

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Біологічний факультет

**Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом
цивільного захисту та медицини**

**Кваліфікаційна робота
магістра**

**на тему: КЛІНІКО-БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ХВОРИХ НА
ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ**

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.0912-б-з

спеціальності 091 Біологія

освітньої програми Біологія

А.П. Добровольська

Керівник к.б.н., доц. Н.В. Новосад

Рецензент к.б.н., доц. В. В. Копійка

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет біологічний

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія

Освітня програма Біологія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри О. Г. Куш

«___» _____ 2022 року

ЗАВДАННЯ

на кваліфікаційну роботу студенту

Добровольській Аліні Павлівні

1. Тема роботи Клініко-біохімічні показники крові хворих на жовчнокам'яну хворобу у динаміці лікування

керівник роботи Новосад Наталія Василівна, доцент, к.б.н.

затверджені наказом ЗНУ від « 01 » 05 2023 року № 645 – с .

2. Строк подання студентом роботи грудень 2023 року

3. Вихідні дані до роботи: Курсова робота «Клініко-біохімічні показники крові при жовчнокам'яній хворобі»

Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): Складання схеми дослідження; підбір методик та груп обстежених; дослідження стану гематологічних та біохімічних показників крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу при госпіталізації; дослідження стану гематологічних та біохімічних крові у хворих на момент виписки з поліклінічного закладу; аналіз змін досліджуваних показників у хворих на жовчнокам'яну хворобу

4. Перелік графічного матеріалу: табл. 3.1 – Гематологічні показники у хворих на жовчнокам'яну хворобу; табл. 3.2 – Показники лейкограми у хворих на жовчнокам'яну хворобу; табл. 3.3 – Біохімічні показники крові у хворих на ЖКХ; рис. 1.1 – Зовнішній вигляд кожного типу каменів жовчного міхура,

5. Консультанти розділів роботи

| Розділ | Прізвище, ініціали та посада консультанта | Підпис, дата | |
|--------|---|----------------|------------------|
| | | завдання видав | завдання прийняв |
| 4 | Гороховський Є.Ю. к.б.н., доцент | | |

6. Дата видачі завдання _____

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

| № з/п | Назва етапів кваліфікаційної роботи | Строк виконання етапів роботи | Примітка |
|-------|--|-------------------------------|----------|
| 1 | Підбір групи обстежених | листопад 2022 | Виконано |
| 2 | Написання глави «Охорона праці» | грудень 2022 | Виконано |
| 3 | Формування бази даних | листопад 2022 лютий 2023 | Виконано |
| 4 | Написання літературного огляду | квітень 2023 | Виконано |
| 5 | Написання глави «Матеріали та методи дослідження» | травень 2023 | Виконано |
| 6 | Складання списку літератури | червень 2023 | Виконано |
| 7 | Проведення статистичної обробки результатів дослідження | вересень 2022 | Виконано |
| 8 | Аналіз отриманих результатів. Складання таблиць, рисунків. | жовтень 2023 | Виконано |
| 9 | Написання глави «Експериментальна частина», висновків, рекомендацій. | листопад 2023 | Виконано |
| 10 | Підготовка доповіді і оформлення документів до захисту | листопад 2023 | Виконано |
| 11 | Попередній захист кваліфікаційної роботи | листопад 2023 | Виконано |
| 12 | Представлення роботи до захисту | грудень 2023 | Виконано |

Студент _____ А.П. Добровольська

Керівник роботи _____ Н.В. Новосад

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер _____ Є.Ю. Гороховський

РЕФЕРАТ

Робота викладена на 68 сторінках друкованого тексту, містить 3 таблиці та 2 рисунки. Перелік посилань включає 89 джерел.

Об'єкт дослідження – венозна кров чоловіків та жінок, хворих на жовчнокам'яну хворобу.

Мета роботи – дослідження біохімічних та гематологічних показників у хворих на жовчнокам'яну хворобу у динаміці лікування.

Методи дослідження – гематологічні, біохімічні та статистичні.

