

Б.Ф. Шевченко
О.В. Зелениук
О.М. Бабій

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Надійшла: 24.01.2020

Прийнята: 03.03.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.50-57>

УДК 612.359:616.36-008.64

ФУНКЦІОНАЛЬНА МОРФОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ПОЗАПЕЧІНКОВОМУ ХОЛЕСТАЗИ НЕПУХЛИННОГО ГЕНЕЗУ

Shevchenko B.F. , Zeleniuk O.V.  ✉, Babii O.M.  Functional morphology of the liver in extrahepatic cholestasis of non-tumor genesis.

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

ABSTRACT. Background. To date, there is no data on the possibility of using elastography to assess the functional morphology of the liver in extrahepatic cholestasis (EHC) of non-tumor genesis. **Objective.** To determine the status of functional morphology of the liver in patients with different types of EHC of non-tumoral genesis in comparison with elastometry. **Methods.** The analysis is based on a preoperative examination of 121 patients with EHC of non-tumor genesis, treated at the Department of Digestion Surgery of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine from 2013 to 2019, which were divided into 4 groups depending on the presence of jaundice and hepatocytes damage. All patients underwent standard clinical trials, US, SWE D2. The presence of endogenous intoxication (EI) was determined by the content of medium molecular peptides (MMP). Intraoperative liver biopsy was performed in 65 patients with different types of EHC non-tumoral genesis: 17 patients with type 1, 14 patients with type 2, 15 type 3 and 19 patients with type 4. **Results.** Variants of progression of changes in functional morphology of the liver were determined in 4 types of EHC of non-tumoral genesis in comparison with elastometry data and biochemical studies. **Conclusion.** Functional morphology of the liver depends on the type of EHC of non-tumoral genesis, with the progression of inflammation, varying degrees of destruction of hepatocytes, proliferation and destruction of ducts with obstruction of bile ducts, fibrosis and cirrhosis of the liver. According to SWE, liver stiffness does not reflect the actual status of functional liver morphology in patients with non-tumor EHC, but may indicate its duration.


Key words: extrahepatic cholestasis of non-tumor genesis, elastometry, markers of endogenous intoxication, liver biopsy.

Citation:

Shevchenko BF, Zeleniuk OV, Babii OM. [Functional morphology of the liver in extrahepatic cholestasis of non-tumor genesis]. Morphologia. 2020;14(1):50-7. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.1.50-57>

 Shevchenko B.F. 0000-0001-9253-4883

 Zeleniuk O.V. 0000-0002-3703-7064

 Zeleniuk O.V. 0000-0002-3703-7064

✉ zeleniuk.a.v@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

Незважаючи на тривале вивчення морфологічних змін печінки при позапечінковому холестази (ПХС), на сьогоднішній день не повністю досліджені прижиттєві зміни функціональної морфології печінки у хворих з гострим і хронічним ПХС непухлинного генезу [1-9]. Гістологічні дослідження взятої тканини печінки дають можливість своєчасно встановити особливості гісто-структурних змін печінки при ПХС. М. Mayer і співавт., виконавши пункційну біопсію печінки у 166 хворих під час операцій на жовчних протоках (ЖП) вважають, що таке дослідження пока-

зано всім хворим без винятку [7].

Однак біопсія печінки це інвазивний метод, який несе певні неминучі ризики розвитку ускладнень [2, 4, 5, 9]. Крім того, точність біопсії печінки при оцінці фіброзу ставили під сумнів через внутрішньо- та інтеробсерверні мінливості та помилки, що підтверджено як в клінічній практиці [9], так і в експериментальних дослідженнях [10-13]. Ці обмеження призвели до розвитку неінвазивних методів оцінки морфологічного стану печінки.

Зараз широке впровадження в практику отримали неінвазивні методики дослідження,

зокрема, нещодавно, було розроблено кілька ультразвукових та МРТ методів для кількісної оцінки еластичності печінки. Одним з найбільш точних та поширених серед них є метод зсувно-вильової еластографії. Існують дані, що ПХС впливає на еластичність печінки, незалежно від наявності фіброзу/цирозу печінки, але при цьому збільшення жорсткості печінки в випадку наявних процесів ПХС може бути пов'язане з підвищенням гідростатичного тиску в протоках за рахунок погіршення відтоку жовчі, набряком паренхіми печінки та наявними запальними процесами в протоках [3, 4, 5, 9].

Однак, до теперішнього часу немає даних про можливість використання еластографії для оцінки функціональної морфології печінки при ПХС непухлинного генезу.

Мета – визначити стан функціональної морфології печінки у хворих з різними типами позапечінкового холестазу непухлинного генезу в співставленні з даними еластометрії.

