційного втручання, ум.од.	
		1 доба	3 доба
Підгрупа II Б, $n = 14$	22,6±2,4	17,56±3,65	*6,83±3,32**
Підгрупа II А, $n = 13$	26,4±3,1	20,2±3,48	18,1±2,87

**Примітки:** 1. Достовірність різниці  $p < 0,001$  між показниками доопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду підгрупи II Б позначена. \*

2. Достовірність різниці  $p < 0,05$  між показниками підгрупи II Б та підгрупи II А на 3-ю добу післяопераційного періоду позначена. \*\*

Наше дослідження, як видно із представлених табличних даних, показало, що показники всіх вивчаємих інтегральних лейкоцитарних індексів значно покращились на третю добу після операційного втручання саме у пацієнтів, які отримували додатково аргініну глутамат на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду. Так, ЛШ на передопераційному та в першу добу післяопераційного періоду був підвищений у пацієнтів обох груп, а саме в підгрупі II Б та підгрупі II А групах відповідно становив  $3,84 \pm 0,53$  ум.од. та  $3,85 \pm 0,55$  ум.од., що свідчить про наявність вираженої ендогенної токсемії. На 3-ю добу післяопераційного періоду відмічався статистично достовірно нижчий рівень ЛШ, як в порівнянні з доопераційним періодом, так і групою порівняння, а саме відповідно -  $3,84 \pm 0,53$  ум.од. та  $1,93 \pm 0,28$  ум.од. ( $p < 0,01$ ),  $1,93 \pm 0,28$  ум.од. та  $2,94 \pm 0,22$  ум.од. ( $p < 0,001$ ). На фоні введення аргіну глутамату відмічалось статистично достовірне зниження показника ІЗЛК, як на 3-ю добу післяопераційного періоду в порівнянні з групою порівняння ( $p < 0,01$ ), так і з доопераційним етапом лікування, а саме зменшення з  $4,07 \pm 0,61$  ум.од. до  $2,11 \pm 0,22$  ум.од. ( $p < 0,05$ ). Аналогічна динаміка відмічалась і по відношенню до індексу співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові та індексу реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів.

Щоб остаточно переконатися в ефективності запропонованої схеми лікування провели статистичний порівняльний аналіз результатів інтегральних лейкоцитарних індексів ЕІ підгрупи II Б та підгрупи II А груп на третю добу післяопераційного періоду за допомогою непараметричного  $U$  критерія Манна-Уїтні. Оскільки для всіх вивчаємих показників ЕІ на рівні статистичної значущості  $p < 0,01$   $U_{\text{емп}} < U_{\text{крит}}$ , а саме,  $U_{\text{емп}}$  ЛШ =  $4,0 < 43$ ,  $U_{\text{емп}}$  ІСНЛ =  $13,0 < 43$ ,  $U_{\text{емп}}$  ІЗЛК =  $11,5 < 43$ ,  $U_{\text{емп}}$  РВН =  $33 < 43$ , це дає нам підстави відхилити нульову гіпотезу про відсутність впливу запропонованої схеми лікування та на рівні статистичної значущості  $p < 0,01$  зробити висновок про достовірний позитивний вплив зазначеної схеми на перебіг післяопераційного періоду.

Узагальнення отриманих результатів про достовірні позитивні зсуви всіх вивчаємих показників ЕІ при додатковому призначенні аргініну глютамату можуть свідчити про наявність у аргініну глютамату додаткових плейотропних фармакологічних ефектів і його призначення у пацієнтів із ГКХ і ХВГ є патогенетично обґрунтованим.

Таким чином, додавання аргініну глютамату на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду є ефективним додатковим методом зниження активності запального процесу, покращення імунного статусу (зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації на 49,7 % (RR = 0,37; RRR = 0,63; NNT = 4,14; ДІ 95 % 1,79–2,07), зниження індексу зсуву лейкоцитів крові на 48,2 % (RR = 0,46; RRR = 0,54; NNT = 4,04; ДІ 95 % 1,99–2,23), зниження індексу співвідношення нейтрофільних грануцитів та лімфоцитів крові на 51,3 % (RR = 0,56; RRR = 0,44; NNT = 5,87; ДІ 95 % 2,21–2,79), реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів на 69,7 % (RR = 0,56; RRR = 0,44; NNT = 5,87; ДІ 95 % 5,09–8,57).

### **3.5. Аналіз перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Аналіз отриманих даних показав, що діагностика супутнього ХВГ при ГКХ на передопераційному періоді сприяє цілеспрямованій передопераційній підготовці пацієнтів, яка є важливим та відповідальним етапом, спрямованим на зниження гостроти ендогенної інтоксикації, покращення функціонального стану печінки, підвищення імунної реактивності організму. З метою обґрунтування клінічної ефективності проведеного лікування на передопераційному етапі, було проаналізовано деякі важливі клінічні показники.

У всіх пацієнтів після ЛХЕ проводилось дренування черевної порожнини. Враховуючи, що тривалість дренування є важливою складовою

успішного перебігу оперативного втручання, вважаємо, що необґрунтовано тривале знаходження дренажів в черевній порожнині є потенційним джерелом інфікування, яке обмежує післяопераційну активність пацієнтів, знижує якість їх життя. Тому, безумовно, важливими критеріями порівняння груп дослідження була тривалість дренивання підпечінкових просторів, наявність та кількість серозного виділення, що в свою чергу впливає на тривалість знаходження дренажів в черевній порожнині.

Представлені в табл. 3.9 дані свідчать, що на тлі застосування аргініну глютамату відмічався достовірно ( $p < 0,01$ ) менший об'єм відділяемого з черевної порожнини починаючи з першої доби післяопераційного періоду в порівнянні з підгрупою II А.

Таблиця 3.9

**Об'єм відділяемого з черевної порожнини після лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами,  $M \pm m$**

	Тривалість післяопераційного періоду		
	1 доба, мл.	2 доба, мл.	3 доба, мл.
Підгрупа II Б, $n = 14$	46,1±7,6°	*15,9±2,8	**6,3±1,5∞
Підгрупа II А, $n = 13$	61,9±5,9	36,7±6,0	14,1±2,6

**Примітка:** 1. Достовірність різниці  $p < 0,01$  між показниками першої доби та другої доби підгрупи II Б позначена.\*

2. Достовірність різниці  $p < 0,05$  між показниками першої доби підгрупи II Б та підгрупи II А позначена.

3. Достовірність різниці  $p < 0,001$  між показниками першої та третьої доби підгрупи II Б позначена. \*\*

4. Достовірність різниці  $p < 0,001$  між показниками третьої доби підгрупи II Б та підгрупи II А позначена ∞.

Дана тенденція зберігалась через дві та три доби після операційного втручання. Так, через три доби об'єм відділяемого з черевної порожнини по

дренажах у пацієнтів підгрупи II Б становив  $6,3 \pm 1,5$  мл, а в підгрупі II А –  $14,1 \pm 2,6$  мл ( $p < 0,001$ ).

Із представлених в табл. 3.10 даних необхідно відмітити, що у більшості пацієнтів підгрупи II Б, а саме у 71,4 %, дренажі було видалено через одну добу після операції, в той час, як в підгрупі II А у 38,4 % пацієнтів.

Таблиця 3.10

**Терміни видалення дренажів із черевної порожнини після лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

	Тривалість післяопераційного періоду		
	1 доба, <i>n</i> (%)	2 доба, <i>n</i> (%)	3 доба, <i>n</i> (%)
Підгрупа II Б <i>n</i> = 14	10 (71,4 %)	3 (21,4 %)	1 (7,2 %)
Підгрупа II А <i>n</i> = 13	5 (38,4 %)	6 (46,1 %)	2 (15,5 %)

Аналогічна клінічна картина, як відображено на рис. 3.5, спостерігалась при відновленні функції кишечника. Так, через одну добу після операційного втручання функція кишечника відновилась у 78,5 % пацієнтів підгрупи II Б та у 53,8 % пацієнтів підгрупи II А.

Середній ліжко день пацієнтів із ГКХ і ХВГ, які отримували додатково аргініну глутамат по запропонованій схемі, складав в середньому  $3,2 \pm 0,14$  ліжко дні, в той же час у пацієнтів підгрупи II А середній ліжко день становив  $4,7 \pm 0,83$  ( $p < 0,05$ ), тобто на 1,5 (14,0 %) ліжко дні менше (рис. 3.6).



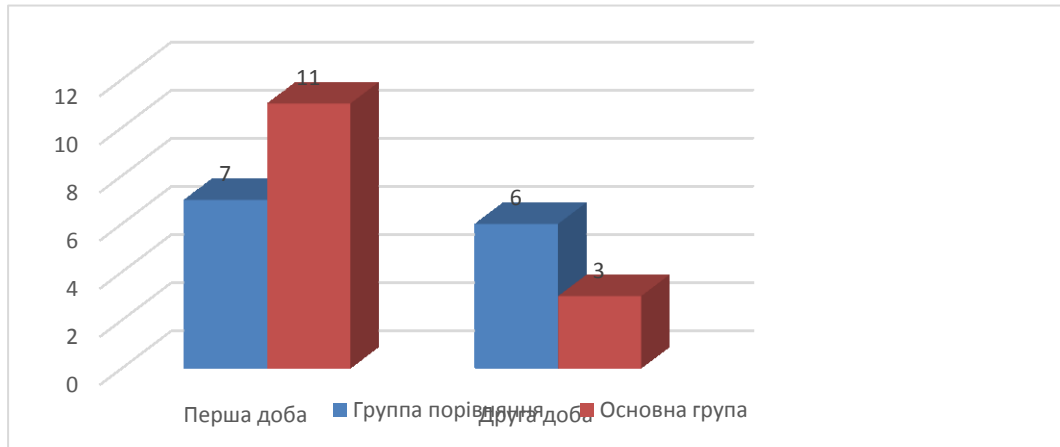


Рис. 3.5. Відновлення функції кишечника у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами після лапароскопічної холецистектомії

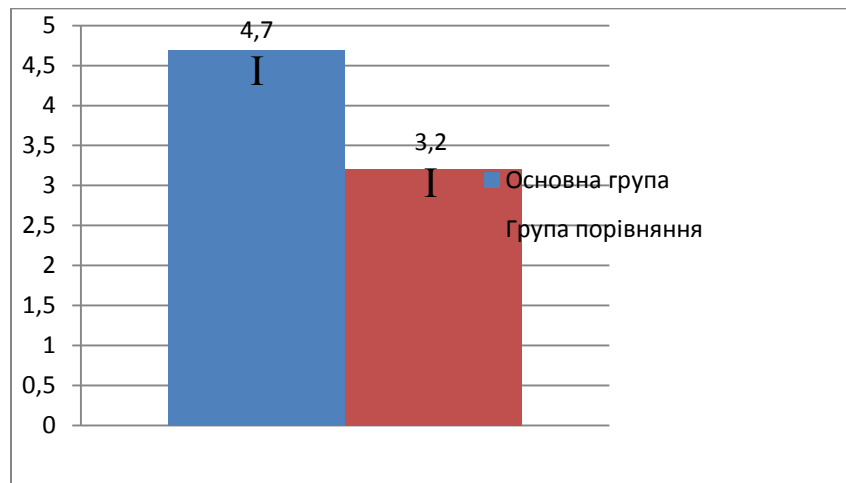


Рис. 3.6. Середній термін знаходження пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами у стаціонарі

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Колотвін А. О. Особливості передопераційного обстеження хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з вірусним гепатитом / А. О. Колотвін // Вісник морської медицини. – 2016. – № 2(71). – С. 212–214.

2. Колотвін А. О. Застосування експрес тестів в передопераційній діагностиці вірусних гепатитів у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, О. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – К. : – 2016. – С. 312.

3. Колотвін А. О. Особливості передопераційної підготовки у хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних вірусних гепатитів / А. О. Колотвін // Досягнення біології та медицини. – 2019. – № 1. – С. 33–36.

4. Колотвін А. О. Застосування експрес тестів в передопераційній діагностиці вірусних гепатитів у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, О. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – К.: – 2016. – С. 312-315.

5. Каштальян М. А. Особливості діагностики вірусів гепатитів В і С у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 5(157). – С. 60–63.

6. Колотвін А. О. Експрес діагностика вірусних гепатитів при гострому холециститі / А. О. Колотвін, О. С. Герасименко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1(20). – С. 283–285.

7. Каштальян М. А. Діагностика вірусів гепатитів при гострому калькульозному холециститі за допомогою експрес-тестів / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 6(158). – С. 33–37.

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ І ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ

#### **4.1. Аналіз технічних особливостей лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

В даний час ЛХЕ є операцією вибору у пацієнтів із ГКХ, але нами виявлена низка технічних складнощів, які виникають на етапі кліпування міхурової протоки і артерії у пацієнтів із ГКХ і ХВГ. Існує проблема екстракції кліпси з кліпатора під час маніпуляції з міхуровою протокою, особливо у пацієнтів зі збільшеними розмірами печінки. Як наслідок, виникають технічні складнощі та необхідність додаткового кліпування, що призводить до збільшення тривалості оперативного втручання, виникають ризики розвитку ускладнень.

Серед усіх прооперованих пацієнтів I групи із ГКХ екстракція металевої кліпси з кліпатора під час кліпування міхурової протоки виникла у 125 (12,4 %) випадках, в той час, як після впровадження в лікувальну схему полімерних кліпс екстракція металевої кліпси виникла у 38 (7,1 %), а екстракція полімерної кліпси відмічалась у 17 (3,5 %) випадках.

Тобто, застосування полімерних кліпс для кліпування міхурової протоки дозволило зменшити загальну частоту екстракцій кліпс з кліпатора у пацієнтів II групи практично втричі.

Загальна кількість зафіксованих екстракцій металевих та полімерних кліпс з кліпатора у пацієнтів із ГКХ і ХВГ склала 8 (9,7 %) випадків. Серед 23 пацієнтів групи порівняння екстракція металевих кліпс зустрічалась у 4 (17,4 %) випадках, в той час, як в основній групі кількість екстракцій

металевих та полімерних кліпс зафіксовано у 4 (6,8 %) пацієнтів. В основній групі кліпування міхурової протоки полімерними кліпсами проводилось у 42 пацієнтів, серед яких екстракція кліпси з кліпатора виникла в 1 (1,7 %) випадку, а у 17 пацієнтів при застосуванні металевих кліпс екстракція кліпси з кліпатора зафіксована у 3 (5,1 %) випадках.