Встановлено, що у хворих на жовчнокам'яну хворобу на момент госпіталізації підвищені показники лейкоцитів за рахунок ПЯН і СЯН. Також підвищена ШОЕ, що вказує на запальний процес. Загальний білірубін, АЛТ, АСТ, тимолова проба та α -амілаза були вище показників фізіологічної норми. Після лікування показники лейкоцитів знизилися, у деяких випадках спостерігалась нейтропенія та лімфопенія. Загальний білірубін та тимолова проба на момент виписки були у межах фізіологічної норми, активності АЛТ, АСТ та α -амілаза не у всіх пацієнтів повернулися до норми.

Новизна роботи – вперше проводиться порівняльний аналіз показників крові при жовчнокам'яній хворобі у мешканців м. Запоріжжя.

Значимість роботи – результати дослідження поширюють уявлення про стан гематологічних показників, функціонального стану печінки у показниках крові мешканців м. Запоріжжя, хворих на жовчнокам'яну хворобу у динаміці лікування.

Отримані результати можуть бути використані у терапевтичних та хірургічних відділеннях для оцінки ефективності терапії та для своєчасного попередження ускладнень у хворих на жовчнокам'яну хворобу.

ЖОВЧНОКАМ'ЯНА ХВОРОБА, ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ, ПОКАЗНИКИ ПЕЧІНКОВИХ ПРОБ, α -АМІЛАЗА.

ABSTRACT

The work is presented on 68 pages of printed text, includes 3 tables and 2 figures. The list of references includes 89 sources.

The object of research is the venous blood of men and women suffering from gallstone disease.

The purpose of the work is to study biochemical and hematological indicators in patients with gallstone disease during the dynamics of treatment.

Research methods are hematological, biochemical, and statistical.

It was found that in patients with gallstone disease at the time of hospitalization, leukocyte indicators are increased due to NEUT and MONO. There is also an increased ESR, indicating an inflammatory process. Total bilirubin, ALT, AST, thymol test, and α -amylase were above the physiological norm. After treatment, leukocyte indicators decreased, in some cases neutropenia and lymphopenia were observed. Total bilirubin and thymol test at the time of discharge were within the physiological norm, activities of ALT, AST, and α -amylase did not return to normal in all patients.

The novelty of the work is the first comparative analysis of blood indicators in gallstone disease among residents of Zaporizhzhia.

The significance of the work is that the research results expand the understanding of the state of hematological indicators, functional state of the liver in the blood indicators of residents of Zaporizhzhia suffering from gallstone disease during the dynamics of treatment.

The results obtained can be used in therapeutic and surgical departments to assess the effectiveness of therapy and to prevent complications in patients with cholelithiasis.

GALLSTONE DISEASE, HEMATOLOGICAL INDICATORS, INDICATORS OF LIVER TESTS, α -AMYLASE.

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ЗМІСТ | 6 |
| ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ..... | 8 |
| ВСТУП..... | 9 |
| 1. ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ..... | 12 |
| 1.1 Етіологія жовчнокам'яної хвороби | 12 |
| 1.2 Патогенез ЖКХ | 17 |
| 1.3 Клініко-біохімічні показники крові при різних станах важкості ЖКХ. | 21 |
| 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ..... | 27 |
| 2.1 Об'єкт дослідження | 27 |
| 2.2. Методи дослідження | 27 |
| 2.2.1 Визначення кількості еритроцитів та лейкоцитів в камері Горяєва | 28 |
| 2.2.2 Визначення гемоглобіну крові за методом Салі колориметричним методом та підрахунок кольорового показнику. | 30 |
| 2.2.3 Визначення показників швидкості осідання еритроцитів | 31 |
| 2.2.4 Визначення лейкоцитарної формули ручною методикою | 32 |
| 2.2.5 Визначення активності АЛТ та АСТ в плазмі крові за методом Райтмана – Френкеля..... | 33 |
| 2.2.6 Визначення рівня загального білірубіну в сироватці крові за модифікованим методом Ієндрашика, Клеггорна і Грофа | 35 |
| 2.2.7 Визначення α -амілази в сироватці крові по Каравею | 36 |
| 2.2.9 Статистична обробка отриманих результатів | 38 |
| 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА | 40 |

| | |
|---|----|
| 3.1 Гематологічні показники у хворих на жовчнокам'яну хворобу | 40 |
| 3.2 Показники лейкограми крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу..... | 41 |
| 3.3 Біохімічні показники крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу..... | 43 |
| 4 ОХОРОНА ПРАЦІ | 47 |
| ВИСНОВКИ | 56 |
| ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ | 58 |
| ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ | 59 |