Матеріали та методи

В основу роботи покладено аналіз обстеження 121 хворого з ПХС непухлинного генезу, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії органів травлення ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" за період з 2013 по 2019 рр. ПХС у 22 хворих (18,18%) хворих обумовлений хронічним калькульозним холециститом з явищами дискнезії сфінктера Одді, у 28 хворих (23,14%) - холедохолітазом після холецистектомії, у 18 хворих (14,87%) - стенозуючим папілітом після холецистектомії, у 16 хворих (13,22%) - резидуальним холедохолітазом, у 12 (9,91%) - холедохолітазом з хронічним калькульозним холециститом та стенозуючим папілітом, у 6 (4,95%) - холедохолітазом зі стенозом термінального відділу холедоуху, у 3 (2,47%) - фіксованим конкрементом термінального відділу холедоуху та хронічним калькульозним холециститом, у 2 (1,65%) - холедохолітазом з хронічним калькульозним холециститом, ускладненим холедоходуоденальною норичею, у 5 пацієнтів (4,13%) - синдром Міріззі та у 9 пацієнтів (7,43%) – загостренням панкреатиту на тлі холедохолітазу з хронічним калькульозним холециститом.

На відміну від внутрішньопечінкового холестазу, зміни морфології печінки при ПХС непухлинного генезу прийнято поділяти на ранні (протягом перших 10 діб) та пізні [4], тож тривалість ПХС з жовтяницею ми визначали згідно класифікації Є.В.Смирнова (1974). Гострий холестаз (тривалістю до 10 діб) спостерігався у 35,5% хворих (n=43), тривалий холестаз (від 10 до 30 діб, перебіг якого після інтенсивного приступу приймав стійкий характер і тривав до 4 тижнів) спостерігався у 44,62% хворих (n=54), а хронічний (тривалістю понад 30 діб) – у 19,83% (у 24 хворих).

Для вирішення поставлених завдань на підс-

таві даних біохімічного дослідження крові хворих було розподілено на 4 типи ПХС:

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

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

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

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

З дослідження були виключені пацієнти, що мали такі супутні захворювання: вірусні та аутоімунні гепатити; хвороба Кароллі; хвороба Вільсона-Коновалова; синдром Жильбера; онкологічний генез жовтяниці. Для максимального виключення хибних результатів еластометрії з дослідження були виключені пацієнти з метаболічним синдромом.

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

Концентрацію загального білірубину у сироватці крові визначали згідно інструкцій до наборів фірми EliTech (Франція). Активність АЛТ, АСТ, ЛФ, γ -глутамілтрансферази (ГГТП) сироватки крові визначали методом ультрафіолетової кінетики (ALT/GPT, АСТ – AST/GOT), рекомендованим Міжнародною Федерацією Клінічної Хімії (IFCC), згідно інструкцій до наборів фірми EliTech (Франція). Наявність ендогенної інтоксикації (EI) визначали за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП) за В.В. Ніколайчуком. Процеси фіброзу оцінювали за вмістом гідрокси-проліну вільного (ГПв) та глікозоаміногліканів (ГАГ). У сироватці крові вміст ГАГ визначали за Римінгтоном, ГПв – за Осадчуком, активацію запального процесу оцінювали за рівнем альфа1-кислого гликопептиду, вміст якого визначали за Weimer [14]. Оцінку змін біохімічних показників давали відповідно їх вмісту у крові відносно здорових 20 осіб (група контролю).

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

Інтраопераційна біопсія виконана у 65 хворих з різними типами ПХС непухлинного генезу: у 17 пацієнтів з ПХС 1 типу, у 14 пацієнтів з ПХС 2 типу, у 15 пацієнтів ПХС 3 типу та 19 пацієнтів ПХС 4 типу (у двох з яких перебіг за-

хворювання ускладнився розвитком цирозу печінки).

Забір гістологічного матеріалу печінки після отримання інформованої згоди пацієнтів здійснювали інтраопераційно за допомогою біопсійної системи Marnum Bard одноразовими голками Unicore (Medax, Італія) 16G в правій долі печінки на глибині 22 мм. Для гістологічного дослідження отримані 2-3 стовпчики тканини печінки фіксували в 10%-ному розчині нейтрального формаліну, проводили зневоднення в спиртах висхідної концентрації та заливали парафіном. Гістологічні зрізи завтовшки 3-5 мкм забарвлювали гематоксиліном Майєра та гематоксиліном і еозином за стандартними процедурами [15].

Результати

У хворих з ПХС I типу, серед яких було 15 жінок та 2 чоловіків у віці від 29 до 63 років, середній рівень білірубину складав $23,5 \pm 1,7$ мкмоль/л, АлАт - $38,2 \pm 3,45$ Од/л, АсАт -

$36,9 \pm 4,14$ Од/л - що свідчило про відсутність цитолізу, а показники ЛФ - $284 \pm 32,4$ Од/л та ГГТП - $247 \pm 34,6$ Од/л - про наявність холестазу, рівень СМП-726 ± 36 г/л, показники передопераційної еластометрії склали $6,02 \pm 0,22$ кПа. Діаметр холедоха, за даними УЗД, складав $7,58 \pm 0,12$ мм. У 5 з 7 обстежених пацієнтів морфологічні зміни в печінці були мінімальні: тканина печінки зберігла характерну часточкову будову, ядра гепатоцитів були однорідними, добре сприймали гематоксилін, а самі гепатоцити розташовувались радіально. Цитоплазма гепатоцитів була дрібно зернистою та мала характерну базофілію. Морфологічні зміни в портальних трактах не зазначалися. Лише у 2 (11,76%) хворих з ПХС I типу відмічені гетерогенні патологічні зміни печінки. Вони виявлялися в дрібно- та крупно крапельній жировій дистрофії гепатоцитів з фокальною гідропічною дистрофією (рис.1).