Таким чином, проведений аналіз результатів порівняння технічного недоліку у вигляді екстракції кліпс з кліпатора в основній та порівняльній групах дозволив встановити, що введення в лікувальну схему полімерних кліпс у пацієнтів із ГКХ і ХВГ дозволило знизити частоту екстракцій кліпс з кліпатора з 17,4 % в групі порівняння до 6,8 % в основній, тобто у 2,5 рази.

Екстракція полімерної кліпси з кліпатора можливе лише у непередбачуваних випадках, коли необхідно вилучити кліпсу після її введення до місця кліпування. Дана ситуація трапляється лише тоді, коли виникає ненавмисне чіпання застібки кліпси за розташовані поблизу структури.

Таким чином, використання полімерних кліпс знижує можливість екстракції кліпси з кліпатора під час маніпуляції з міхуровою протокою, так як полімерні кліпси створені для застосування з відповідним кліпатором, який повністю повторює структуру кліпси, запобігаючи її екстракції.

Слід зазначити, що кліпування в більшості випадків проходило без ускладнень, але у ряді ситуацій при виражених запальних змінах в структурах шийки жовчного міхура, що характерно для гострого холециститу, коли тканини набрякли, а також при неадекватному накладанні кліпси, ненавмисному надмірному зусиллі оперуючим хірургом бранш кліпатора можливе ушкодження структур, які кліпуються.

Представлені в табл. 4.1 дані свідчать, що кількість пацієнтів, у яких виявлено ушкодження металевою кліпсою міхурової протоки під час ЛХЕ за період 2012–2014 рр. було 31 (3,1%), серед яких у 23 (2,3%) це ускладнення встановлено інтраопераційно та вирішено повторним кліпуванням, в той час як у 8 (0,8 %) пацієнтів дане ускладнення діагностовано в післяопераційному періоді.

Таблиця 4.1

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозним холециститом залежно від частоти ушкоджень міхурової протоки за 2012-2014 роки**

	2012 р.	2013 р.	2014 р.
Кількість ушкоджень, <i>n</i> (%)	13 (1,3 %)	11 (1,1 %)	7 (0,7 %)
Всього, <i>n</i>	31 (3,1 %)		

У період 2015–2017 рр. (табл. 4.2) ушкодження металевими кліпсами міхурової протоки відмічалось у 9 (1,1 %) випадках, серед яких у 7 (0,8 %) пацієнтів дане ускладнення було діагностовано інтраопераційно і усунуено повторним кліпуванням. У 2 (0,2 %) пацієнтів жовчотеча, яка виникла в післяопераційному періоді, була усунена консервативним шляхом.

Таблиця 4.2

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозним холециститом залежно від частоти ушкоджень міхурової протоки за 2015-2017 роки**

	2015 р.	2016 р.	2017 р.
Кількість ушкоджень, <i>n</i> (%)	3 (0,4 %)	4 (0,5 %)	2 (0,2 %)
Всього, <i>n</i>	9 (1,1 %)		

У пацієнтів групи порівняння ускладнення у вигляді ушкодження металевою кліпсою міхурової протоки виникло у 1 (4,3 %) пацієнта. Слід зазначити, що ушкоджень при застосуванні полімерних кліпс при кліпуванні міхурової протоки не відмічалось.

Жовчотеча є ускладненням, яке виникає найбільш часто внаслідок ушкодження кліпуємих структур. Під час ЛХЕ для контролю гемостазу та можливої жовчотечі у всіх пацієнтів підпечінковий простір дрениувався.

Необхідно зазначити, що при наявності дренажної трубки та появи жовчі по ній діагностика жовчовитікання не представляє складнощів. Витікання жовчі з куksi міхурової протоки діагностувалось завдяки проведенню РХПГ.

Таблиця 4.3

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозним холециститом залежно від ушкоджень міхурової протоки кліпсами за період 2012–2017 рр.**

	2012–2014 рр.		2015–2017 рр.	
	Металеві кліпси	Полімерні кліпси	Металеві кліпси	Полімерні кліпси
Кількість ушкоджень, <i>n</i> %	31 (3,1 %)	–	9 (1,1 %)	–
Кількість жовчотеч в післяопераційному періоді, <i>n</i> %	8 (0,8 %)	–	2 (0,2 %)	–

У 10 (0,5 %) пацієнтів із ГКХ, прооперованих за період з 2012 по 2017 рр., як видно на представлених табл. 4.3, табл. 4.4, ранній післяопераційний період ускладнився виникненням жовчотечі, оцінку якої проводили згідно класифікації Morgenstern (2006).

Таблиця 4.4

**Розподіл пацієнтів із гострим калькульозним холециститом залежно від наявності жовчотечі у післяопераційному періоді 2012–2017 рр.**

	2012 р.	2013 р.	2014 р.	2015 р.	2016 р.	2017 р.
Жовчотечі, <i>n</i> %	4 (0,2 %)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)	1 (0,05 %)	1 (0,05 %)	–

Жовчотеча до 100 мл за добу розцінюється як 1 ступінь і відмічалась у 7 (0,4%) пацієнтів, від 100 до 500 мл за добу – це 2 ступінь, який відмічався у 2 (0,1 %) пацієнтів та більше 500 мл за добу розцінюється, як 3 ступінь і діагностувалась у 1(0,05 %) випадку. При виділенні жовчі по дренажній трубці в об'ємі до 100 мл за першу добу з тенденцією до зменшення в наступні декілька днів проводився динамічний контроль

загального стану пацієнтів з використанням УЗД, об'єму витоку жовчі по дренажу. Консервативне лікування у 7 (0,4 %) пацієнтів призвело до самостійного припинення жовчотечі. В той же час, при відсутності позитивної динаміки, збільшенні об'єму виділяємої жовчі, виявленню жовчі в різних ділянках черевної порожнини та появі ознак та симптомів перитоніту 3 (0,15 %) пацієнтам довелось проводити релaparоскопію, під час якої було встановлено витікання жовчі з кукси міхурової протоки внаслідок ушкоджень металевою кліпсою.

Таким чином, проведений аналіз за період 2012–2017 рр. дозволив зробити висновок про високу ефективність використання полімерних кліпс при ГКХ, в тому числі у пацієнтів з супутнім хронічним вірусним ураженням печінки. Так, за весь дослідний період випадків ускладнення у вигляді ушкодження міхурової протоки при застосуванні полімерних кліпс не відмічалось в порівнянні з виникненням 40 (2,96 %) випадків при застосуванні металевих кліпс. Впровадження кліпування полімерними кліпсами в лікувальну схему дозволило зменшити частоту жовчотечі з 3,1% у пацієнтів I групи до 1,1% випадків в II групі, при цьому кількість жовчотеч, пов'язаних із ушкодженням міхурової протоки знизилась з 0,8% до 0,2%. Тому доцільним є використання полімерних кліпс у коморбідних пацієнтів, а саме при ГКХ з ХВГ, в тому числі в умовах ургентних ситуацій. Також потрібно підкреслити, що заціпка кліпси в майбутньому при необхідності не перешкоджає прооперованим пацієнтам контролювати свій стан за допомогою сучасних методів рентгенологічних та магнітно-резонансних досліджень.

Якісний гемостаз досі залишається актуальною проблемою абдомінальної хірургії. У пацієнтів I групи у випадках нестабільного гемостазу ложа жовчного міхура при ЛХЕ гемостаз ложа жовчного міхура проводився із використанням моно або біполярних електродів та аргоноплазменою коагуляцією.

У період 2015–2017 рр. при нестабільному гемостазі ложа жовчного міхура запропоновано та впроваджено метод тимчасового гемостазу із використанням стерильного матеріалу на основі хітозану шляхом його введення в ложе жовчного міхура та тимчасовою експозицією.

Серед пацієнтів І групи у 32 (3,2 %) випадках нестабільного гемостазу ложа жовчного міхура у вигляді дифузної кровотечі при ЛХЕ у пацієнтів ГКХ довелось звернутися до використання класичного сигароподібного марлевого тампону, введеного через додатковий розріз в правому підребер'ї.

Найбільш часто класичний марлевий тампон для кінцевого етапу гемостазу ложа жовчного міхура використовували у 2013 році, а саме у 12 (1,2 %) пацієнтів, у 2014 та у 2012 роках відповідно у 11 (1,1 %) та 9 (0,9 %) пацієнтів.

Нами проведена робота по вивченню кінцевого гемостазу ложа жовчного міхура при ЛХЕ у пацієнтів із ГКХ і ХВГ з використанням запропонованої нами методики.

В період з 2015 по 2017 роки при нестабільному гемостазі ложа жовчного міхура після поетапної безрезультативної коагуляції монополярним електродом та нефективного застосуванням гемостатичної губки тахокомб для кінцевої зупинки кровотечі у 29 (3,5 %) пацієнтів, в тому числі у 4 (0,5 %) пацієнтів з ХВГ, нами використано стерильний гемостатичний матеріал на основі хітозану шляхом введення його в черевну порожнину в ложе жовчного міхура, що дозволило в наступному використати для кінцевої зупинки електрохірургічні методи коагуляції.

Найбільш часто даний метод з метою гемостазу використовувався у 2017 році, а саме у 11 (1,3 %) пацієнтів, у 2015 та у 2016 роках відповідно у 8 (0,9 %) та 10 (1,2 %) пацієнтів.



#### **4.2. Морфологічна характеристика тканин у ділянці накладання металевих та полімерних кліпс під час лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами**

Мікроскопічне дослідження фрагментів стінок видалених під час оперативного втручання жовчних міхурів з протоками у пацієнтів із ГКХ і ХВГ за умов лігування жовчного протоку металевими кліпсами під час ЛХЕ у ділянці їх накладання (рис. 4.1, рис. 4.2) виявило досить щільне стискання протилежних стінок протоку. Це призводило до деформації, ущільнення тканин, розвитку ішемії у ділянці кліпування. Механічний тиск на тканину та ішемізація регіону запускають некротичні процеси. Морфологічно спостерігались прояви паранекрозу, некробіозу та подекуди особисто некрозу. Слизова оболонка у ділянці щільного притискання, що під металевою кліпсою, як видно на рис. 4.1, практично не диференціювалась за рахунок десквамації або трансформації епітелію та характеризувалась змінами сполучної тканини, а саме розволокнінням, набуханням, місцями ущільненням і потовщенням колагенових волокон. В деяких ділянках вони розпадались на гомогенні глибки. При застосуванні забарвлення за Ван Гізоном ці ділянки стінок набували фуксинофілії. Щодо клітин різних типів (епітеліальних, гладком'язових, клітин фібробластичного диферону), то некробіотичні процеси проявлялись каріопікнозом, каріорексисом і каріолізісом та подальшим руйнуванням цитоплазми, що призводило до їх зникання (рис. 4.3, рис. 4.4). Відмічався набряк тканин слизової оболонки у більшості випадків, а в деяких випадках набряк усіх шарів стінки (рис. 4.2). Крім цього, зустрічались вогнищева або дифузна запальна інфільтрація, вираженість якої корелювала з перебігом конкретного клінічного випадку.

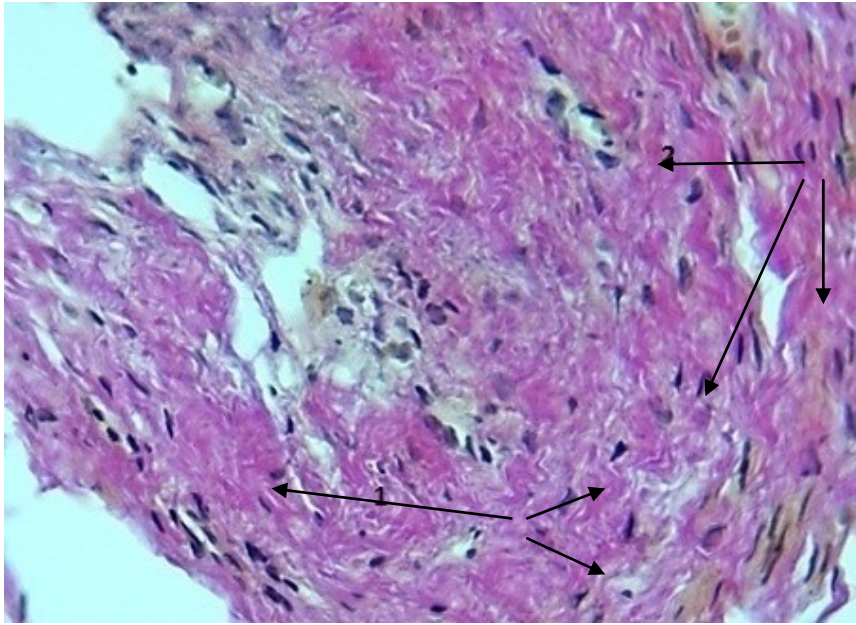


Рис. 4.1. Фрагмент стінки міхурової протоки у пацієнта гострим калькульозним холециститом з хронічним вірусним гепатитом у ділянці, що під металевою кліпсою. Усі шари слизової оболонки знаходяться на різних стадіях ішемічного процесу: 1 – пікнотичні ядра різних типів клітини; 2 – потовщення, фрагментація і гомогенізація колагенових волокон. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.Х400