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ЖМ – жовчний міхур

ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба

ОЖ – обтураційна жовтяниця

ПНП – протеїн Німана – Піка

ПЯН – паличкоядерні нейтрофіли

СЯН – сегментноядерні нейтрофіли

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Жовчнокам'яна хвороба є однією з найпоширеніших патологій в гастроентерології. Її вплив на здоров'я людей є значним, оскільки хвороба може призводити до різних ускладнень і навіть вимагати хірургічного втручання. З огляду на це, вивчення етіології та патогенезу жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) має велике значення для розробки ефективних методів профілактики та лікування.

Жовчнокам'яна хвороба є комплексним і поліетапним розладом, що вражає гепатобіліарну систему і має метаболічні основи. Цей стан відзначається формуванням каменів у жовчних шляхах, включаючи внутрішньопечінкові канали (внутрішньопечінкова форма), загальну жовчну протоку (форма холедохолітіаз) та в жовчному міхурі (форма холецистолітіаз) [1,2].

Розповсюдження ЖКХ в останні п'ять років стрімко збільшилося і продовжує зростати. У розвинених країнах це захворювання поступово виходить на перше місце за частотою серед уразливих груп, конкуруючи з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки і отримує важливе соціальне значення. Щорічно в усьому світі проводиться понад 2,5 мільйона хірургічних операцій з приводу жовчнокам'яної хвороби, зокрема в країнах СНД - близько 100 тисяч операцій [3].

В Україні, в залежності від різних авторських джерел, цей показник становить 10%, однак другій половині двадцятого століття відбулося помітне зростання випадків виявлення жовчнокам'яної хвороби серед громадян країни, з подвоєнням частоти таких випадків кожні десять років [4]. У різних регіонах України, відзначається варіабельність частоти виникнення ЖКХ в структурі гастроентерологічних захворювань. Вона коливається від 0,1% до 2,7–4,3%. Особливу тривогу викликає поширеність цього захворювання серед дітей і

підлітків в Україні. Незважаючи на те, що переважають функціональні розлади в структурі біліарної патології, в Європі, включно з Україною, спостерігається зростання випадків жовчнокам'яної хвороби у дітей. Їх частота збільшилася з 0,1%-1% до 5% і вище [5].

Жовчний міхур, також відомий як *vesica biliaris*, виконує функцію зберігання жовчі, яку він накопичує та вивільняє за потребою. Однією з складових цього колоїдного розчину, яка сприяє утворенню конкрементів, є холестерин. Процес формування жовчних каменів розглядає кілька послідовних етапів: спочатку відбувається утворення холестерином насичених везикул, наступним етапом є кристалізація холестерину. Далі відбувається подальша кристалізація холестерину з утворенням мікролітів. Завершальним, четвертим етапом є утворення жовчних каменів [6].

Дослідження клініко-біохімічних показників крові відіграє важливу роль у діагностиці та визначенні стану хвороби. Зокрема, розуміння змін у лейкоцитарній формулі та активності ферментів, таких як АЛТ і АСТ, може допомогти виявити ранні ознаки ускладнень та ефективно контролювати хід хвороби.

Метою роботи було дослідження біохімічних та гематологічних показників у хворих на жовчнокам'яну хворобу у динаміці лікування.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- 1) дослідити стан гематологічних та біохімічних показників крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу при госпіталізації;
- 2) дослідити стан гематологічних та біохімічних крові у хворих на момент виписки з поліклінічного закладу;
- 3) провести аналіз змін досліджуваних показників у хворих на жовчнокам'яну хворобу.

Об'єкт дослідження: венозна кров чоловіків і жінок, хворих на ЖКХ.

Предмет дослідження: гематологічні та біохімічні показники крові.