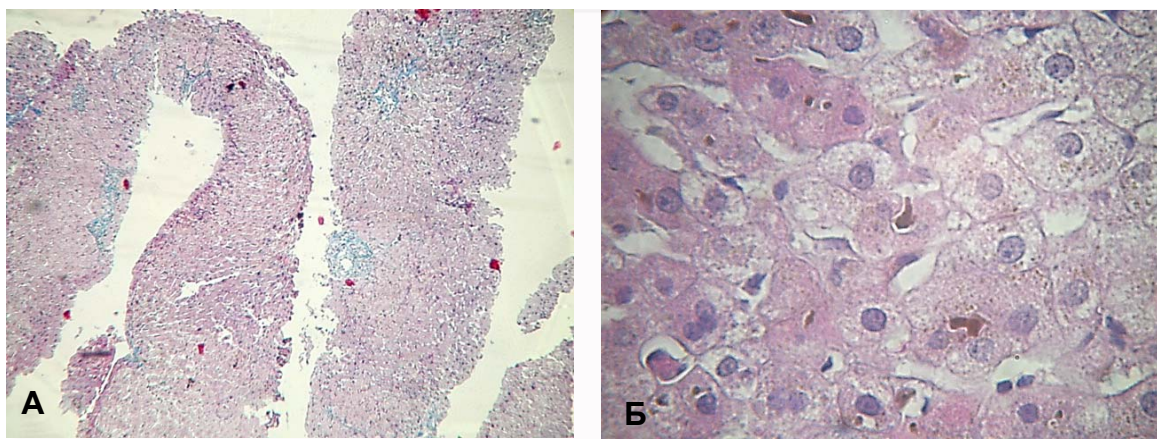


Рис. 1. Морфологічна картина печінки при ПХС I типу з мінімальною активністю гепатиту (A1), ознаки фіброзу відсутні (F0), помірна крупно крапельна жирова дистрофія, каналікулярна форма холестазу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. А - $\times 100$, Б - $\times 400$.

Рівень СМП, а також оцінка функціональної морфології печінки при ПХС I типу показав у всіх біоптатах печінки помірні дифузні запальні зміни, що носять початковий характер, а відмінною особливістю даного типу є практично нормальна гістоструктура печінки без явищ фіброзу.

У хворих з ПХС II типу, серед яких було 9 жінок і 5 чоловіків, середній рівень білірубину складав $34,7 \pm 3,2$ мкмоль/л, АлАт - $136 \pm 27,8$ Од/л, АсАт - $84,13 \pm 15,5$ Од/л - що свідчило про наявність цитолізу, а показники ЛФ - $262 \pm 32,8$ Од/л та ГГТП - $345 \pm 37,6$ Од/л - про наявність холестазу, рівень СМП - $902 \pm 56,4$ г/л, показники передопераційної еластометрії склали $6,38 \pm 0,17$ кПа. Діаметр холедоха, за даними УЗД, складав $8,11 \pm 0,19$ мм. Морфологічно у хворих з ПХС II типу в біоптатах печінки відмічені більш значні запальні зміни. При цьому, відмінною особливістю хворих з тривалою жовтяницею було більш виражений характер запалення в перипортальній зоні з

превалюванням помірного та вираженого запалення в порівнянні з біоптатами пацієнтів без жовтяниці та цитолізу. Запальний процес був більш поширеним та захоплював гепатоцити периферичного відділу печінкової частки. Визначалися гепатоцити в різній стадії розпаду, виявлялися ділянки мікронекрозу, з лімфоїдними агрегатами, а холестаз охоплював як центральну, так і інтермедійну зони часток печінки. Явища холангіту та перихолангіту виявлені у 6 (42,85%) з 14 хворих, не дивлячись на те, що клінічно ці явища не були виражені. Однак, якщо у хворих без жовтяниці та пошкодження гепатоцитів жовчні протоки були помірно розширені з явищами холестазу та частковим перихолангітом, то у 12 (85,71%) хворих з 14 біоптатів виявлено звуження жовчних протоків за рахунок помірного здавлення ззовні запальним інфільтратом.

Типовим для зон холестатичного ураження печінки у хворих з ПХС II типу була характерна

зерниста (білкова) дистрофія гепатоцитів (рис.2).

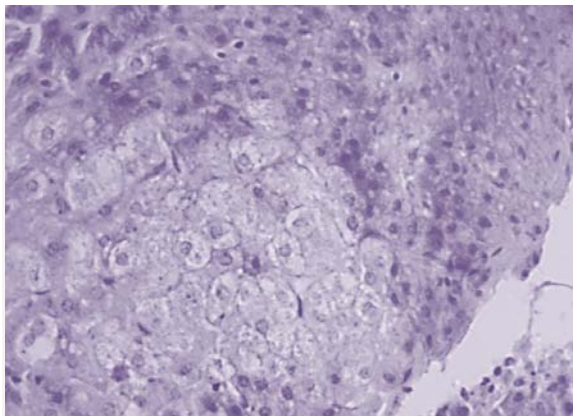


Рис. 2. Морфологічна картина печінки при ПХС II типу: локальна гідропічна (білкова) дистрофія гепатоцитів, неоднорідність ядер, виражені запальні явища. Забарвлення гематоксиліном Майєра. $\times 400$.