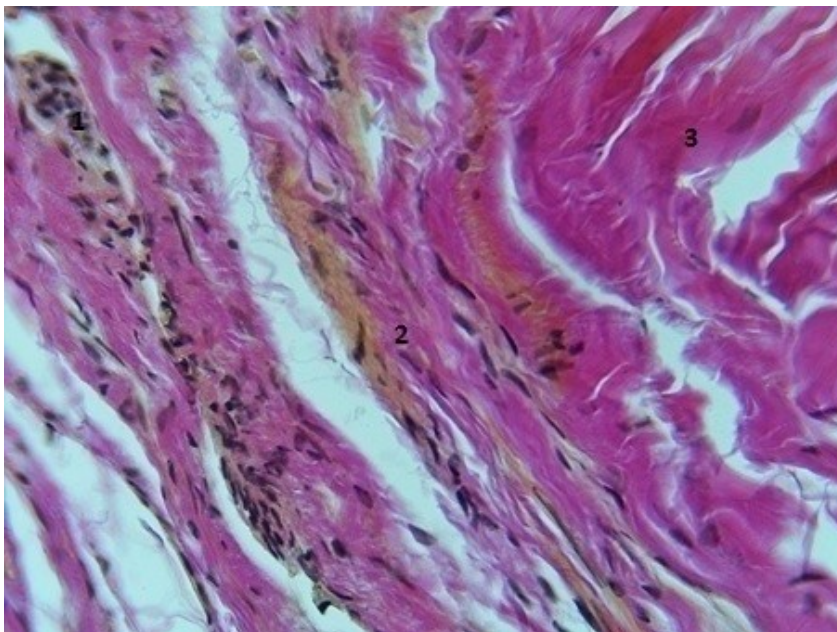


Рис. 4.2. Фрагмент стінки міхурової протоки у пацієнта гострим калькульозним холециститом з хронічним вірусним гепатитом у ділянці, що під металевою кліпсою: 1 – залишки травматизованого епітелію слизової оболонки; 2 – некробіотичні процеси у середньому шарі стінки; 3 – некротизовані компоненти стінки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.Х400

Мікроскопічне дослідження фрагментів стінок, видалених під час оперативного втручання жовчних міхурів з протоками у пацієнтів із ГКХ і ХВГ за умов лігування жовчного протоку полімерними кліпсами під час ЛХЕ показало дуже щільне, але рівномірне стискання протилежних стінок протоку (рис. 4.3). Епітеліальний шар слизової оболонки повністю відсутній. Стінки виглядали продольними одноманітними структурами, де гладкі м'язові клітини при забарвленні гематоксилином і еозином практично не диференціювались (рис. 4.3). При забарвленні за Ван Гізоном гладкі м'язові клітини мали жовтувате забарвлення, тому їх можна було знайти затислими поміж колагенових волокон (рис. 4.4). При застосуванні полімерної кліпси так, як і при застосуванні металевої, спостерігалися гемодинамічні розлади. У ділянках під кліпсою розповсюджені ішемічні процеси, спостерігався набряк, але вони супроводжувались гарною збереженістю клітинних елементів (рис. 4.3, рис. 4.4). Вплив кліпси на тканину призводив до ланцюга дистрофічних, а подекуди некробіотичних морфологічних змін. Ці зміни носили менш виражений і розповсюджений характер, ніж при застосуванні металевих кліпс. Можливо це пояснюється більш рівномірним розподілом тиску на тканини органу, що сприяло більш м'якому впливу на них.

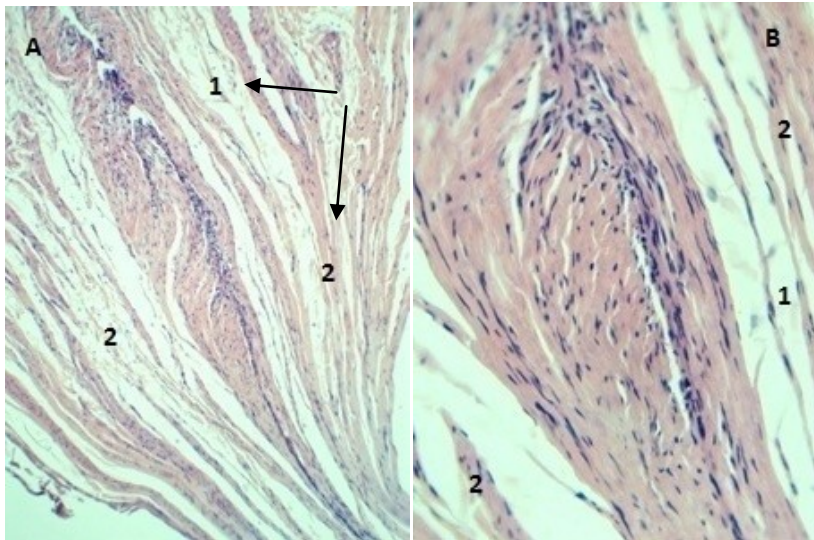


Рис. 4.3 Фрагмент стінки міхурової протоки пацієнта гострим калькульозним холецистом і хронічним вірусним гепатитом у ділянці, що під полімерною кліпсою. Усі шари слизової оболонки щільно прилягають один до одного: 1 – просвіт міхурової протоки; 2 – набряклі, одноманітно змінені шари стінки. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: АХ100; ВХ400



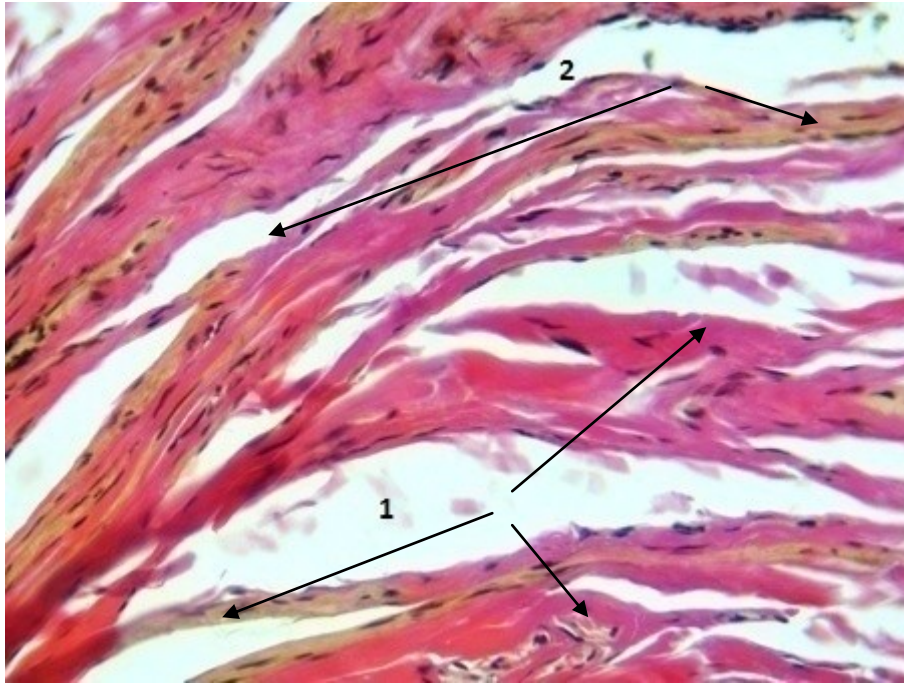


Рис. 4.4. Фрагмент стінки міхурової протоки у ділянці, що під полімерною кліпсою пацієнта гострим калькульозним холецистом і хронічним вірусним гепатитом: 1 – помірна вогнищева фуксинофілія колагенових волокон; 2 – гладкі м'язові клітини. Забарвлення за Ван Гізоном. Зб.Х400.

Усе це разом, особливо відсутність епітеліальної тканини та збереження клітин фібробластичного дифферону у ділянці накладання полімерної кліпси, сприяло розвитку умов для скорішого розвитку там рубцевої тканини.

У ділянках стінок жовчних міхурів та міхурових протоків, що поряд з полімерною кліпсою спостерігались аналогічні гемодинамічні розлади, як при застосуванні металевих кліпс. Необхідно зазначити, що виражений набряк, повнокров'я судин усіх типів (рис. 4.4), можуть бути пов'язані не тільки з процедурою кліпування, а й з маніпуляціями з виділенням протоки.

Наявність у пацієнта хронічного вірусного гепатиту не може не впливати на морфологічний стан його жовчного міхура та міхурової протоки. Це обумовлено не тільки тісним сусідством цих органів, їх функціональною єдністю, а й загальним впливом хронічного запального процесу в організмі. У даному випадку ми говоримо про активність, характер перебігу, розвиток ускладнень при ХВГ.

Основні положення даного розділу висвітлені у таких друкованих працях:

1. Колотвін А. О. Технічні особливості обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічними вірусними гепатитами / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 5(169). – С. 33–37.

2. Колотвін А. О. Застосування стерильного гемостатичного матеріалу, просоченого розчином гемостатичного порошку на основі хітозану, при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит на фоні хронічного вірусного гепатиту / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 6. – С. 16–20.

3. Kashtalyan M. A. A method of processing the cult of the cystic duct and artery during laparoscopic cholecystectomy / M. A. Kashtalyan, A. A. Kolotvin, Ye. A. Kvasnevsky, A. A. Kvasnevsky // Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(4):17–22. ISSN 2391-8306

4. Каштальян М. А. Застосування полімерних кліпс при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1(159). – С. 24–27.

5. Каштальян М. А. Досвід застосування полімерних кліпс у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна, О. А. Кваснівський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 485–488.

6. Каштальян М. А. Оптимізація обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит із супутнім ХВГ / М. А. Каштальян, А. А. Колотвін // Медичні перспективи. – 2018. – Т. 23, № 4(1). – С. 148–150.

7. Каштальян М. А. Досвід використання полімерних кліпс для кліпування елементів шийки жовчного міхура при лапароскопічній

холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні хронічних вірусних уражень печінки / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна // *Art of medicine*. – 2018. – № 4. – С. 94–97

8. Kolotvin A. O. Clipping of the elements of the gallbladder neck taking into consideration pathomorphological results in patients with acute calculous cholecystitis in combination with chronic viral hepatitis / A. O. Kolotvin, L. I. Kolotvina // *Journal of Education, Health and Sport*. 2019; № 9(2): 596-600. eISSN 2391–8306.

9. Колотвін А. О. Застосування гемостатичного матеріалу на основі хітозану для зупинки кровотечі з ложа жовчного міхура при лапароскопічній холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні гепатитів та цирозу печінки / А. О. Колотвін, Є. А. Квасневський // *Збірник наукових праць Української військово-медичної академії*. Київ. – 2016. – С. 317–320.

## РОЗДІЛ 5

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед хірургічних захворювань органів черевної порожнини ЖКХ є однією із найбільш поширених. Наведені в літературі дані свідчать, що ЖКХ в різних країнах зустрічається у 17–25 % дорослого населення [53], в тому числі в Україні страждає до 20 % дорослого населення [99], при цьому кількість пацієнтів кожні 10 років збільшується вдвоє [59,123], що визначає актуальність лікування даного контингенту пацієнтів.

Хірургічні оперативні втручання є основними методами лікування ЖКХ та її найбільш частого ускладнення ГКХ. Зважаючи на те, що однією з основних вимог сучасної хірургії є мінімізація об'єму операційної травми, ЛХЕ на сьогодні вважається операцією вибору при ГКХ [88]. З моменту впровадження в клінічну практику ЛХЕ набуто значний практичний досвід, відмічається зменшення інтра- та післяопераційних ускладнень. Проте, за даними фахівців [5,45,148], інтраопераційні та післяопераційні ускладнення виникають з частотою від 0,2 до 16,8 % і є предметом всебічного аналізу. Протягом останніх десятиліть широко дискутується та активно висвітлюється проблема ролі різних факторів, які сприяють розвитку ЖКХ та її ускладнень. Існує високий корелятивний зв'язок, як вказують численні дослідження [3, 36, 38, 56, 67], між ЖКХ та супутніми ХВГ. Тому проблема коморбідності вірусних уражень печінки і ЖКХ набуває все більшої актуальності.

Однією з важливих та не вирішених проблем невідкладної абдомінальної хірургії залишається рання діагностика ХВГ у пацієнтів із ГКХ та лікування ГКХ з супутнім ХВГ. Клінічна значущість ХВГ, особливо в умовах невідкладних станів, полягає в проблемі їх обтяжливого впливу.

Вірусними гепатитами В та С в світі інфіковано 290 мільйонів чоловік [127]. Наявність хронічного вірусного ураження печінки не тільки погіршує перебіг коморбідних захворювань, але і суттєво впливає на прогноз життя, так як щорічно помирає біля 1,4 млн чоловік, серед яких більше 60 % випадків пов'язані з несвоєчасною діагностикою ХВГ [127]. Вірусні гепатити можуть маскуватись під захворювання інших органів та систем [79] та їх перебіг протягом багатьох років практично безсимптомний. Виявити ХВГ досить складно без спеціальних досліджень. У травні 2016 року ВООЗ схвалила проект першої глобальної стратегії по вірусним гепатитам, в якому підкреслюється, що найважливішим шляхом вирішення даної проблеми є проведення скринінгу населення. МОЗ України підтримало дану ініціативу, особливо підкреслюючи важливість профілактичних мір та ранньої діагностики [46]. Нажаль, до сьогоднішня низька інформованість лікарів про наявність експрес тестів виявлення антигенів та антитіл до вірусів гепатиту В та С зупиняє виявлення цих інфекційних хвороб, що вкрай необхідно в умовах невідкладних станів. Анатомо-фізіологічна єдність печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, спільність кровозабезпечення та іннервації цих органів сприяють при розвитку патологічного процесу в одному з них виникненню реактивних змін в інших [36, 76], а саме залученню їх в запальний процес при ХВГ, що супроводжується підвищенням літогенності жовчі та створюються умови для каменеутворення. Потрібно враховувати, що на тлі вірусного ураження печінки можливе погіршення перебігу раннього післяопераційного періоду після холецистектомії у зв'язку із ГКХ внаслідок виникнення та прогресування латентної печінкової недостатності. У той же час існує проблема недостатньої вивченості, відсутності чітких принципів ведення пацієнтів із ГКХ у поєднанні з хронічним вірусним ураженням печінки. Дані обставини визначили мету та завдання нашої дисертаційної роботи.



**Мета роботи:** покращити результати лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами шляхом удосконалення діагностично-лікувальної схеми.

В дисертаційній роботі проаналізовано результати діагностики та лікування 1832 пацієнти із ГКХ за період 2012–2017 рр., які перебували на стаціонарному лікуванні та були прооперовані шляхом ЛХЕ в ургентному порядку на базі хірургічних відділень Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса).

З метою вирішення поставлених задач всім госпіталізованим пацієнтам проводилось комплексне клінічне обстеження, яке включало насамперед опитування з деталізацією анамнезу життя для цілеспрямованого виявлення факторів ризику інфікування ХВГ або виявлення ХВГ, перенесеного у минулому.