Наукова новизна роботи полягає у тому, що вперше проводиться порівняльний аналіз показників крові при жовчнокам'яній хворобі у мешканців м. Запоріжжя на госпітальному етапі та при виписці з амбулаторії.

Практична значущість роботи полягає у тому, що отримані результати можуть бути використані у хірургічних відділеннях для оцінки проведеної терапії та своєчасного попередження ускладнень у хворих на ЖКХ.

Матеріали роботи були представлені на III міжнародної науково-практичної конференції: «CURRENT CHALLENGES OF SCIENCE AND EDUCATION» (Берлін, 2023).

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Етіологія жовчнокам'яної хвороби

Етіологія жовчнокам'яної хвороби залишається маловивченою та складною для повного розуміння. Відомо, що існують різні зовнішні та внутрішні чинники, які сприяють ризику її виникнення. Серед внутрішніх чинників особливе значення приділяється статі та віку. Щодо зовнішніх чинників, важливою роллю, ймовірно, є особливості харчування, які пов'язані з географічними, національними та економічними контекстами життя населення.

Важливо відзначити, що протягом ХХ століття спостерігалось збільшення поширеності жовчнокам'яної хвороби, переважно в розвинених країнах. Багато дослідників вважають, що цей ріст може бути пов'язаний із збільшенням споживання їжі, що містить велику кількість жирів і тваринних білків [3].

Однією з причин виникнення ЖКХ є генетичні фактори. Л.М. Стрільчук та О.Й. Комариця [7] вказують, що захворювання жовчного міхура, такі як холестероз, поліпи та холелітіаз, розвиваються через вплив великої кількості спільних генетично обумовлених змін у білках-транспортерах холестерину. Ці зміни включають активацію або пригнічення функції ПНП та АТФ – зв'язувальних транспортерів ABCG5/G8. Розуміння генетичних основ цих захворювань має велике значення для профілактики, прогнозу та лікування хвороб гепатобіліарної системи.

Мутації в генах обох транспортерів холестерину грають ключову роль у розвитку біліарних порушень. Досліджено, що у людей, яких протягом 10 років спостереження розвинулись камені у жовчному міхурі, мали мутації гена ABCG8, зокрема 19Н, а також, в меншій мірі, гена ПНП у локусах rs41279633, rs17655652, rs2072183, rs217434 та rs2073548 [8].

В деяких випадках спостерігається сімейна спадковість. Існують докази, що певні гени можуть збільшити схильність до утворення каменів у жовчоводах [8].

В деяких випадках спостерігається сімейна спадковість. Існують докази, що певні гени можуть збільшити схильність до утворення каменів у жовчоводах. Цікаві данні було отримано Шутовою О.В. [9] та співавторами щодо значення геніологічного аналізу у родинах дітей, котрі хворіли та здорових дітей, було встановлено, що спадкова схильність до ЖКХ спостерігалася у 63,81% сімей з хворими дітьми. Це вище в 15,9 рази порівняно з частотою цієї хвороби в сім'ях здорових дітей. Цей факт свідчить про можливість розглядати цей показник як прогностичну ознаку у розвитку ЖКХ.

Спадкування ЖКХ вірогідно спостерігалася частіше по материнській лінії, а не по батьківській лінії чи обом лініям одночасно. Значення показника відношення шансів при наявності ЖКХ у сім'ях з хворими дітьми збільшилося в 24,7 рази порівняно з частотою цієї хвороби в сім'ях здорових дітей. Для осіб жіночої статі, це відношення зросло в 6,7 разів.

Погані звички у харчуванні, такі як швидкі перекуси, нерегулярні прийоми їжі, які характерні для пацієнтів різного віку, особливо для тих, хто веде активний спосіб життя і не приділяє достатньо уваги своєму режиму дня та харчуванню, можуть призвести до порушення обміну речовин і зміни складу жовчі через її вміст холестерину, що в кінцевому результаті загрожує утворенням кристалів. Також важкої шкоди може нанести вживання фастфудів, занадто солоної їжі, часте вживання копчених продуктів та алкоголю, оскільки ці фактори можуть сприяти збільшенню концентрації холестерину у жовчі, що призведе до утворення каменів [10].