Середньо- та крупнокраплина жирова дистрофія знайдена у 3 (21,42%) хворих з ПХС II типу. Про активність гепатиту реактивного генезу у 1 (7,14%) хворого, поряд з інтралобулярною дегенерацією гепатоцитів і фокальними некрозами, свідчила і наявність нейтрофільних лейкоцитів в паренхімі і портальних трактах печінки. У всіх пацієнтів спостерігалось легке фіброзування портальних трактів (рис. 3), коли фібробласти і ретикулярні клітини, колагенові та еластинові волокна створювали механічний каркас трактів, навколо яких дифузно розташувались клітини лімфо-моноцитарного ряду (лімфоцити, плазматичні клітини, лейкоцити, рідкі тучні клітини).

Співвідношення внутрішньоканальцевого холестазу до цитоплазматичного, серед хворих з ПХС II типу, дорівнює 1:2,4. Тобто при ПХС без жовтяниці з пошкодженням гепатоцитів в майже

три рази частіше зустрічається цитоплазматичне накопичення жовчного пігменту, ніж внутрішньоканальцеве.

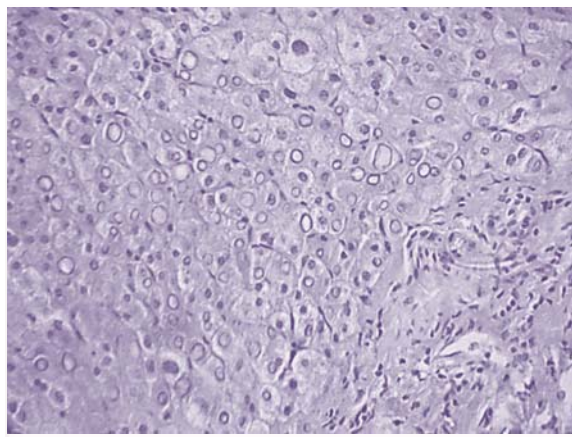


Рис. 3. ПХС II типу. Легке фіброзування портальних трактів. Забарвлення гематоксиліном Майєра. $\times 200$.

У хворих з ПХС III типу, серед яких було 12 жінок і 3 чоловіків, середній рівень білірубину склав $159 \pm 12,75$ мкмоль/л, АлАт - $39,8 \pm 5,1$ /л, АсАт - $40,4 \pm 6,8$ Од/л - що свідчило про наявність цитолізу, а показники ЛФ - $310 \pm 59,1$ Од/л та ГГТП - $260 \pm 41,4$ Од/л - про наявність холестазу, рівень СМП - $1050 \pm 75,7$ г/л, показники передопераційної еластометрії склали $7,81 \pm 0,3$ кПа. Діаметр холедоха, за даними УЗД, склав $9,3 \pm 0,24$ мм.

Морфологічно у хворих з ПХС III типу в біоптатах печінки відмічена менш поширена зерниста (білкова) дистрофія гепатоцитів, дифузний характер запального інфільтрату помірної та сильної вираженості з формуванням лімфоїдних агрегатів та всередині часток (рис.4).

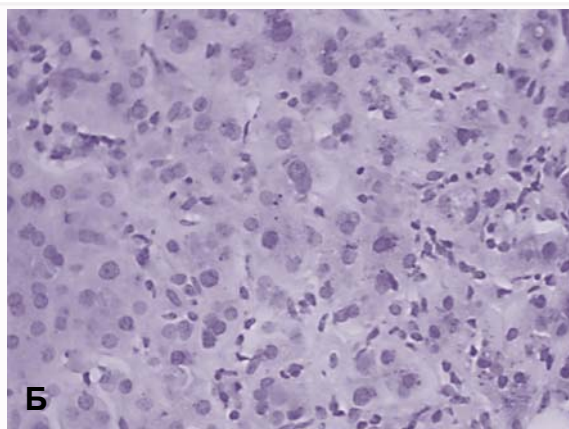
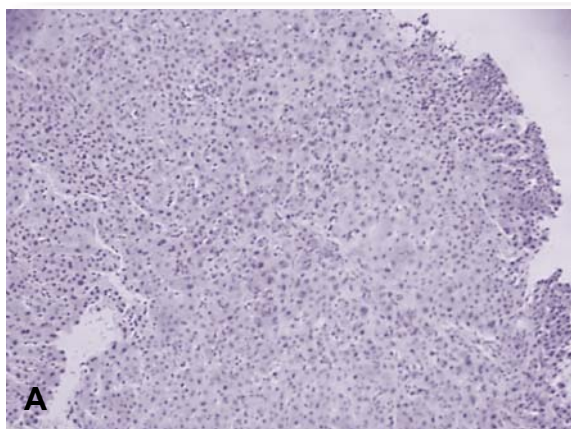


Рис. 4. ПХС III типу. Виражений розповсюджений холестаза. Забарвлення гематоксиліном Майєра. А - $\times 100$, Б - $\times 400$.