Аналіз отриманих даних показав, що серед усіх пацієнтів із ГКХ, пролікованих за період 2012–2017 рр. з факторами ризику вірусного ураження печінки було 1310 (71,5 %). У період 2012–2014 рр. на передопераційному етапі проводилось тільки ретельне опитування. Серед пацієнтів із ГКХ, які перебували на лікуванні в даний період часу фактори ризику при опитуванні були виявлені у 753 (74,6 %) пацієнтів, серед яких у 19 (2,5 %) був лабораторно підтверджений ХВГ в минулому. 257 (25,4 %) пацієнтів із ГКХ не відмічали наявності факторів ризиків можливого інфікування, в той же час у 4 (1,6 %) в минулому був встановлений ХВГ.

Таким чином, із 1010 пацієнтів із ГКХ, прооперованих у 2012–2014 рр., 23 (2,3 %) були з підтвердженим в минулому ХВГ.

Фактори ризику інфікованості ХВГ за період 2015–2017 рр. виявлено у 557 (67,8 %) пацієнтів із ГКХ, серед яких у 14 (2,5 %) був в анамнезі діагностований ХВГ. Зазначимо, 265 (32,3 %) пацієнтів не відмічали

наявність факторів ризику можливого інфікування, в той же час у 3 (1,1 %) в минулому був підтверджений ХВГ.

Проведений аналіз показав, що ретельне опитування при госпіталізації, яке включало виявлення можливих факторів інфікування вірусними гепатитами в минулому, дозволило провести «анамнестичний» скринінг. Проте, відсутність факторів ризику можливого інфікування у минулому повністю не дає підстав бути впевненим в тому, що людина не має хронічної вірусної інфекції. Зважаючи на те, що існує високий корелятивний зв'язок між ГКХ та ХВГ, їх рання діагностика виявляється дуже важливою. У дисертаційній роботі особлива увага приділялась діагностиці ХВГ на передопераційному періоді за допомогою експрес тестів визначення антигенів та антитіл до ХВГ.

Результати дослідження показали, що застосування на передопераційному етапі ранньої експрес діагностики ХВГ дозволило додатково у період 2015–2017 рр. діагностувати хронічне вірусне ураження печінки у 32 (5,7 %) пацієнтів з факторами ризику інфікованості та у 10 (3,8 %) з групи, в якій були відсутні фактори ризику, тобто у 42 (5,1 %) пацієнтів.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено, що протягом періоду 2015–2017 рр. із 822 прооперованих пацієнтів із ГКХ хронічне вірусне ураження печінки виявлено у 59 (7,2 %) хворих.

Узагальнюючи результати проведеного дослідження потрібно зазначити, що завдяки введенню експрес діагностики визначення антигенів та антитіл до ХВГ на передопераційному етапі у пацієнтів із ГКХ виявлення інфікованості ХВГ зросло з 2,3% до 7,2% тобто у 3,1 рази, при цьому тільки 48,8 % хворих мають підтверджений діагноз ХВГ в минулому.

Отримані результати підтверджують превалювання носійства в популяції пацієнтів з ЖКХ та зокрема ГКХ. Зважаючи на те, що тактика

лікування пацієнтів ГКХ з ХВГ має певні особливості, діагностика на передопераційному етапі супутнього хронічного вірусного ураження печінки за короткий термін, а саме  $15,2 \pm 0,62$  хвилин дозволяє оптимізувати передопераційну підготовку, терапію в ранньому післяопераційному періоді та вибрати оптимальну хірургічну тактику та техніку ЛХЕ.

Проведений аналіз факторів ризику показав, що хірургічні та косметологічні маніпуляції є найбільш часто зустрічаємими, як у чоловіків, так і у пацієток жіночої статі та виявлялись відповідно у 70,2 % та 83,9 %. За даними опитування також виявлено, що одне або кілька вживань наркотиків та переливання крові спостерігались відповідно у 7,1 % та 12,8 % чоловіків. Необхідно зазначити, що переливання крові, як можливий чинник вірусного ураження печінки у 1,7 рази частіше зустрічалось у жінок в порівнянні з чоловіками і відмічалось у 10,9 % випадків.

При проведену аналізі больового синдрому, характер якого вважається одним із важливих критеріїв оцінки тяжкості стану хворого, виявлено, що майже кожний другий пацієнт відмічав помірну інтенсивність больового синдрому, в той час як на дуже сильний біль скаржились в I та II групах відповідно 39,2 % та 37,3 % пацієнтів. Нестерпний біль відмічав тільки кожний 10 пацієнт. Необхідно зазначити, що у обстежених пацієнтів із ГКХ у поєднанні з ХВГ не було виявлено чіткого взаємозв'язку між інтенсивністю больового синдрому та вираженістю морфологічних змін в жовчному міхурі. Так, у 68,4 % з гангренозним холециститом відмічався помірний біль, в той час, як 66 % пацієнтів з катаральним холециститом оцінювали біль, як дуже сильний. В той же час звертає на себе увагу факт, що пацієнти більш старшого віку (від 60 до 79 років) оцінювали больовий синдром достовірно, як більш інтенсивний, ніж пацієнти молодшого віку (до 60 років). Так, в групі пацієнтів віком до 60 років середній рівень

інтенсивності болю по візуальній аналоговій шкалі становив  $4,53 \pm 0,83$ , в той час, як у хворих вікової категорії від 60 до 79 років –  $7,43 \pm 0,84$  ( $p < 0,05$ ). Тобто, це ще раз підкреслює, що пацієнти по різному реагують на біль і відчуття болю носить індивідуальний характер.

Головним чинником, який впливає на вибір тактики лікування пацієнтів із ГКХ є наявність деструктивних змін в стінці жовчного міхура, діагностика яких базується на комплексній оцінці даних анамнезу, загального огляду пацієнта та показниках лабораторних і інструментальних методів дослідження.

Значну роль в діагностиці захворювання відігравали лабораторні методи дослідження. Так, рівень лейкоцитів був важливим показником наявності та інтенсивності запального процесу. Результати проведеного аналізу свідчили, що у 28,1 % пацієнтів ГКХ з вірусним ураженням печінки показники лейкоцитів були в межах нормальних цифр, помірний лейкоцитоз ( $9-18 \times 10^9$ ) відмічався у 58,5 % хворих та у 13,4 % лейкоцитоз перевищував  $18 \times 10^9$ . Зазначимо, що у 41,2 % пацієнтів з гангренозним холециститом та у 13,3 % з флегмонозним холециститом рівень лейкоцитозу перевищував  $18 \times 10^9$ . Звертає на себе увагу, що у 6,25 % з гангренозним холециститом не відмічався лейкоцитоз. Вище наведене свідчить про зниження реактивності у пацієнтів ГКХ з супутнім хронічним вірусним ураженням печінки та підтверджує, що лейкоцитоз відноситься до неспецифічних показників активності запального процесу і залежить від багатьох чинників, в тому числі фізіологічного стану, віку та супутніх захворювань.

Зважаючи на те, що ендогенна інтоксикація та імунна реактивність впливали на перебіг та тяжкість запального та гнійно-деструктивного процесу, провели розрахунки ряду інтегральних лейкоцитарних індексів ендогенної інтоксикації у групі з 27 пацієнтів із ГКХ і ХВГ. З метою порівняння було обстежено 15 осіб, яким були проведені планові оперативні

втручання без ускладнень. Отримані результати показали, що у всіх госпіталізованих пацієнтів із ГКХ і ХВГ був наявним значний і статистично значимий зсув усіх досліджуваних показників, що вказувало на значну виразність інтоксикаційного синдрому ( $p < 0,001$ ), значну активність запального процесу та порушення імунної реактивності, підтвердженням якого є збільшення у 2,69 рази ІЗЛК в групі пацієнтів із ГКХ в поєднанні з ХВГ порівняно з категорією здорових осіб. Підтвердженням зниженої імунної реактивності є підвищення показника ІСНЛ у пацієнтів із ГКХ і ХВГ у 2,67 рази по відношенню до групи здорових ( $p < 0,001$ ).

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що визначення інтегральних лейкоцитарних індексів на передопераційному етапі є доступним, простим та інформативним додатковим методом експрес діагностики, який в короткий термін доповнює інформацію про гостроту запального процесу, важкість стану та дезадаптацію імунної відповіді хворих, що дозволяє своєчасно констатувати виразність гостроти запального процесу та, безумовно, диктує необхідність відповідної передопераційної підготовки саме для зниження гостроти ендогенної токсемії та розриву «порочного кола» з метою попередження виникнення ускладнень під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді.

У нашому дослідженні всім пацієнтам проводилась базисна передопераційна підготовка, яка включала антибактеріальні препарати широкого спектру дії, знеболюючі засоби, а також інфузійну терапію 5 % розчином глюкози з інсуліном, колоїдні розчини в об'ємі від 500 до 1000 мл з метою підтримання погодинного діурезу більше 0,5 мл/(кг/год), центрального венозного тиску на рівні 8–12 мм рт.ст. та сатурації венозної крові понад 70 %. З метою активізації детоксикуючої функції печінки, відновлення активності мікросомальних ферментів гепатоцитів та позитивним впливом на їх структуру, а також враховуючи свідчення

спеціалістів [19, 68], що аргінін має антимікробну дію, поліпшує перебіг раневого процесу, в комплексі терапевтичних заходів на передопераційному та ранньому післяопераційному періоді пацієнти основної групи отримували додатково аргініну глутамат. Застосовували введення аргініну глутамату внутрішньовенно краплинно в дозі 2000 мг на добу на 200 мл 0,9 % розчині натрію хлориду одноразово на передопераційному та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між призначенням аргініну глутамату та інтегральними лейкоцитарними індексами ЕІ на рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ .

Отримані результати аналізу динаміки інтегральних показників ЕІ показали їх достовірне покращення на третю добу після оперативного втручання саме у пацієнтів, які отримували додатково аргініну глутамат у передопераційному та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду, а саме відмічалось зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації на 49,7 % (RR = 0,37; RRR = 0,63; NNT = 4,14; ДІ 95 % 1,79–2,07), зниження індексу зсуву лейкоцитів крові на 48,2 % (RR = 0,23; RRR = 0,73; NNT = 4,23; ДІ 95 % 1,99–2,23), зниження індексу співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові на 51,3 % (RR = 0,31; RRR = 0,69; NNT = 6,28; ДІ 95 % 2,21–2,79). Це свідчить про те, що додавання аргініну глутамату є додатковим методом зниження активності запального процесу, покращення імунного статусу та підтверджує наявність у аргініну глутамату окрім гепатопротекторних властивостей додаткових плейотропних фармакологічних ефектів, тому його призначення у хворих із ГКХ і ХВГ є патогенетично обґрунтованим.

ЛХЕ є операцією вибору в лікуванні ГКХ. Однією з умов якісного покращення результатів оперативного втручання є диференційований підхід у виборі лікувальної тактики та необхідність застосування сучасних

передових технічних підходів у виконанні оперативного втручання, особливо такого важливого етапу, як кліпування елементів шийки жовчного міхура.

Проведеним дослідженням виявлена проблема екстракції кліпси з кліпатора під час маніпуляції з міхуровою протокою, що призводить до необхідності додаткового кліпування, збільшення тривалості оперативного втручання та ризику розвитку ускладнень.

Серед усіх прооперованих пацієнтів I групи із ГКХ екстракція металевої кліпси з кліпатора під час кліпування міхурової протоки виникла у 125 (12,4 %) випадках, в той час, як після впровадження в лікувальну схему полімерних кліпс екстракція металевої кліпси виникла у 38 (7,1 %), а екстракція полімерної кліпси відмічалась у 17 (3,5 %) випадках. Тобто, застосування полімерних кліпс для кліпування міхурової протоки дозволило зменшити загальну частоту екстракцій кліпс з кліпатора у пацієнтів II групи практично втричі. Проведеним аналізом результатів порівняння частоти екстракції кліпс з кліпатора в основній та порівняльній групах встановлено, що введення в лікувальну схему полімерних кліпс у пацієнтів із ГКХ і ХВГ дозволило знизити частоту екстракцій кліпс з кліпатора з 17,4 % в групі порівняння до 6,8 % в основній, тобто у 2,5 рази.

Результати проведеного дослідження свідчать, що кількість пацієнтів ГКХ у яких виявлено ушкодження металевою кліпсою міхурової протоки під час ЛХЕ за період 2012–2014 рр. було 31 (3,1%), серед яких у 23 (2,3 %) це ускладнення встановлено інтраопераційно та вирішено повторним кліпуванням, в той час як у 8 (0,8 %) пацієнтів дане ускладнення діагностовано в післяопераційному періоді. За даний період часу у пацієнтів із ГКХ в поєднанні з ХВГ ускладнення у вигляді ушкодження металевою кліпсою міхурової протоки виникло у 1 (4,3 %) випадку, було виявлено інтраопераційно, що дало змогу уникнути жовчотечі повторним кліпуванням кулки міхурової протоки. У період 2015–2017 рр. ушкодження металевими кліпсами міхурової протоки відмічалось у 9 (1,1 %) випадках, серед яких у 7 (0,8 %) пацієнтів дане ускладнення було діагностовано інтраопераційно і

усунено повторним кліпуванням. У 2 (0,2%) пацієнтів жовчотеча, яка виникла в післяопераційному періоді, була усунена консервативним шляхом.

У 10 (0,5 %) пацієнтів, прооперованих за період з 2012 по 2017 рр., ранній післяопераційний період ускладнився виникненням жовчотечі. Консервативне лікування у 7 (70,0 %) пацієнтів призвело до її самостійного припинення. В той же час, при відсутності позитивної динаміки, збільшенні об'єму виділяємої жовчі, виявленню жовчі в різних ділянках черевної порожнини та появі ознак та симптомів перитоніту 3 (30,0 %) пацієнтам довелось проводити релaparоскопію, під час якої було встановлено витікання жовчі з кукси міхурової протоки внаслідок ушкодження металевією кліпсою. В нашому дослідженні показано, що за весь дослідний період 2012–2017 рр. випадків ускладнення у вигляді ушкодження міхурової протоки при застосуванні полімерних кліпс не відмічалось, в протипагу виникненню 40 (2,96 %) випадків при застосуванні металевих кліпс.