Гендерні та вікові особливості, впливають на утворення конкрементів, так ЖКХ частіше спостерігається у жінок, особливо після 40-50 років, тоді як у чоловіків в середньому на 20 років пізніше [11]. За дослідженнями Свінціцького А.С., Богомаза В.М., Динника Н.В [12] показник наявності конкрементів у жовчному міхурі серед осіб старшого віку становив 21,6%, і ця поширеність не відрізнялася за статевою приналежністю. Холецистектомію пройшли 23,3% пацієнтів упродовж їхнього життя. Варто відзначити, що серед жінок ця операція була вдвічі поширенішою, ніж серед чоловіків (відповідно

29,5% і 14,4%). Майже половина пацієнтів старшого віку потребує постійного моніторингу стосовно жовчнокам'яної хвороби або ж контролю за станом жовчовивідної системи після операції.

Природне зростання рівня естрогенів у організмі, а також прийом гормональних контрацептивів та гормонів заміщення після менопаузи сприяють активнішому виділенню холестеролу з клітин печінки, що призводить до надмірного насичення жовчі холестерином та, отже, підвищує ризик формування холестеролових жовчних каменів у жінок [13]. Дослідження, проведене за ініціативою Women's Health Initiative (WHI) [26], виявило, що при застосуванні комбінованої менопаузальної гормональної терапії спостерігався додатковий ризик розвитку жовчнокам'яної хвороби у розмірі 47 випадків на 10000 жінок після 5–6 років лікування, в той час як при монотерапії естрогенами цей ризик становив 58 випадків на 10000 жінок після 7 років лікування.

Вагітність призводить до фізіологічних змін у всіх системах організму. Під час вагітності, через гормональні зміни, відзначається збільшення щільності жовчі, спільно з розладами моторно-тонічної функціями ЖМ та жовчовивідних шляхів, призводить до розвитку конкрементів та початку ЖКХ [15]. Протягом вагітності літогенність жовчі зростає через вплив гормонів, таких як естроген і прогестерон, на її хімічний склад та діяльність жовчного міхура. Естрогени порушують колоїдну стабільність жовчі, підвищуючи ризик формування каменів. Прогестерон, з іншого боку, впливає на здатність жовчного міхура до скорочення, що може призводити до застою і концентрації жовчі, також сприяючи формуванню каменів у жовчному міхурі [16].

Вплив ендокринологічних та кардіологічних захворювань підсилюють один одного та впливають на розвиток ЖКХ. Взаємно утворюючи складний клінічний синдром метаболічного розладу.

Нещодавно цукровий діабет став предметом розгляду як фактор, який сприяє розвитку холелітіазу. У пацієнтів із цим захворюванням частота виявлення каменів у ЖМ вдвічі вища, ніж в середньому населенні [17]. За

словами Н.І. Дяків-Корейба, [18] серед пацієнтів, що пройшли обстеження, 113 жінок (66,5%) і 57 чоловіків (33,5%) було виявлено підвищення глікозильованого гемоглобіну він становив $9,25 \pm 0,2\%$, що свідчило про наявність цукрового діабету, також зафіксовано незначне збільшення показників загального холестерину $5,97 \pm 0,5$ ммоль/л, але показники АЛТ, АСТ та загального білірубину знаходилися у нормальних межах. За отриманими даними можна зробити висновок, що ЖКХ у хворих на цукровий діабет 2 типу лабораторно себе проявляє малоінформативно. Однак автор М.А. Бичков [19] вказує, що у пацієнтів із комбінованою патологією спостерігалися значно підвищені показники базального холецистокініну – $24,5 \pm 2,3$ порівняно із пацієнтами у групі контролю – $14,6 \pm 2,3$ та тими, хто хворіє на ЦД II типу $18,5 \pm 3,9$. Отже спираючись на ці показники високий рівень холецистокініну може мати важливе значення для діагностики та контролю біліарної паталогії у хворих на цукровий діабет. Але у разі проведення лабораторних показників та їх не інформативності або мало інформативності, виявити захворювання можна за допомогою ультразвукового дослідження.