Більшість гепатоцитів втратили свою форму, у всіх пацієнтів з ПХС III типу була характерна закупорка жовчних протоків на фоні зміни

жовчоутворення, проліферація та розширення ЖП, з деструкцією епітелію ЖП та обтурацією їх просвіту (рис. 5).

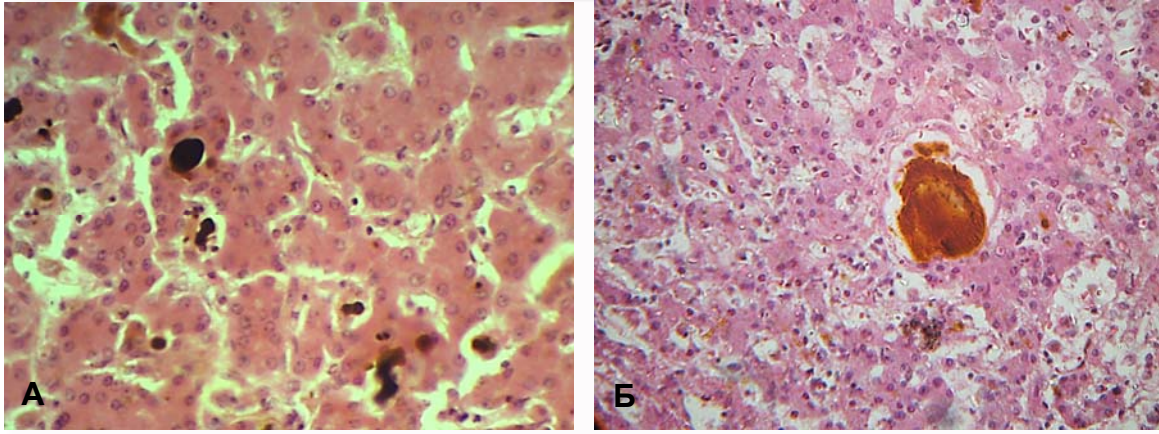


Рис. 5. ПХС III типу. Внутрішньоканальцева форма холестазу, з жовчними тромбами. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

Структурні зміни печінки при ПХС III типу на відміну від ПХС I та II типу, характеризувалися, окрім цитоплазматичного холестазу, наявністю холангіту і стазу жовчі в жовчних каналцях третьої зони ацинусів.

В цих випадках на тлі осередкових скупчень нейтрофільних лейкоцитів гранули жовчного пігменту спостерігалися в жовчних каналцях, які створені контактною клітинною оболонкою гепатоцитів в печінкових балках (рис.6).

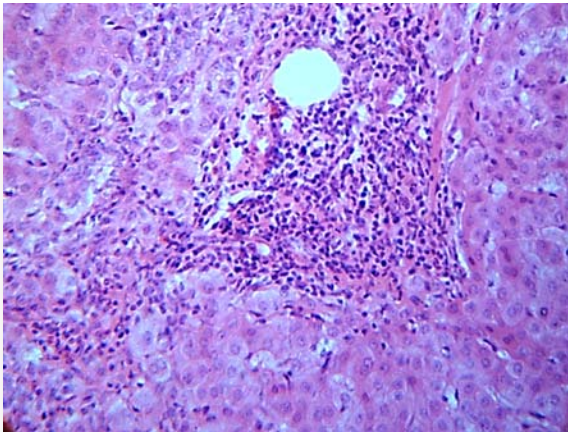


Рис. 6. ПХС III типу. Виражений розповсюджений внутрішньоканальцевий холестаза з ознаками холангіту. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 200$.

У хворих з ПХС IV типу, серед яких було 12 жінок і 7 чоловіків, у 3 (15,78%) пацієнтів перебіг захворювання ускладнився розвитком цирозу печінки. Середній рівень білірубіну складав $313,8 \pm 28,1$ мкмоль/л, АлАт - $287 \pm 44,6$ Од/л, АсАт - $242 \pm 49,67$ Од/л - що свідчило про наявність цитолізу, а показники ЛФ - $630 \pm 81,2$ Од/л та ГГТП — $610 \pm 69,9$ Од/л - про наявність холестазу, рівень СМП - $1139 \pm 78,4$ г/л, середні показники передопераційної еластометрії склали $8,02 \pm 0,36$ кПа (у пацієнтів з цирозом $13,95 \pm 0,3$ кПа), діа-

метр холедоха, за даними УЗД, складав $13,06 \pm 0,72$ мм.

Аналіз гістоанатомії печінки показує, що морфологічно у всіх біоптатах печінки при ПХС IV типу відмічені різко виражені запальні зміни, а відмінною особливістю хворих з хронічною жовтяницею є максимально виражений характер запалення в порівнянні з іншими типами, процес був більш поширеним та захоплював гепатоцити периферичного відділу печінкової дольки з виявленням гепатоцитів в різній стадії розпаду та виявленням ділянок мостовидного некрозу у всіх біоптатах печінки при ПХС IV типу, з мікронекрозами в епітелії дуктул, а холестаза охоплював як центральну, так і інтермедійну зони частки печінки (рис.7).