Одним із важливих завдань під час оперативного втручання є застосування максимально малотравматичних технічних прийомів, особливо при ХВГ. Проведене нами гістологічне дослідження фрагментів стінок видалених під час ЛХЕ жовчних міхурів та міхурових протоків в проекції кліпс у пацієнтів із ГКХ і ХВГ показало, що при застосуванні полімерної кліпси також, як і при застосуванні металевією, спостерігались гемодинамічні розлади, а саме розповсюджені ішемічні процеси, набряк. Проте ці зміни при застосуванні полімерної кліпси супроводжувались гарною збереженістю клітинних елементів. Вплив кліпси на тканину, як металічної, так і полімерної, призводив до ланцюга дистрофічних, а подекуди некробіотичних морфологічних змін, але ці зміни при застосуванні полімерних кліпс носили менш виражений і розповсюджений характер, ніж при застосуванні металевих. Це пояснюється більш рівномірним розподілом тиску на тканини органу, що сприяло більш м'якому впливу на них. Усе це разом, особливо



відсутність епітеліальної тканини та збереження клітин фібробластичного дифферону у ділянці накладання полімерної кліпси, сприяло розвитку умов для скорішого розвитку там рубцевої тканини..

Отримані нами результати морфологічного дослідження змін у ділянці накладання кліпс, створених з різних матеріалів (металевих та полімерних), та навколишніх тканин свідчать про значні переваги при застосування полімерних кліпс. Проведена робота демонструє високу ефективність полімерних кліпс, тому доцільним являється використання їх у коморбідних пацієнтів, а саме при ГКХ в поєднанні з ХВГ.

Нами запатентований варіант гемостазу з використанням гемостатичного матеріалу, просоченого розчином гемостатичного порошку на основі хітозану. При оцінці ефективності застосування сигароподібного марлевого тампону, обгорнутого матеріалом, просоченим розчином на основі хітозану було показано, що даний метод є ефективним для остаточного гемостазу при ЛХЕ у пацієнтів із ГКХ, в тому числі з хронічним вірусним ураженням печінки, як кінцевий варіант зупинки кровотечі, коли інші методи неефективні.

Підводячи підсумок проведеної дисертаційній роботі, потрібно особливо відмітити, що на основі даних літератури та за результатами проведеного дослідження була опрацьована діагностично–лікувальна схема хірургічного лікування пацієнтів із ГКХ в поєднанні з ХВГ. Завдяки даній схемі досягається чіткий поетапний підхід в діагностиці та лікуванні, який, в першу чергу, базується на ретельному комплексному передопераційному обстеженні пацієнтів із впровадженням сучасних високоінформативних діагностичних методів специфічної лабораторної ранньої експрес діагностики ХВГ, що, в першу чергу, дозволяє максимально скоротити час обстеження з метою раннього виявлення обтяжуючої перебіг та прогноз супутньої патології печінки та дозволяє провести оптимальну

цілеспрямовану передопераційну підготовку та терапію в ранньому післяопераційному періоді, визначити найбільш раціональні технічні прийоми під час оперативного втручання, які відповідають сучасному рівню.

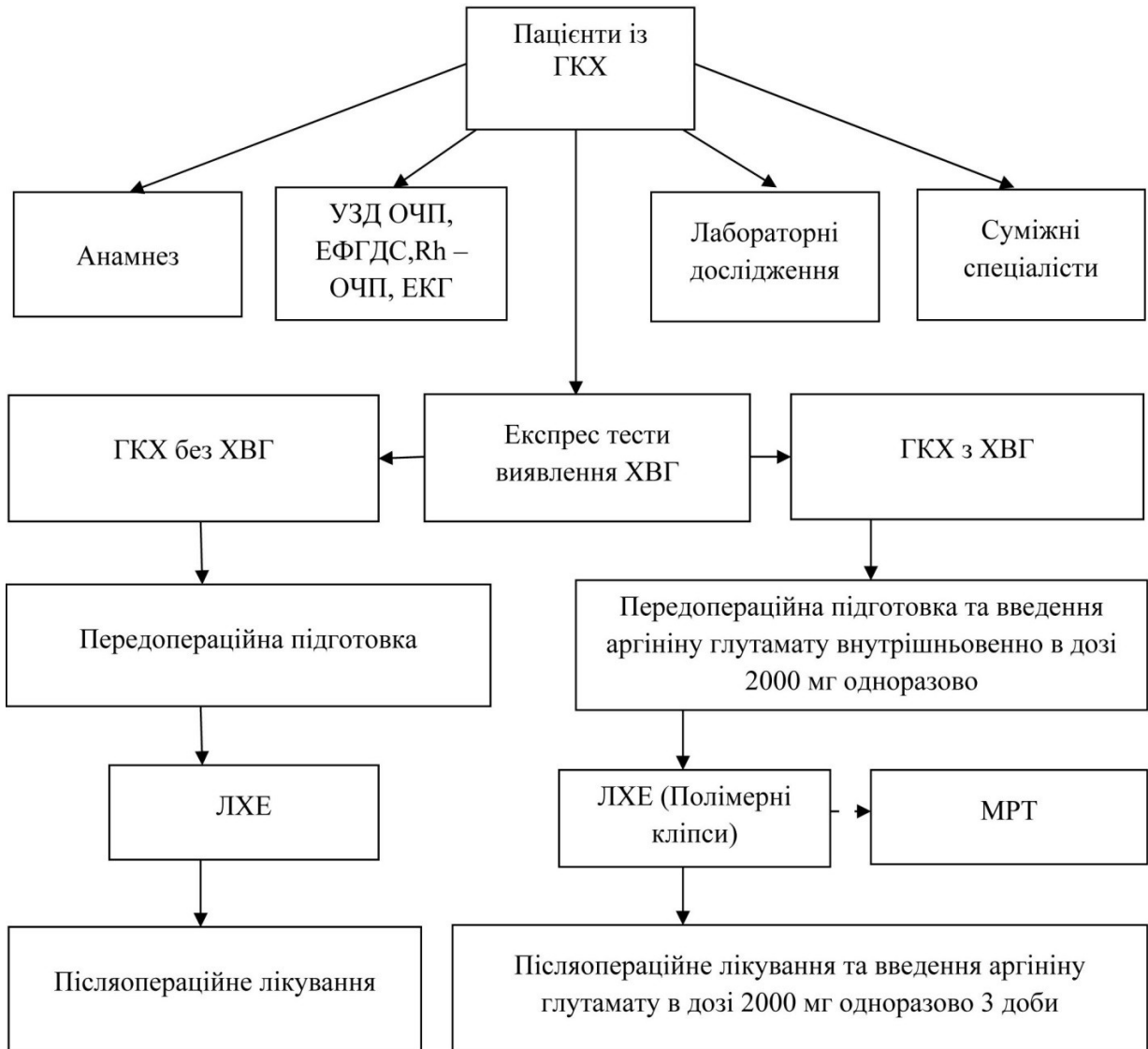


Рисунок. Схема діагностики та лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення наукової задачі, яке полягає у покращенні результатів лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами шляхом удосконалення діагностично–лікувальної схеми.

1. Частота виявлення факторів ризику хронічних вірусних гепатитів серед пацієнтів із гострим калькульозним холециститом становить 71,5 %, серед них 2,2 % мали хронічний вірусний гепатит в анамнезі. Загальна частота хронічних вірусних гепатитів становить 4,5 % загального масиву дослідження (1832 пацієнти).

2. Запропонована схема із застосуванням експрес діагностики визначення антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів на передопераційному етапі у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом дозволила підвищити частоту виявлення хронічних вірусних гепатитів з 2,3 % до 7,2 %.

3. Розроблена схема профілактики ускладнень у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і супутніми хронічними вірусними гепатитами при використанні аргініну глютамату призводить до зменшення виразності ендогенної інтоксикації, а саме зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації на 49,7 %, індексу зсуву лейкоцитів крові на 48,2 %, індексу співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові на 51,3 %.

4. Оптимізація техніки лапароскопічної холецистектомії шляхом застосування полімерних кліпс для кліпування міхурової протоки дозволяє запобігти їй ушкодженню та сприяє збереженню клітин фібробластичного диферону у ділянці накладання полімерної кліпси, що сприятиме розвитку умов для скорішого розвитку рубцевої тканини.

5. Використання запропонованої діагностично–лікувальної схеми у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами сприяло покращенню перебігу раннього післяопераційного

періоду та зменшило частоту виникнення ускладнень, пов'язаних із ушкодженням міхурової протоки з 3,1 % до 1,1 %, жовчотечі з 0,8 %, до 0,2 %, скороченню загального ліжка дня на 14,0 % та дозволяє у подальшому застосовувати магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини для моніторингу стану печінки та інших супутніх захворювань.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. 18-летний опыт лапароскопической холецистэктомии / М. Ю. Ничитайло, А. Н. Литвиненко, П. В. Огородник и др. // Сучасні медичні технології. – 2011. – № 3–4. – С. 281–285.
2. Абу Шамсия Р. Н. Лапароскопия в лечении осложненных форм острого холецистита / Р. Н. Абу Шамсия // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2013. – № 1. – С. 93–97.
3. Алиджанова С. Ш. Особенности верификации вирусного гепатита у пациентов с желчекаменной болезнью и выбор лечебной тактики: дис. ... кандидата мед. наук : 14.01.17 / Алиджанова Севил Шабанкызы. – СПб., 2010. – 142 с.
4. Антоненко О. М. Структура і характер ускладнень лапароскопічної холецистектомії / О. М. Антоненко, В. О. Зінченко, О. Г. Устименко // Південно-український медичний журнал. – 2016. – № 13. – С. 6–9.
5. Андрищенко Д. В. Оптимальна класифікація ускладнень гострого холециститу як підгрунтястандартизованої тактики їх хірургічної корекції / Харківська хірургічна школа.– 2013. – Т. 60, № 3. – С. 136–138.
6. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина, А. Ю. Филиппова // Журнал АМН України. – 2004. – № 1(10). – С. 340–352.
7. Білянський Л. С. Лапароскопічні втручання в ургентній абдомінальній хірургії / Л. С. Білянський, Р. Н. Абу Шамсія // Клінічна хірургія. – 2016. – № 8. – С. 3–4.
8. Березицький Я. С. Вибір методу ендоскопічного гемостазу при гострих шлунково-кишкових кровотечах / Я. С. Березицький, В. П. Сулима, К. О. Ярошенко // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 2. – С. 108–111.

9. Бичков С. О. Використання різних видів гемостазу при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит / С. О. Бичков, Н. В. Черкова, О. М. Пащенко // Медицина транспорту України. – 2012. – № 3. – С. 47–50.

10. Беньковська Л. К. Молекулярна мімікрія та її можлива роль у виникненні хибних результатів тестування на анти HCV / Л. К. Беньковська, Н. В. Іванська, Т. А. Сергеева // Biopolymers and Cell. – 2013. – Vol. 29. N 5. – P. 406–412.

11. Бойко В. В. Холедохолитиаз, диагностика и оперативноелечение / В. В. Бойко, Г. А. Клименко, А. В. Малаштан. – Харьков : Новое слово, 2008. – 216 с.

12. Быстров С. А. Хирургическая тактика при желчеистечении после миниинвазивной холецистэктомии / С. А. Быстров, Б. Н. Жуков // Медицинский альманах «Хирургия». – 2012. – № 1 (20). – С. 90–93.

13. Василюк С. М. Особливості клінічно стертого перебігу гострого калькульозного холецистити у хворих похилого та старечого віку / С. М. Василюк, В. К. Чурпій // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2011. – № 41. – С. 39–41.

14. Вахрушев Я. М. Желчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика / Я. М. Вахрушев, Н. А. Хохлачева // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 3 (29). – С. 30–35.

15. Вірусний гепатит С. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. – К., 2016. – С. 2–90.

16. Вирусный гепатит С: Современные возможности диагностики (клиническая лекция) / А. К. Дуда, В. А. Бойко, И. Н. Агафонкина, А. В. Яковлева // Актуальна інфектологія. – 2015. – № 4 (9). – С. 9–16.

17. Воєнно-польова хірургія: практ. і навч. посібник / Я. Л. Заруцький, В. Я. Білий, В. М. Денисенко, С. А. Асланян, І. С. Богдан; за ред.. Я. Л. Заруцький, В. Я. Білий.- Київ: Фенікс, 2018.-544с.

18. Воєнно-польова хірургія : підруч. для студ. лікарів-інтернів і лікарів - слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти / Я. Л. Заруцький, В. М. Запорожан, В. Я. Білий [та ін.] ; за ред.: Я. Л. Заруцького, В. М. Запорожана ; Укр. військ.-мед. акад., Одес. нац. мед. ун-т. - Одеса : ОНМедУ, 2016. - 415 с.
19. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини. Підручник. – Львів : БАК, 2002. – 784 с.
20. Гржибовский А. М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1.- С.7-23.
21. Голубовская О. А. Нерешенные проблемы и новые горизонты в лечении хронического гепатита С / О. А. Голубовская // Гепатология. – 2015. – № 4. – С. 7–14.
22. Герасимчук М. В. Роль лейкоцитів та їхніх індексів в оцінці ендогенної інтоксикації при експериментальній абдомінальній патології / М. В. Герасимчук // Вісник Вінницького національного мед університету. – 2014. – № 2(18). – С. 350–353.
23. Глутаргін в комплексному лікуванні хронічного гепатиту / М. Ю Долгаш, І. В. Чопей, К. І. Чубірко, М. М. Гечко та ін. // Україна. Здоров'я нації. – 2015. – № 1(33). – С. 106–108.
24. Гоман А. В. Профілактика, діагностика та лікування малих пошкоджень жовчних проток при холецистектомії: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03 / Гоман Андрій В'ячеславович. – Київ, 2016. – 155 с.
25. Гострий холецистит. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги / М. П. Комаров, О. Ю. Усенко, В. П. Притула та ін. – Київ, 2016. – 43 с.
26. Гринчук Ф. В. Оцінка коморбідності у невідкладній абдомінальній хірургії / Ф. В. Гринчук, Л. В. Харук // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 32–34.