Ожиріння та надмірна вага також є чинником виникнення ЖКХ. Українське населення стикається з проблемою зайвої маси тіла, що має зв'язок із неправильним та не збалансованим харчуванням, включаючи велику кількість насичених жирів, які надходять в організм через споживання жирних м'ясних продуктів при цьому обмежуючи вживання овочів. У поєднанні з недостатньо активним способом життя як у жінок, так і у чоловіків різного віку, спостерігається високий рівень проблем із зайвою масою тіла. Ожиріння виявляється у 16% чоловіків та 26% жінок, а біля 50% населення характеризується наявністю надмірної ваги [20,21].

Довготривалий прийом препаратів, що призводить до згущення жовчі, також розглядається як фактор, що сприяє утворенню жовчних каменів. Це знову підтверджує необхідність впровадження системи сімейної медицини в Україні, в якій центральним є благополуччя кожної окремої людини [10].

Інфекція також є чинником утворення жовчних каменів. Часто це пов'язано з присутністю умовно-патогенної мікрофлори, такої як кишкова паличка, стрептокок, стафілокок, черевно-тифозна паличка і навіть деяких мікроорганізмів, таких як лямблії. Патогени інфекції можуть вводитися в жовчовивідні шляхи через кров і лімфу або через шлунково-кишковий тракт [22]. Роль бактеріальної інфекції в утворенні чистих холестеринових жовчних каменів ще не має однозначної визначеної позиції. Замість цього, в декількох наукових дослідженнях було виявлено наявність ДНК *Helicobacter pylori* в жовчних каменях за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Виявлення цієї ДНК у жовчі дало підстави для припущення, що різні штами цієї бактерії можуть впливати як етіологічні фактори у процесі формування каменів у жовчному міхурі [23–26]. Більшість штамів *Helicobacter pylori* також володіють активністю пептидаз, і дослідження, проведені Figura, Cetta, Angelico та іншими [27], підтвердили, що антитіла до антигенів *Helicobacter pylori* та CagA можуть збільшувати ризик розвитку ЖКХ.

До розвитку ЖКХ сприяють певні вроджені аномалії, які можуть ускладнювати процес відтоку жовчі, такі як стенози і кісти холедоха, а також дивертикули фатерового соска дванадцятипалої кишки. Захворювання, які розвиваються протягом життя, наприклад, хронічні гепатити, які можуть перетворитися на цироз печінки, також можуть сприяти формуванню жовчних каменів [3].

Кушнір І. Е. [28] вказує на те, що сама жовч має бактерицидні властивості, але при зміні її складу, особливо при застої, бактерії можуть проникати в жовчний міхур через жовчні протоки. Під впливом інфекції відбувається перетворення холевої кислоти на літохолеву. Зазвичай цей процес відбувається лише в кишечнику. Проте, якщо бактерії потрапляють у жовчний міхур, то цей процес розпочинається і там. Літохолева кислота має руйнівну дію, що призводить до запалення стінки міхура. До цих змін може додатися інфекція. Порушення функції рухового апарату жовчного міхура може виявлятися у вигляді спазмів та атонії (ослаблення) з наступним затормом жовчі.

Спочатку ці зміни можуть мати виключно функціональний характер. Подальша неспроможність узгоджувати функціонування жовчного міхура та сфінктерів пов'язана з порушенням нервового та гуморального регулювання рухової функції жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

Походження ЖКХ є складним, і утворення цієї хвороби може бути результатом взаємодії перерахованих вище різноманітних факторів. Для успішного лікування та запобігання ЖКХ важливо вивчати ці етіологічні чинники та вживати відповідні заходи з метою зниження ризику утворення жовчних каменів.

1.2 Патогенез ЖКХ

Патоморфологічною основою для захворювання ЖМ і жовчних протоків є присутність каменів. Клінічно ця ситуація може призвести до розвитку різних захворювань, таких як холецистит, холангіт, гострий панкреатит, механічна жовтяниця, біліарний цироз печінки і навіть рак жовчних проток та ЖМ. Більшість випадків цього захворювання протікає без явних симптомів і стає складнішим на пізніших стадіях. У наукових дослідженнях, які безперервно поповнюються, з'являються нові відкриття в патогенезі утворення жовчних каменів, що ускладнює стратегії профілактики цього захворювання. Патогенез цього захворювання може бути зумовлений різними факторами і має кілька етапів [29].