Обговорення

Були визначені стадійність та варіанти прогресування змін функціональної морфології печінки при 4 типах ПХС непухлинного генезу в співставленні з даними еластометрії та біохімічних досліджень.

Морфологічно було підтверджено наявність прихованого запалення у хворих з ПХС I типу непухлинного генезу без явищ жовтяниці та пошкодження гепатоцитів, що співвідноситься зі збільшеним рівнем СМП.

Наші результати в цілому підтверджують результати Millonig et al. [9], що спостерігали підвищення показників жорсткості печінки у пацієнтів із позапечінковим холестазом пухлинного генезу та успішне зменшення показників жорсткості після біліарного дреноування.

Визначено, що показники жорсткості печінки за даними SWE значно переоцінюють стадію фіброзу у хворих на ПХС непухлинного генезу та не відображають реальний морфологічний стан печінки, що може (нарівні зі статтю, ІМТ, наявністю метаболічного синдрому, підвищенням АлАТ, наявним цирозом) слугувати причиною хибно позитивних результатів при оцінюванні фібротичних процесів у даних хворих.

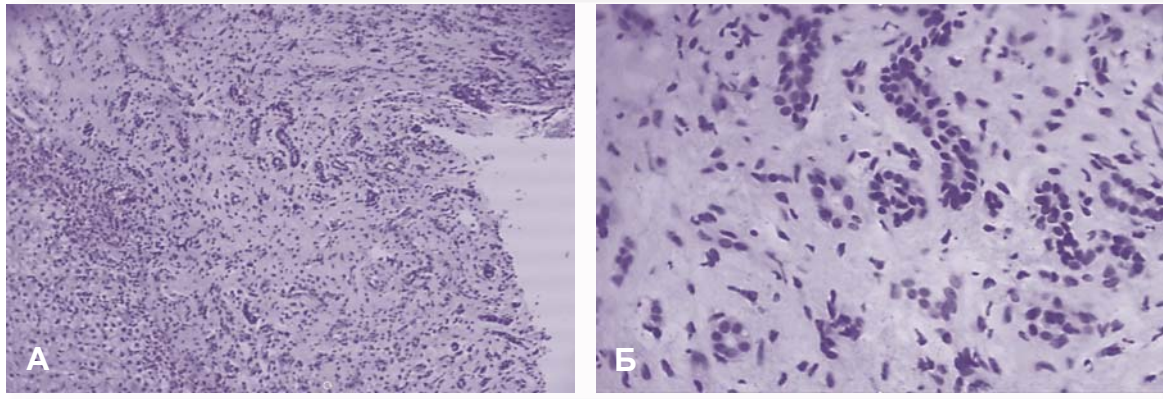


Рис. 7. ПХС IV типу. Біліарний цироз. Жовчні циліндри в розширених жовчних каналцях, що складаються зі згустків жовчі, частіше в центрі часток. Забарвлення гематоксиліном Майєра. А - $\times 100$, Б - $\times 400$.

Як продемонстрували Millonig et al. [9] значення жорсткості печінки різко зростали після експериментальної перев'язки холедоха у свиней протягом 120 хвилин та швидко зменшувалися протягом 30 хвилин після відновлення току жовчі, що робить перспективним подальше дослідження жорсткості печінки в умовах хірургічної корекції в якості неінвазивного способу профілактики синдрому «швидкого скидання» жовчі у хворих з ПХС непухлинного генезу.

Цитоплазматична форма холестазу є характерною ознакою у хворих з ПХС I типу - без жовтяниці та пошкодження гепатоцитів. Визначено, що холестаз спочатку є централобулярним і швидко прогресує. Надалі він поширюється на портальні тракти. Поступово виникають великі вогнища некрозу гепатоцитів з утворенням по периферії реактивного запалення, представлено переважно нейтрофілами і макрофагами. Для ПХС непухлинного генезу характерна проліферація жовчних проток (маргінальна проліферація), яка часто веде до пошкодження та загибелі оточуючих гепатоцитів і запалення. Провідним чинником ушкодження (апоптозу і некрозу) гепатоцитів при ПХС непухлинного генезу є накопичення в них компонентів жовчі, а саме гідрофобних солей жовчних кислот [7].

Інтенсивність лімфо-плазмодитарної інфільтрації портальних трактів вище у хворих з II та III типом ПХС непухлинного генезу, в порівнянні з хворими з ПХС I типу, що свідчить про пряму залежність ступеня хронічного гепатиту від поглиблення ПХС.

У хворих з II та III типом ПХС непухлинного генезу спостерігається однаковий рівень розвитку різних форм фіброзу в паренхімі та портальних трактах. Між тим, перидуктальний фіброз частіше спостерігається у хворих з II типом, ніж у хворих з ПХС I типу.

Загальним для всіх типів ПХС непухлинного генезу є переваження білкової дистрофії над жировою.

Встановлено, що для хворих з ПХС I типу

характерна наявність слабо-вираженого холестатичного гепатиту, характерною ознакою для хворих з ПХС II-IV типу поряд з поступовим підвищенням білірубінемії є прогресування явищ холестатичного гепатиту.