27. Грубник В. В. Особливості оперативної техніки у складних випадках лапароскопічної холецистектомії / В. В. Грубник, М. В. Прикупенко, К. О. Воротинцева // Шпитальна хірургія. – 2012. – № 4. – С. 12–15.

28. Грубник В. В. Особливості техніки лапароскопічних втручань у хворих з калькульозним холециститом на тлі цирозу печінки і хронічного гепатиту / В. В. Грубник, О. Л. Ковальчук, О. С. Дюжев // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 3. – С. 21–26.

29. Дерев'янку Т. О. Біохімічні та імунологічні методи діагностики гепатиту В і С / Т. О. Дерев'янку, І. О. Ликова // Збірн. наук. пр. Харківського національного педагогічного університету імені Г. С. Сковороди. Біологія та Валеологія. – 2017. – Вип. 19. – С. 121–130.

30. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих // Годлевський А. І., Саволюк С. І. – Вінниця : Нова Книга, 2015. – 232 с.

31. Диференційований підхід до методу гемостазу при пошкодженні селезінки у постраждалих із закритою поєднаною абдомінальною травмою / Заруцький Я. Л., Коваленко В. М., Форостяний П. П. та ін. // Проблеми військової охорони здоров'я: Збірн. наук. пр. – Вип. № 32. – Київ. – 2012. – С. 116–122.

32. Діагностично-лікувальний алгоритм при гострому холециститі / Ю. С. Семенюк, І. Я. Дзюбановський, О. В. Потійко та ін. // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 3. – С. 57–60.

33. Досвід лікування ускладненого гострого холецистититу / Ю. М. Захараш, М. П. Захараш, Р. Н. Шамсія Абу та ін. // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 3. – С. 85–88.

34. Дослідження метаболічної інтоксикації та особливості її клініко-біохімічної маніфестації при хронічній патології органів травлення / І. С. Лемко, Н. А. Яковенко, О. П. Голубка та ін. // Лабораторна діагностика. – 2013. – № 4(66). – С. 11–15.

35. Дубінін С. І. Морфо-функціональний стан гепато-біліарної системи в умовах експериментального гострого холецистититу / С. І. Дубінін,



Н. А. Улановська-Циба, Н. О. Передерій та ін. – Полтава : ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2013. – 181 с.

36. Дудченко М. А. Клинические особенности течения калькулезного холецистита с реактивным гепатитом и методы их лечения / М. А. Дудченко // Проблеми екології та медицини. – 2013. – Т. 17, № 1–2. – С. 63–66.

37. Дудченко М. А. Холецистит / М. А. Дудченко. – Полтава : «Полтавський літератор», 2011. – 147 с.

38. Евсеева С., Мед. Портал Здоров-Инфо.3.08.18 URL: <https://zdorov-info.com.ua>

39. Еналеева Д. Ш. Хронические вирусные гепатиты В, С и D / Д. Ш. Еналеева, В. Х. Фазылов, А. С. Созинов. – М. : МЕД пресс-информ, 2011. – 464 с.

40. Еременко Ю. Е. Гемостатические препараты, применяемые в отоларингологии : учеб.-метод. пособие / Ю. Е. Еременко. – Минск : БГМУ, 2009. – 19 с.

41. Желчнокаменная болезнь / Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулутко А. М., Прудков М. И. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 174 с.

42. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике : пособие для врачей / Т. Э. Скворцова, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко и др. – М. : Форте принт, 2013. – 35 с.

43. Жовчотечі після холецистектомій: діагностика та лікування / М. Ю. Ничитайло, О. М. Литвиненко, І. І. Лукеча та ін. // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 35–38.

44. Зайцев И. А. Возможные стратегии реализации программы ВОЗ по элиминации гепатита С в Украине к 2030 году / И. А. Зайцев, В. В. Потий, В. Т. Кириенко // Гепатологія. – 2017. – № 4. – С. 6–13.

45. Захарчук А. П. Причины интраоперационных осложнений и их профилактика при лапароскопической холецистэктомии / А. П. Захарчук. – Харківська хірургічна школа. – 2015. – № 3 (72). – С. 34–36.

46. Захворюваність на хронічний гепатит С у структурі інших хронічних вірусних гепатитів у Дніпропетровському регіоні та Україні / О. П. Шевченко-Макаренко, Л. Р. Шостакович-Корецька, С. Величко та ін. // Вісник наукових досліджень. – 2018. – № 1. – С. 156–159.

47. Заруцький Я. Л. Фізичні та механічні методи гемостазу при травматичному пошкодженні селезінки (огляд літератури) / Я. Л. Заруцький, В. М. Коваленко // Проблеми військової охорони здоров'я: Збірн. наук. пр. Української військово-медичної академії. – Вип. № 34. – Том 2. – Київ. – 2012. – С. 81–87.

48. Іванько О. В. Малоінвазивні втручання в хірургії гострого калькульозного холециститу в поєднанні з холедохолітіазом у хворих похилого та старечого віку (Огляд літератури) / О. В. Іванько, Б. В. Свиридчук, Р. А. Боріс // Фітотерапія. – 2016. – № 2. – С. 18–25.

49. Иващенко А. В. Некоторые вопросы эпидемиологии желчекаменной болезни у пациентов молодого возраста в свете 20-летнего опыта лапароскопической хирургии / А. В. Иващенко // Клінічна хірургія. – 2012. – № 10. – С. 45–48.

50. Іванова А. М. Вплив застосування препарату «Глутаргін» на перебіг відновних процесів у кваліфікованих спортсменів, що спеціалізуються з академічного веслування / А. М. Іванова // Спортивна медицина. – 2012. – № 2. – С. 102–106.

51. Інтраопераційні ускладнення під час виконання лапароскопічної холецистектомії / М. Г. Гончар, О. М. Глушук // Клінічна хірургія. – 2012. – № 2. – С. 39–41.

52. Камышников В. С. Клиническая лабораторная диагностика (Методы и трактовка лабораторных исследований) / В. С. Камышников. – МЕДпресс, 2017. – 720 с.

53. Каніковський О. Є. Удосконалення техніки лапароскопічної холецистектомії у хворих з ускладненим перебігом калькульозного

холецистити / О. Є. Каніковський, Я. В. Карий, Ю. В. Бабійчук // Харківська хірургічна школа. – 2018. – № 1(88). – С. 95–98.

54. Каштальян М. А. Хирургическая тактика лечения больных острым холециститом : дисс. ... доктора мед.наук : 14.01.03 / Каштальян Михаил Арсеньевич. – Одесса, 2009. – 357 с.

55. Ковальчук О. Л. Лапароскопічна хірургія жовчнокам'яної хвороби у хворих на хронічні гепатити і цироз печінки : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.03 / Ковальчук Олександр Леонідович. – Тернопіль. 2010. – 384 с.

56. Ковальчук О. Л. Особливості проведення передопераційної підготовки хворих на жовчнокам'яну хворобу, що перебігає на фоні хронічного гепатиту / О. Л. Ковальчук // Шпитальна хірургія. – 2011. – № 4. – С. 15–18.

57. Ковальчук Л. Я. Вибір методу та об'єму оперативного втручання у хворих на гострий і хронічний калькульозний холецистит із супутніми хронічними гепатитами і цирозом печінки / Л. Я Ковальчук, О. Л. Ковальчук // Шпитальна хірургія. – 2014. – № 4. – С. 14–19.

58. Коморбідна патологія в невідкладній абдомінальній хірургії (на прикладі гострого перитоніту): монографія / Ф. В. Гринчук, І. Ю. Полянський, В. В. Максим'юк, А. Ф. Гринчук – Чернівці : БДМУ, 2018. – 263 с.

59. Комплексный метод профилактики осложнений лапароскопической холецистэктомии / И. В. Иоффе, А. В. Алексеев, А. В. Пепенин и др. // Клінічна хірургія. – 2013. – № 7. – С. 9–12.

60. Копча В. С. Сучасна лабораторна діагностика вірусних гепатитів / В. С. Копча, О. Я. Кадубець // Здоров'я України. – 2016. – № 6(379). – С. 84–84.

61. Косаева С. Б. Современный взгляд на диагностику и лечение острого холецистита у лиц старше 60 лет. Обзор литературы / С. Б. Косаева, М. Ж. Аймагамбетов // Наука и Здравоохранение. – 2018. – № 2 (Т. 20). – С. 148–167.

62. Критерии выбора и способы холецистэктомии / Б. Ф. Шевченко, А. М. Бабий, А. В. Косинский, Н. В. Пролом // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 20–21.
63. Кундієв Ю. І. Професійні інфекційні хвороби // Ю. І. Кундієв, М. А. Андрейчин, А. М. Нагорна. – К. : ВД «Авіцена», 2014. – С. 523.
64. Лапароскопическая холецистэктомия: 5-летний опыт / М. Е. Ничитайло, А. Н. Литвиненко, В. В. Дяченко и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – № 3 (3). – С. 16–19.
65. Лаповець Л. Є. Стан ендогенної інтоксикації у хворих на гострий калькульозний холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – № 1. – С. 149–151.
66. Лапароскопическая холецистэктомия: возможные осложнения и их профилактика / В. В. Хацко, А. Д. Шаталов, А. М. Дудин и др. // Укр. журнал хирургии. – № 4(19). – 2012. – С. 62–64.
67. Луговой А. Л. Особенности осложненного течения желчнокаменной болезни и лечения пациентов на фоне активных форм вирусного гепатита : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Луговой Андрей Львович. – СПб., 2004. – 121 с.
68. Максимчук Н. О. Метаболізм аргініну: перспективи клінічного використання / Н. О. Максимчук, В. М. Коновчук // Буковинський медичний вісник. – 2017. – Том 21, № 1. – С. 205–210.
69. Малый В. П. Вирусный гепатит как профессиональная патология работников здравоохранения / В. П. Малый, М. Л. Чуйков // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 106–109.
70. Малый В. П. Вирусные гепатиты энтеральные: монографія / В. П. Малый. – Х. : ТОВ «Щедра Садиба плюс», 2014. – 240 с.
71. Малый В. П. Хронический гепатит С: клиника, диагностика и лечение / В. П. Малый // Лікування та діагностика. – 2004. – № 2. – С.18–24.
72. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. В. Алексеев, В. Б. Собоичаков,

А. М. Сокурова и др.; под ред. А. И. Карпищенко. – [3-е изд.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 2. – 792 с.

73. Мінінвазивне лікування жовчотеч після холецистектомії / М. Ю. Ничитайло, О. М. Литвиненко, І. І. Лукеча та ін. // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 112–116.

74. Мороз В. В. Оптимізація хірургічної тактики у хворих на гострий холецистит з високим операційно-анестезіологічним ризиком: дисс. ... канд. мед. наук. : 2017 / Мороз В. В. – Київ., 2017. – 172 с.

75. Мороз В. В. Вибір методу мінінвазивних ендобіліарних втручань в лікуванні гострого холециститу у пацієнтів з високим оперативно-анестезіологічним ризиком / В. В. Мороз, А. І. Стельмах // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2014. – № 4 (84). – С. 78–81.

76. Морфо-функциональное состояние печени, желчного пузыря и магистральных желчевыводящих протоков в условиях экспериментального острого холецистита / С. И. Дубинин, Н. А. Улановская-Циба, А. В. Ваценко и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 1 (61). – С. 77–82.

77. Неінвазивні методи променевої діагностики жовчокам'яної хвороби ускладненої холедохолітіазом / В. І. Паламарчук, Б. В. Свиридчук, В. П. Слободяник та ін. // Сучасні аспекти військової медицини : наук. праць ГВМКЦ «ГВКГ» зб. МО України. – Київ, 2015. – Вип. 22. – С. 345–353.

78. Люта В. А. Мікробіологія з технікою мікроскопічних досліджень, вірусологія та імунологія / В. А. Люта, О. В. Кононов. – Медицина, 2018. – 576 с.

79. Незгода І. І. Інфікованість вірусами НВV та НCV у дітей із гастроінтестинальною патологією, м. Вінниця / І. І. Незгода, Н. А. Рикало // Дитячий лікар. – 2012. – № 5 (18). – С. 1–3.

80. Никитин А. Д. Место ультразвукового исследования в диагностике заболеваний желчного пузыря / А. Д. Никитин // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2013. – Т. 3. – Вып. 2. – С. 204.

81. Ничитайло М. Е. Минимально инвазивная патология желчных протоков: монография / М. Е. Ничитайло, В. В. Грубник, А. Л. Ковальчук и др. – Киев : Здоров'я, 2005. – 424 с.

82. Новые полимерные композиции медико-биологического назначения на основе хитозана / К. В. Апрятина, Л. А. Смирнова, А. Е. Мочалова и др. // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2014. – № 1 (2). – С. 206–209.

83. Оксид азота и иммунная система организма / А. И. Гоженко, И. В. Николаевская, С. Т. Котюжинская, В. П. Бабий // Мед. химия. – 2001. – № 3. – С. 5–9.

84. Опасности, ошибки, осложнения при лапароскопических операциях на желчных путях / А. Г. Кригер, К. Э. Ржебаев, П. К. Воскресенский и др. // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 90–97.

85. Осложнения видеолапароскопической холецистэктомии / М. А. Топчиев, Д. С. Паршин, А. И. Гвоздюк и др. // Эндоскопическая хирургия. – 2014. – № 1 (приложение). – С. 404–405.

86. Осложнения лапароскопической холецистэктомии и их хирургическая коррекция / А. М. Тищенко, В. В. Бойко, Р. М. Смачило, Е. В. Мушенко // Хірургія України. – 2014. – № 3. – С. 44–49.

87. Оценка эффективности гемостатического действия препарата Гемоблок при полостных и лапароскопических вмешательствах: мультицентровые клинические исследования / А. В. Плоткин, Е. Ж. Покровский, Г. В. Воронова и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – № 1 (8). – С. 56–61.

88. Паламарчук В. І. Дренування загальної жовчної протоки при гострому калькульозному холециститі ускладненому холедохолітіазом / В. І. Паламарчук, Б. В. Свиридчук, О. В. Іванько // Одеський медичний журн. – 2015. – № 2. – С. 70–73.