Перший етап полягає у надмірній насиченості жовчі різними компонентами. Основні складові жовчі включають в себе жовчні кислоти, холестерин та білки [30].

Літогенність жовчі та її колоїдну сталість визначають під час біохімічних аналізів для оцінки функціонального стану гепатобіліарної системи. Під час

біохімічного аналізу також важливо встановити вміст різних жовчних кислот у жовчі людини. В жовчі можна знайти різні первинні жовчні кислоти, включаючи глікохолеву, таурохолеву, глікохенодезоксихолеву і таурохолендезоксихолеву.

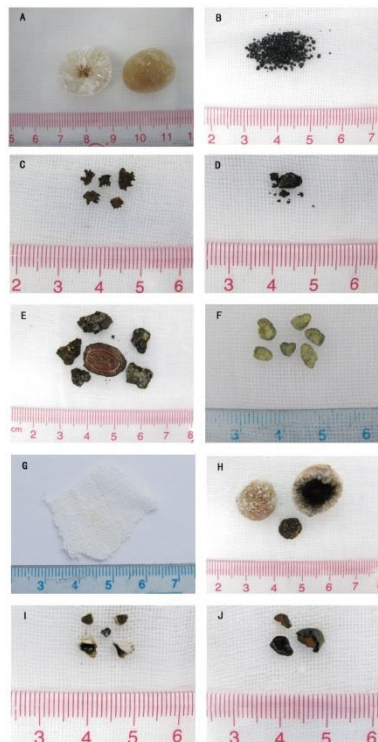
У випадку, коли концентрація жовчних кислот у жовчному міхурі знижується, це зазвичай свідчить про запальний процес у ЖМ та пригнічення концентраційної функції. Також це може вказувати на порушення колоїдної сталості міхурової жовчі, що може призвести до утворення конкрементів. Зниження концентрації білірубіну також може спостерігатися.

У разі підвищення концентрації жовчних кислот у міхуровій жовчі, а також збільшення концентрації білірубіну і холестерину, можливий застій жовчі у жовчному міхурі. Підвищення концентрації жовчних кислот у печінковій жовчі може вказувати на застій жовчі в гепатобіліарній системі. У випадку наявності клінічних проявів захворювання це може бути інтерпретовано як гепатит [31].

На другому етапі спостерігається нерівновага між компонентами жовчі. Перевищення певних речовин в жовчі може сприяти утворенню каменів. Відомо, що холестерин утримується у розчинному стані завдяки присутності жовчних кислот і фосфоліпідів, утворюючи макромолекулярні агрегати, відомі як змішані міцели. В нормі співвідношення жовчних кислот до холестерину становить від 13:1 до 15:1, і це параметр, що називається холато-холестериновим індексом. Зменшення кількості холатів у жовчі та зростання кількості холестерину призводить до зменшення цього індексу до менше ніж 13. Якщо індекс опускається від 6 до 10, це сприяє відкладенню холестерину в осад та утворенню основи для каменів. При значенні цього показника менше 5, виявляють готові камені у жовчному міхурі або жовчних протоках [30,32].

Найпоширенішими типами жовчних каменів, які зазвичай згадуються в більшості класифікацій, є холестеринові, пігментні, вони представлені коричневими та чорними відтінками і змішані. За допомогою інфрачервоної спектроскопії були розроблені більш докладні класифікації жовчних каменів.

Наприклад, в роботі Т. Qiao [33] на основі високоточних даних виділено 8 основних видів каменів та понад 10 підвидів: А. Холестериновий камінь В. Пігментний камінь С. Кальцій карбонатний камінь D. Фосфатний камінь Е. Кальцій стеаратний камінь F. Білковий камінь G. Цистиновий камінь H. Холестерин-білірубінатний камінь I. Білірубінатно-карбонатний камінь J. Білірубінат-фосфатний змішаний камінь, що представлені на малюнку 1.1.