При порівнянні типів ПХС непухлинного генезу між собою спостерігається тенденція до поступового посилення процесів запалення та мікронекрозу печінкової тканини, білкової дистрофії та фіброзування в залежності від термін ПХС. Встановлена кореляційна залежність між фіброзом і терміном ПХС ($r=0,63$, $p<0,007$), між некрозом і посиленням фібротичних процесів печінкової тканини ($r=0,58$, $p<0,04$).

Встановлений однаковий рівень розвитку різних форм фіброзу в паренхімі та портальних трактах у хворих з ПХС непухлинного генезу II і III типу. Між цим, перидуктальний фіброз достовірно вище спостерігався у хворих з рівнем білірубину в крові >100 моль/л, ніж у хворих з ПХС I типу ($p<0,05$). Ця обставина свідчить про вирогідний зв'язок рівня білірубину в крові з перидуктальним фіброзом.

Висновки

1. На підставі даних біохімічних досліджень крові, які корелюють ($r = 0,69$) з діаметром холедоха, за даними УЗД, визначені 4 типи позапечінкового холестазу непухлинного генезу.

2. Стан функціональної морфології печінки залежить від типу ПХС непухлинного генезу, при прогресуванні якого розвиваються явища запалення, різного ступеня деструкції гепатоцитів, проліферації та деструкції протоків з обтурацією жовчними тромбами, фіброзу та цирозу печінки.

3. Показники жорсткості печінки за даними SWE не відображають реальний стан функціональної морфології печінки у хворих на ПХС непухлинного генезу, але можуть вказувати на його тривалість.

Перспективним є подальше дослідження жорсткості печінки в умовах хірургічної корекції

в якості неінвазивного способу моніторингу синдрому «швидкого скидання» жовчі у хворих з ПХС непухлинного генезу.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної теми «Вивчити основні порушення сфінктерного апарату при патології езофагогастроудоденальної зони, розробити та удосконалити способи їх діагностики і хірургічної корекції з застосуванням малоінвазивних технологій» (номер державної реєстрації 0117U000579).

Літературні джерела

References

1. Siplivyi VA, Evtushenko DV, Naumova OV, Andreevich SA, Evtushenko AV. [Morphological changes of the liver in obturation jaundice, caused by choledocholithiasis, depending on its duration]. *Klinichna khirurgiia*. 2016;2:20-3. Russian.
2. Kim D.K., Choi J.Y., Park M.S., Kim M.J., Chung Y.E. [Clinical feasibility of MRE elastography in patients with biliary obstruction]. *AJR*. 2018; 210(6), 1273-8. doi.org/10.2214/AJR.17.19085.
3. Trifan A, Sfarti C, Cojocariu C, Dimache M, Cretu M, Hutanasu C, Stanciuet C. Increased liver stiffness in extrahepatic cholestasis caused by choledocholithiasis. *Hepat Mon*. 2011;11(5):372-5. PMC3212780.
4. Kubo K, Kawakami H, Kuwatani M, Nishida M, Kawakubo K, Kawahata S, Taya Y, Kubota Y, Amano T, Shirato H, Sakamoto N. Liver elasticity measurement before and after biliary drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterology*. 2016;16:65. doi: 10.1186/s12876-016-0479-3.
5. Shen QL, Chen YJ, Wang ZM, Zhang TC, Pang WB, Shu J, Peng CH. Assessment of liver fibrosis by Fibroscan as compared to liver biopsy in biliary atresia. *World J Gastroenterol*. 2015;21(22):6931-6. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6931.
6. Kashaeva MD, Proshin AV, Afanas'ev AN, GavriloVA KV, Golushko AV. [Liver morphology in mechanical jaundice]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarsvennogo universiteta*. 2018;6(112):8-11. Russian.
7. Tsyrukunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP, Kravchuk RI. [Clinical Morphology of liver: Cholestases]. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;16(4):468-80. Russian. doi: 10.25298/2221-8785-2018-16-4-468-480.
8. Gaidar IuA, Ostrovs'kii OS, Ratchik VM, Kononov IM. [Features of morphological liver damage in the dynamics of obstructive cholestasis in the clinic and experiment]. *Morphologia*. 2007;1(2):41-6. Ukrainian. doi: 10.26641/1997-9665.2007.2.41-46.
9. Millonig G., Reimann F.M., Friedrich S., Fonouni H., Mehrabi A., Büchler M.W., Seitz H.K., Mueller S. [Extrahepatic Cholestasis Increases Liver Stiffness (FibroScan) Irrespective of Fibrosis]. *Hepatology*. 2008; 48(5), 1718-23. doi:10.1002/hep.22577.
10. Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Ultrastructural changes in hemomicrocirculation and pancreatic parenchyma in the development of experimental acute pancreatitis in rats]. *World of Medicine and Biology*. 2017;13(3):114-9. Ukrainian.
11. Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Hepatic microcirculation and its role in development of pathological changes of the liver in experimental acute pancreatitis]. *Morphologia*. 2019;13(2):18-26. Ukrainian.
12. TverdokhleB IV, Beregovenko IM, Zinenko DYU. [Violation of hepatic microcirculation in the development of pathological changes in the liver when modeling acute pancreatitis in rats]. *Eruditio Juvenium*. 2013;4:34-43. Russian.
13. Beregovenko IM, Zinenko DYU, Tverdokhlib IV. [Microcirculation and pathomorphological changes of pancreas in development of an experimental acute pancreatitis in rats]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2016;2(128):331-5. Ukrainian.
14. Kamyshnikov VS. *Spravochnik po kliniko-biokhimiCheskoj laboratornoj diagnostike [Handbook of clinical and biochemical laboratory diagnostics]*. 2th ed. Minsk (Belarus); 2002. 463 p. Russian.
15. Korzhevsky DE, Gilyarov AV. *Osnovy gistologicheskoy tekhniki [Basics of histological technique]*. SPb: SpetsLit; 2010. 95 p. Russian.