89. Переста Ю. Ю. Мініінвазивні втручання з приводу жовчокам'яної хвороби, ускладненої гострим холангітом та механічною жовтяницею /

Ю. Ю. Переста, В. В. Вайда, С. М. Джупіна // Клінічна хірургія. – 2014. – № 2. – С.73–74.

90. Передерій В. Г. Практична гастроентерологія: сучасна тактика й алгоритми ведення хворих з основними гастроентерологічними захворюваннями і синдромами: посібник для лікарів / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. – Вінниця : Нова книга, 2012. – 736 с.

91. Порівняльний аналіз результатів використання високоінтенсивного лазерного випромінювання та електрокоагуляції під час лапароскопічної холецистектомії з приводу деструктивних форм гострого калькульозного холециститу / М. Ю. Ничитайло, А. М. Базяк, В. В. Ключан та ін. // Клінічна хірургія. – 2015. – № 2. – С. 29–31.

92. Погляди на тимчасові методи зупинки кровотечі в умовах бойових дій / В. С. Тарасюк, М. В. Матвійчук, І. В. Паламар та ін. // Вісник Вінницького нац. мед. ун-ту. 2017. – № 1. – Ч. 2. – Т. 21. – С. 220–226.

93. Полінчук І. С. Анестезіологічні аспекти лапароскопічних холецистектомій / І. С. Полінчук, І. М. Полінчук, Є. Ю. Гардубей // Вісник морської медицини. – 2013. – № 4. – С. 30–34.

94. Порохницький В. Г. Вірусні гепатити / В. Г. Порохницький, В. С. Топольницький. – К. : Книга плюс, 2010. – 425 с.

95. Принципи застосування методик опитування в сучасній медицині / І. М. Антонян, О. І. Зеленський, А. В. Черенко, Т. С. Торас // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Вип. 4 (90). – С. 15–18.

96. Профілактика повреждених желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии: клинические рекомендации украинской ассоциации специалистов по малоинвазивным, эндоскопическим и лазерным технологиям / М. Ю. Ничитайло, В. В. Грубнік, А. В. Скумс та ін. // Клінічна хірургія. – 2013. – № 6. – С. 5–9.

97. П'ятикоп Г. І. Сучасні аспекти лапароскопічного лікування жовчнокам'яної хвороби / Г. І. П'ятикоп, Д. В. Овечкін, Н. А. Маюра // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 4. – С. 92–93.

98. Раба Т. Хронический вирусный гепатит В и С у детей, рожденных от инфицированных HBV и HCV матерей / Т. Раба // Детские инфекции. – 2017. – № 1. – С. 12–15.

99. Рентгенологічні методи дослідження жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (ЖВШ) при жовчокам'яної хвороби та її ускладненнях: Навч. посібн. / Н. В. Туманська, О. Г. Нордіо, Т. М. Кічангіна, С. О. Мягков. – Запоріжжя : {PLVE}, 2018. – 80 с.

100. Результаты лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите и его осложненных формах у больных разных возрастных групп / В. Г. Мишалов, Р. В. Бондарев, В. М. Иванцок и др. // Одесский медицинский журнал. – 2015. – № 2 (148). – С. 68–70.

101. Роль коморбидной патологии в хирургии / С. Н. Стяжкина, К. В. Журавлев, А. В. Леднева и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 8. – С. 27–29.

102. Руденко М. Н. Жовчокам'яна хвороба: чи завжди потрібне хірургічне лікування? / М. Н. Руденко, О. В. Томаш, Т. А. Пархоменко // Медицина транспорту України. – 2012. – № 4. – С. 84–88.

103. Сабиров Ш. Р. Органосохраняющие принципы гемостаза при повреждениях паренхиматозных органов (печени, селезёнки и почек) : дисс. ... доктора мед.наук : 14.00.27, 14.00.02 / Сабиров Шавкат Рахимович. – М., 2006. – 348 с.

104. Саволук С. І. Діагностичний алгоритм у хворих з гострим калькульозним холециститом та підозрою на холедохолітіаз / С. І. Саволук, Б. В. Свиридюк // Шпитальна хірургія. Журн. ім. Л. Я. Ковальчука. – 2016. – № 4. – С. 33–36.

105. Свиридюк Б. В. Малоінвазивні втручання в хірургії гострого калькульозного холециститу в поєднанні з холедохолітіазом у хворих похилого та старечого віку: дис. ... кандидата мед. наук : 14.01.03 / Свиридюк Борис Володимирович. – Київ. – 2018. – 180 с.



106. Сергеева Т. А. Епідеміологія гепатиту В в Україні: офіційна статистика, реалії, проблеми, перспективи / Т. А. Сергеева // Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія. – 2017. – № 5(102). – С. 9–20.

107. Скірак З. С. Вплив препарату глутаргін на біохімічні показники при гострому алкогольному гепатиті в умовах експерименту / З. С. Скірак // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2010. – Вип. 38. – С. 92–94.

108. Скумс А. В. Хирургическая тактика при повреждениях желчных протоков во время лапароскопической холецистэктомии в зависимости от сроков их диагностики / А. В. Скумс, А. И. Иваницкий // Клінічна хірургія. – 2017. – № 4. – С. 11–14.

109. Слабкий Г. О. Скринінгові дослідження в практиці сімейного лікаря: обстеження на виявлення раку передміхурової залози та гепатиту В : [метод. реком.] / за ред. Г. О. Слабкого. – К., 2011. – 25 с.

110. Способи покращення результатів лапароскопічної холецистектомії у хворих з ускладненим перебігом гострого та хронічного калькульозного холециститу / О. Є. Каніковський, О. О. Воровський, Я. В. Карий та ін. // Харківська хірургічна школа. – 2016. – № 2(77). – С. 48–51.

111. Сравнительная эффективность аппликационных гемостатических средств местного действия при остановке экспериментального паренхиматозного и артериального кровотечения / В. В. Давыденко, Т. Д. Власов, И. Н. Доброскок и др. // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2015. – Т. VIII, № 2 (27). – С. 186–194.

112. Стандартизовані системи оцінки тяжкості пошкоджень та стану постраждалих: навч.-метод. посібник / Г. Г. Роцин, С. О. Гурєв, О. В. Мазуренко та ін. ; МОЗ України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2014. – 92 с.

113. Стяжкина С. Н. Холецистит. Современный взгляд на патологию как на важную социально-экономическую составляющую нашего социума /

С.Н. Стяжкина, А.А. Валинуров, В.К. Королёв // Здоровье и образование в XXI веке : журнал научных статей. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 50–52.

114. Сироїд О. М. Особливості клінічного перебігу і хірургічного лікування пацієнтів різної статі із жовчнокам'яною хворобою / О. М. Сироїд // Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л. Я. Ковальчука. – 2011. – № 1. – С. 21–25.

115. Тамм Т. И. Возможности метода ультразвукового исследования в диагностике формы воспаления желчного пузыря / Т. И. Тамм, Хамам Аббуд // Хирургия. Восточная Европа. – 2013. – № 2 (06). – С. 93–99.

116. Тарабрин О. А., Диагностика и коррекция нарушений гемостаза при оперативных вмешательствах по поводу заболеваний желчных протоков / О. А. Тарабрин, А. И. Ткаченко, О. С. Кушнир // Клінічна хірургія. – 2013. – № 4. – С. 13–16.

117. Таштемирова О. Г. Анализ осложнений после лапароскопической холецистэктомии / О. Г. Таштемирова, М. А. Апсеев, Т. А. Жакупова // Наука и здравоохранение. – 2013. – № 6. – С. 57–60.

118. Ткаченко О. І. Лапароскопічна субтотальна холецистектомія як метод профілактики ушкодження жовчних проток при складних формах жовчнокам'яної хвороби / О. І. Ткаченко, М. В. Прикупенко // Одеський медичний журнал. – 2015. – № 2. – С. 59–61.

119. Троценко О. В. Порухення стану здоров'я жінок, хворих на жовчокам'яну хворобу / О. В. Троценко // Здоровий спосіб життя: зб. наук. ст. – Львів, 2009. – Вип. 36. – С. 44–45.

120. Фітькало О. С. Хронічний гепатит С як наслідок наркоманії / О. С. Фітькало, Т. В. Покровська // Гепатологія. – 2016. – № 3. – С. 51–57.

121. Феськов А. Э. Новый гемостатический бинт на основе естественного биополимера хитозана / А. Э. Феськов, А. С. Соколов, С. В. Соломенко // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 2 (81). – С. 164–167.

122. Фомін П. Д. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання

медичної допомоги) / П. Д. Фомін, Я. С. Березицький. – Київ : Бібліотека «Здоров'я України», 2018. – 277 с.

123. Хирургическое лечение острого холангита при холедохолитиазе / В. А. Сипливый, Д. В. Евтушенко, Г. Д. Петренко, С. А. Андрещев и др. // Клінічнахірургія. – 2016. – № 1. – С. 34–36.

124. Хірургічна тактика за ускладнених форм жовчокам'яної хвороби у пацієнтів поважного віку / М. Ю. Ничитайло, О. Є. Канікоський, Я. В. Карий та ін. // Клінічна хірургія. – 2017. – № 5. – С. 9–12.

125. Хірургічні хвороби: підручник (ВНЗ IV р.а.) / Березицький Я. С., Вільцанюк О. А., Желіба М. Д. та ін.; за редакцією П. Д. Фоміна, Я. С. Березицького. [2-е вид.]. Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина», 2017. – 408 с.

126. Хухліна О. С. Досвід застосування глутаргіну в комплексній терапії хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу / О. С. Хухліна // Сучасна Гастроентерологія. – 2003. – № 3. – С. 56–60.

127. Хулио Бурман 28 липня – Всесвітній день боротьби з гепатитом С / амута «Хец» – всеізраїльський альянс по боротьбі з гепатитами [www.hetzliver.org](http://www.hetzliver.org) 23.07.2019.

128. Чернуха І. С. Андрогени і патологія гепатобіліарної системи / І. С. Чернуха, А. М. Ляшкевич // ІХ Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Біологічні дослідження – 2018», м. Житомир, 14–16 березня 2018р. – С. 255–256.

129. Чернявский А. М. Контроль локального гемостаза с помощью препаратов окисленной целлюлозы / А. М. Чернявский, И. А. Григорьев, С. В. Морозов // Хирургия. – 2014. – № 8. – С. 71–75.

130. Шарикова О. В. Особенности клиники, диагностики и лечения острого холецистита у больных с инфекционными заболеваниями : дисс. ... кандидата мед.наук : 14.01.17 / Шарикова Ольга Владимировна. – СПб., 2016. – 124 с.

131. Швидкі ІХА-тести для етіологічної діагностики інфекційних захворювань людини: метод. рекомендації / І. В. Дзюблик, О. В. Обертинська, Я. О. Дзюблик та ін. – К. : Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2013. – 94 с.

132. Шевченко Б. Ф. Оцінка результатів та якість життя хворих після оперативного лікування неускладненого поодинокого холецистолітіазу / Б. Ф. Шевченко, О. М. Бабій, Д. В. Алейник // Укр. журнал хірургії. – 2010. – № 1. – С. 138–142.

133. Шмойлов Д. К. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации / Д. К. Шмойлов, И. З. Каримов, Т. Н. Одинец // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 2(60). – С. 65–69.

134. Шніцер Р. І. Стандарти хірургічної тактики при гострому холециститі / Р. І. Шніцер // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2007. – Вип. 14. – С. 116–118.

135. Шургая М. Фактори ризику та профілактика жовчокам'яної хвороби / М. Шургая // Укр. Мед. Часопис. – 2019. – № 4(1). – С. 132.

136. Шуркалин Б. К. О локальных гемостатических препаратах, предлагаемых для использования в хирургической практике / Б. К. Шуркалин, В. А. Горский // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 94–96.

137. Щербиніна Н. Б. Біліарна патологія у молодому віці: медико-соціальна характеристика пацієнтів / Н. Б. Щербиніна, В. М. Гладун // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 19 (342). – С. 14–15.

138. Эсауленко Е. В. Гепатит С: взгляд на проблему / Е. В. Эсауленко // В мире вирусных гепатитов. – 2013. – № 4. – С. 14–19.

139. Эффективность различных форм местных гемостатических материалов на основе окисленной целлюлозы в эксперименте / А. Р. Таркова, А. М. Чернявский, С. В. Морозов и др. // Вестник хирургии. – 2015. – Т. 174, № 6. – С. 56–59.

140. Ятрогенні пошкодження позапечінкових жовчних проток при конвенційній та лапароскопічній холецистектомії, їх хірургічна корекція та

попередження / М. П. Павловський, Т. І. Шахова, В. І. Коломійцев та ін. // *Acta Medica Leopoliensia*. – 2010. – Т. XV, № 4. – С. 36–40.

141. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis / L. Ansaloni, M. Pisano, F. Coccolini et al. // *World Journal of Emergency Surgery*. – 2016. – Vol. 11: 25. – 23 p.

142. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use / Achneck H. E., Sileshi B., Jamiolkowski R. M. et al. // *Annals of Surgery*. – 2010. – Vol. 251, № 2. – P. 217–228.

143. Aarts M. J. B. Mirizzi's syndrome / M. J. B. Aarts, L. G. J. B. Engels // *The Netherlands Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 64, № 7. – P. 252–253.

144. Aminian A. Hem-o-lok clip is safe in minimally invasive general surgery: a single center experience and review of data from Food and Drug Administration / A. Aminian, Z. Khorgami // *Journal of Minimally Invasive Surgical Sciences*. – 2012. – № 1 (2). – P. 52–57.

145. Application of fibrin glue sealant after hepatectomy does not seem justified / J. Figueras, L. Llado, M. Miro et al. // *Annals of Surgery*. – 2007. – Vol. 245, № 4. – P. 536–542.

146. Bagla P. Management of acute cholecystitis / P. Bagla, J. C. Sarria, T. S. Riall // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 29, № 5. – P. 508–513.

147. Bignon H. Which is the best vessel sealing method for pediatric thoracoscopic lobectomy? / H. Bignon, E. Buella, M. Martinez-Ferro // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. – 2010. – Vol. 20, issue 4. – P. 395–398.

148. Brescia et al. A. Laparoscopic cholecystectomy in day surgery: feasibility and outcomes of the first 400 patients / A. Brescia et al. // *Surgeon*. – 2013. – Vol. 11. – P. 514–518.