Шевченко Б.Ф., Зеленюк О.В., Бабій О.М. Функціональна морфологія печінки при позапечінковому холестазі непухлинного генезу.

РЕФЕРАТ. Актуальність. До теперішнього часу немає даних про можливість використання еластографії для оцінки функціональної морфології печінки при ПХС непухлинного генезу. **Мета** – визначити стан функціональної морфології печінки у хворих з різними типами позапечінкового холестазу непухлинного генезу в співставленні з даними еластометрії.

Методи. В основу роботи покладено аналіз передопераційного обстеження 121 хворого з ПХС непухлинного генезу, які перебували на лікуванні у відділенні хірургії органів травлення ДУ "Інститут гастроентерології НАМН України" в період з 2013 по 2019 рр., та які були розподілені на 4 групи в залежності від наявності жовтяниці та пошкодження гепатоцитів. Всім пацієнтам проводились стандартні загальноклінічні дослідження, УЗД, SWE. Наявність ендогенної інтоксикації (ЕІ) визначали за вмістом середньомолекулярних пептидів (СМП). Інтраопераційна біопсія печінки виконана у 65 хворих з різними типами ПХС непухлинного генезу: у 17 пацієнтів з ПХС 1 типу, у 14 пацієнтів з ПХС 2 типу, у 15 пацієнтів ПХС 3 типу та 19 пацієнтів ПХС 4 типу. **Результати.** Були визначені стадійність та варіанти прогресування змін функціональної морфології печінки при 4 типах ПХС непухлинного генезу в співставленні з даними еластометрії та біохімічних досліджень. **Підсумок.** Стан функціональної морфології печінки залежить від типу ПХС непухлинного генезу, при прогресуванні якого розвиваються явища запалення, різного ступеня деструкції гепатоцитів, проліферації та деструкції протоків з обтурацією жовчними тромбами, фіброзу та цирозу печінки. Показники жорсткості печінки за даними SWE не відображають реальний стан функціональної морфології печінки у хворих на ПХС непухлинного генезу, але можуть вказувати на його тривалість.

Ключові слова: позапечінковий холестаза непухлинного генезу, еластометрія, маркери ендогенної інтоксикації, біопсія печінки.

Шевченко Б.Ф., Зеленюк А.В., Бабій А.М. Функциональная морфология печени при внепеченочном холестазе неопухолевого генеза.

РЕФЕРАТ. Актуальность. К настоящему времени нет данных о возможности использования эластографии для оценки функциональной морфологии печени при внепеченочном холестазе (ВПХ) неопухолевого генеза. **Цель** – определить состояние функциональной морфологии печени у больных с различными типами ВПХ неопухолевого генеза в сопоставлении с данными эластометрии. **Методы.** В основу работы положен анализ обследования 121 больного с ВПХ неопухолевого генеза, находившихся на лечении в отделении хирургии органов пищеварения ГУ "Институт гастроэнтерологии НАМН Украины" в период с 2013 по 2019 гг. и которые были распределены на 4 группы в зависимости от наличия желтухи и повреждения гепатоцитов. Всем пациентам проводились стандартные общеклинические исследования, УЗИ, SWE. Наличие эндогенной интоксикации (ЭИ) определяли по содержанию средномолекулярных пептидов (СМП). Интраоперационная биопсия печени выполнена у 65 больных с различными типами ВПХ неопухолевого генеза: у 17 пациентов с ВПХ 1 типа, у 14 пациентов с ВПХ 2 типа, у 15 пациентов ВПХ 3 типа и 19 пациентов ВПХ 4 типа. **Результаты.** Были определены стадийность и варианты прогрессирования изменений функциональной морфологии печени при 4 типах ВПХ неопухолевого генеза в сопоставлении с данными эластометрии и биохимических исследований. **Заключение.** Состояние функциональной морфологии печени зависит от типа ВПХ неопухолевого генеза, при прогрессировании которого развиваются явления воспаления, различной степени деструкции гепатоцитов, пролиферации и деструкции протоков с обтурацией желчными тромбами, фиброза и цирроза печени. Показатели жесткости печени по данным SWE не отражают реальное состояние функциональной морфологии печени у больных ВПХ неопухолевого генеза, но могут указывать на его продолжительность.

Ключевые слова: внепеченочный холестаза неопухолевого генеза, эластометрия, маркеры эндогенной интоксикации, биопсия печени.