149. Chongand V. H. Biliary complications secondary to post-cholecystectomy clip migration: a review of 69 cases / V. H. Chongand,

C. F. Chong // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 688–696.

150. Chuang S. C., Lee K.T., Chang W. T. et al. Risk factors for wound infection after cholecystectomy. *Journal of the Formosan Medical Association* 2014; 103: 607–612.

151. Clip-stone and T clip-sinus: A clinical analysis of six cases on migration of clips and literature review from 1997 to 2017 / L. Pang, J. Yuan, Y. Zhang et al. // *Journal of Minimal Access Surgery*. – 2018. – Vol. XX, issue XX. – P. 1–6.

152. Comparison of nonabsorbable polymer ligating and standard titanium clips with and without a vascular cuff / F. C. Jellison, D. D. Baldwin, K. A. Berger et al. // *Journal of Endourology*. – 2005. – Vol. 19, № 7. – P. 889–893.

153. Comparison of regenerated and non-regenerated oxidized cellulose hemostatic agents / K. M. Lewis, D. Spazierer, M. D. Urban et al. // *European Surgery*. – 2013. – Vol. 45, № 4. – P. 213–220.

154. Complications of laparoscopic cholecystectomy: A study of 1100 cases at Sukkur, Pakistan / K. M. Sohu, A. A. Shah, R. A. Solangi et al. // *Rawal Medical Journal*. – 2012. – Vol. 37, № 4. – P. 399–402.

155. Crema E. Iatrogenic injuries of bile duct: how to prevent? / E. Crema // *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. – 2010. – Vol. 23. – P. 215–219.

156. Different uses of chitosan for treating serious obstetric hemorrhages / Carles G., Dabiri C., Mchirgui A. et al. // *Gynecology and Obstetrics Research. Open Journal*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 13–15.

157. Difficulties in laparoscopic cholecystectomy: conversion versus surgeon's failure / Aun Ali, Summaya Saeed, Rabel Khawaja et al. // *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*. – 2016. – Vol. 28, № 4. – P. 669–671.

158. Feuer G. Surgical technique enhances the efficiency of robotic hysterectomy / G. Feuer, P. Hernandez, J. Barker // *The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery*. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 1–6.

159. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. WHO. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>
160. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice / V. Papadopoulos, D. Filippou, E. Manolis, K. Mimidis // *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 177–186.
161. Hasukic S. Comparison of postoperative hepatic function between laparoscopic and open cholecystectomy / S. Hasukic, D. Kosuta, K. Muminhodzic // *Medical Principles and Practice*. – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 147–150.
162. Hem-o-lok clip found in common bile duct after laparoscopic cholecystectomy and common bile duct exploration: a clinical analysis of 8 cases / L. Yahui, J. Bai, W. Yingchao, W. Guangyi // *International Journal of Medical Sciences*. – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 225–227.
163. Hem-o-Lok Clip in the First Part of Duodenum after Laparoscopic Cholecystectomy / M. Seyyedmajidi, S. AshkanHosseini, S. Hajiebrahimi, J. Vafaeimanesh // *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*. – 2013. – Vol. 2013. – Article ID 251634. – 3 p.
164. Hem-o-lok clips migration: An easily neglected complication after laparoscopic biliary surgery / J.W. Qu, G.Y. Wang, Z.Q. Yuan, K.W. Li // *Case Reports on Surgery*. – 2017. – Vol. 2017. – Article ID 7279129. – 4 p.
165. Hem-o-Lokclip is safe for laparoscopic nephrectomy: a multi-institutional review / L. Ponsky, E. Cherullo, A. Moinzadeh et al. // *Urology*. – 2008. – Vol. 71, № 4. – P. 593-596.
166. Index cholecystectomy in grade II and III acute calculouscholecystitis is feasible and safe / D. Kamalapurkar, T. Pang, M. Siriwardhane et al. // *ANZ Journal of Surgery*. – 2015. – Vol. 85, № 11. – P. 854–859.
167. Jabłońska B. Iatrogenic bile duct injuries: etiology, diagnosis and management / B. Jabłońska, P. Lampe // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, № 33. – P. 4097–4104.

168. King D. R. Modified rapid deployment hemostat bandage terminates bleeding in coagulopathic patients with severe visceral injuries / D. R. King, S. M. Cohn, K. J. Proctor // *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. – 2004. – Vol. 57, № 4. – P. 756–759.

169. Laparoscopic appendectomy in the treatment of acute appendicitis / A. Koluh, S. Delibegovic, S. Hasukic et al. // *Medicinski arhiv*. – 2010. – Vol. 64, № 3. – P. 147–150.

170. Laparoscopic appendectomy using a single polymeric clip to close the appendicular stump / L. I. Partecke, W. Kessler, W. von Bernstorff et al. // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2010. – Vol. 395, № 8. – P. 1077–1082.

171. Malik A. M. Difficult laparoscopic cholecystectomies. Is conversion a sensible option? / A. M. Malik // *Journal of Pakistan Medical Association*. – 2015. – Vol. 65, № 7. – P. 698–700.

172. Mazurek P. The possibilities of using a chitin and chitosan in wounds treatment / P. Mazurek, S. Kulinski, J. Gosk // *Polimery w medycynie*. – 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 297–302.

173. Mechanisms of poly-N-acetyl glucosamine polymer mediated hemostasis platelet interactions / H. S. Thatte, S. Zagarins, S. F. Khuri, T. H. Fisher // *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. – 2004. – Vol. 57, № 1 (suppl. 1). – S. 13–21.

174. Meng M. V. Reported failures of the polymer self-locking (Hem-o-lok) clip: review of data from the Food and Drug Administration / M. V. Meng // *Journal of Endourology*. – 2006. – Vol. 20, № 12. – P. 1054–1057.

175. Mohammadreza Seyyedmajidi, Seyed Ashkan Hosseini, Shahin Hajiebrahimi, Jamshid Vafaeimanesh / Hem-o-Lok Clip in the First Part of Duodenum after Laparoscopic Cholecystectomy // *Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Gastrointestinal Medicine* Volume.- 2013, Article ID 251634, 3 pages.



176. Nikolopoulos I. Hem-o-lok Clip-Related Complications After Colorectal Surgery / I. Nikolopoulos, J. Ghananandan, R. Kerwat // *CRSLS MIS Case Reports from SLS.org.* – 2014. – P. 1–5. – (General Surgery).
177. Nordin A. Treatment of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy / A. Nordin, J.M. Grönroos, H. Mäkisalo // *Scandinavian Journal of Surgery.* – 2011. – Vol. 100. – P. 42–48.
178. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice / V. Papadopoulos, D. Filippou, E. Manolis, K. Mimidis // *Journal of gastrointestinal and liver diseases.* – 2007. – Vol. 16, № 2. – P. 177–186.
179. Pozza M. Celox (chitosan) for haemostasis in massive traumatic bleeding: experience in Afghanistan / M. Pozza, R.W.J. Millner // *European Journal of Emergency Medicine.* – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 31–33.
180. Prevention of common bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy / Z. B. Ou, S.W. Li, C. A. Liu et al. // *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International.* – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 414–417.
181. Quaternized chitosan as an antimicrobial agent: antimicrobial activity, mechanism of action and biomedical applications in orthopedics / H. Tan, R. Ma, C. Lin et al. // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 1854–1869.
182. Rawal K. K. Migration of surgical clips into the common bile duct after laparoscopic cholecystectomy / K. K. Rawal // *Case Reports in Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 787-792.
183. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots / D. M. Jensen, T. O. Kovacs, R. Jutabha et al. // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 123. – P. 407–413.
184. Rosch W. Endoscopy of the upper gastrointestinal tract / W. Rosch // *Gastroenterology Annual.* – 2012. – № 3. – P. 549–567.
185. Soga K. Duodenal ulcer induced by Hem-o-Lok clip after reduced port laparoscopic cholecystectomy / K. Soga, K. Kassai, K. Itani // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* – 2016. – Vol. 25, № 1. – P. 95–98.

186. Surgical clip-related complications after radical prostatectomy / J. S. Yi, C. Kwak, H. H. Kim, J.H. Ku // *Korean Journal of Urology*. – 2010. – Vol. 51, № 10. – P. 683–687.
187. Surgical management of gallbladder disease in the very elderly: are we operating them at the right time? / R. M. Lupinacci, L. R. Nadal, R. E. Rego et al. // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 380–384.
188. TG13 surgical management of acute cholecystitis / Y. Yamashita, T. Takada, S. Strasberg et al. // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 89–96.
189. The safety of hem-o-lock clips at donor nephrectomies / N. Ay, B. Dinc, A. Dinckan et al. // *Annals of Transplantation*. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 36–39.
190. Zhang Y.-J. Topical and effective hemostatic medicines in the battlefield / Y.-J. Zhang, B. Gao, X.-W. Liu // *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 10–19.

## ДОДАТОК

1. Колотвін А. О. Особливості передопераційного обстеження хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з вірусним гепатитом / А. О. Колотвін // Вісник морської медицини. – 2016. – № 2(71). – С. 212–214.
2. Колотвін А. О. Скринінг хворих на гострий калькульозний холецистит для виявлення прихованих форм вірусних гепатитів / А. О. Колотвін // Досягнення біології та медицини. – 2018. – № 2 (32). – С. 20–22.
3. Колотвін А. О. Технічні особливості обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічними вірусними гепатитами / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 5(169). – С. 33–37.
4. Колотвін А. О. Застосування стерильного гемостатичного матеріалу, просоченого розчином гемостатичного порошку на основі хітозану, при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит на фоні хронічного вірусного гепатиту / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 6. – С. 16–20.
5. Колотвін А. О. Особливості передопераційної підготовки у хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних вірусних гепатитів / А. О. Колотвін // Досягнення біології та медицини. – 2019. – № 1. – С. 33–36.
6. Колотвін А. О. Застосування експрес тестів в передопераційній діагностиці вірусних гепатитів у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, О. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – К.: – 2016. – С. 312-315.
7. Kashtalyan M. A. A method of processing the cult of the cystic duct and artery during laparoscopic cholecystectomy / M. A. Kashtalyan, A. A. Kolotvin, Ye. A. Kvasnevsky, A. A. Kvasnevsky // Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(4):17-22. ISSN 2391-8306 (*Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті*).

8. Каштальян М. А. Особливості діагностики вірусів гепатитів В і С у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 5(157). – С. 60–63.

9. Колотвін А. О. Експрес діагностика вірусних гепатитів при гострому холециститі / А. О. Колотвін, О. С. Герасименко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1(20). – С. 283–285.

10. Каштальян М. А. Застосування полімерних кліпс при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1(159). – С. 24–27. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті).*

11. Каштальян М. А. Досвід застосування полімерних кліпс у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна, О. А. Кваснівський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 485–488. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті).*

12. Каштальян М. А. Оптимізація обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит із супутнім ХВГ / М. А. Каштальян, А. А. Колотвін // Медичні перспективи. – 2018. – Т. 23, № 4(1). – С. 148–150.

13. Каштальян М. А. Досвід використання полімерних кліпс для кліпування елементів шийки жовчного міхура при лапароскопічній холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні хронічних вірусних уражень печінки / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна // Art of medicine. – 2018. – № 4. – С. 94–97

14. Kolotvin A. O., Clipping of the elements of the gallbladder neck taking into consideration pathomorphological results in patients with acute calculous cholecystitis in combination with chronic viral hepatitis./ A. O. Kolotvin,

L. I. Kolotvina // Journal of Education, Health and Sport. 2019; 9(2): 596-600. eISSN 2391–8306.

15. Каштальян М. А. Діагностика вірусів гепатитів при гострому калькульозному холециститі за допомогою експрес-тестів / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 6(158). – С. 33–37. (*Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тексту*).

16. Колотвін А. О. Застосування гемостатичного матеріалу на основі хітозану для зупинки кровотечі з ложа жовчного міхура при лапароскопічній холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні гепатитів та цирозу печінки / А. О. Колотвін, Є. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ. – 2016. – С. 317-320.

17. Пат. 113968 Україна МПК (2006.01) А 61L 15/28 Спосіб припинення кровотечі ложа жовчного міхура після холецистектомії / Каштальян М. А., Колотвін А. О., Герасименко О. С.; заявник та патентовласник: Одеський національний медичний університет. – № u 201608252; заявл. 26.07.2016 р.; опубл. 27.02.2017, Бюл. № 4.

18. Каштальян М. А. Способи обробки кукси міхурової протоки і артерії під час лапароскопічної холецистектомії у хворих гепатитами / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, В. В. Павлішин, О. А. Квасневський // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 2(70). – С. 87. (*Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тез*).

19. Каштальян М. А. Опыт хирургического лечения пациентов с хроническим калькулезным холециститом в стационаре короткого пребывания / М. А. Каштальян, В. В. Павлишин, А. А. Колотвин // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 2(70). – С. 76.

20. Колотвін А. О. Передопераційна діагностика хронічного вірусного гепатиту у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, Е. О. Калафіцький, Н. В. Гордіна, А. А. Пирисунько, Ю. В. Бацак // Науково-практична

конференція «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб», 2–3 червня, 2016 р.: тез. доп. – Одеса. – 2016. – С. 31–33. (Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тез).

21. Колотвін А. А. Применение полимерных клипс при лапароскопической холецистэктомии у больных хроническими гепатитами / А. А. Колотвін // XXIII международный конгресс ассоциации гепатопанкреатодуоденальных хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», 14–16 сентября, 2016 г.: тез. докл. – Минск. – 2016. – С. 444–445.

22. Колотвін А. О. Досвід застосування швидких тестів для діагностики вірусних гепатитів В і С у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, Е. О. Хурчаков, Д. Г. Шахбазов // Науково-практична конференція «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.», 15–16 квітня, 2016 р.: тез. доп. – Одеса. – 2016. – С. 57–59.

23. Kolotvin A. A. Experience with rapid tests viral hepatitis Band C in patients with acute cholecystitis / A. A. Kolotvin, Okedairo Tobi, Oyeniye Sunday // Науково-практична конференція «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини», 24–25 червня, 2016 р.: тез. доп. – Львів. – 2016. – С. 31–34.