Малюнок 1.1 Зовнішній вигляд кожного типу каменів жовчного міхура [33]

Незважаючи на цю деталізацію, докладні класифікації не є загальнопоширеними в клінічній практиці. Останні дослідження встановили, що певні типи каменів мають конкретний патогенез [29].

Третій етап – нуклеація. Утворення кристалів моногідрату холестерину може статися за наявності чинників, що спонукають процес, або в умовах, коли перешкоди для цього відсутні. За сучасними науковими теоріями, нуклеацію сприяють сполуки, такі як муцини і глікопротеїни, включаючи імуноглобуліни,

тоді як чинники, такі як аполіпротеїни А-I, А-II та певні інші глікопротеїни, можуть створювати перешкоди цьому процесу. Ймовірно, нуклеація кристалу моногідрату холестерину та його подальший ріст відбуваються в оболонці муцинового гелю. Через об'єднання мікрооб'ємів утворюються рідкі кристали, які потім перетворюються в тверді кристали. Далі збільшення їх розмірів стає можливим завдяки осіданню насичених пластинчатих структур моногідрату холестерину і мікрооб'ємів [34].

Зміна мікроструктури жовчі, яка призводить до утворення мікролітів, робить їх видимими за допомогою трансабдомінальної ультрасонографії та інтерпретується як різні прояви біліарного сладжу. Основне клінічне значення біліарного сладжу полягає у його здатності служити вихідною точкою для утворення жовчних каменів у жовчному міхурі. Біліарний сладж є нагромадженням та ущільненням різних речовин у жовчі, що може послужити початковою структурою для подальшого росту каменів. Проте важливо відзначити, що не у всіх пацієнтів, які мають біліарний сладж, обов'язково розвивається утворення жовчних каменів [35].

Четвертий етап – ріст каменів. Зниження активності ЖМ виникає в результаті зменшення чутливості до холецистокініну, який стимулює його скорочення, а також через автономну нейропатію, яка впливає на автономну нервову систему. Коли жовчний міхур не може вивести жовч у повному обсязі, це створює сприятливі умови для росту жовчних каменів. Важливо зазначити, що у багатьох пацієнтів, які страждають від ЖКХ, спостерігається зниження функціональної активності ЖМ [36]. Мікрокамені поступово ростуть і перетворюються в більші камені, які можуть блокувати жовчовивідні шляхи або застрягти в жовчоводі, що спричиняє виникнення гострого перебігу захворювання та призводить до можливих ускладнень.

1.3 Клініко-біохімічні показники крові при різних станах важкості ЖКХ

Згідно з наказом МОЗ України Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" та Клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ЖКХ, представлено інформативні лабораторні дослідження при даній патології [37,38] .

Лабораторні дослідження:

- у загальному аналізі крові можливе виявлення лейкоцитозу і паличкоядерного зрушення, а також прискорення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ);
- у загальному аналізі сечі, включаючи вимірювання білірубіну та уробіліну, можна виявити наявність жовчних пігментів;
- спостерігається підвищення загального білірубіну, особливо через збільшення прямої фракції;
- підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) може мати місце при розвитку реактивного гепатиту та під час жовчної кілки;
- рівень лужної фосфатази підвищується;
- рівень гамма-глутамілтранспептидази підвищується;
- загальний білок крові залишається в нормальних межах;
- протеїнограма вказує на невелику гіпергаммаглобулінемію;
- рівень цукру в крові залишається в межах норми;
- можливе підвищення рівня амілази в крові та сечі;
- часто спостерігається підвищення рівня холестерину в крові;
- рівень β -ліпопротеїдів в крові також часто підвищується;
- копрограма вказує на збільшення вмісту жирних кислот;

- у калі можуть бути виявлені яйця глистів (наприклад, опісторхоз та аскаридоз) і цисти найпростіших (наприклад, лямблії);
- С-реактивний білок крові використовується для діагностики холангіту та панкреатиту;
- для діагностики панкреатиту вимірюється рівень фекальної панкреатичної еластази-1.

Проте при розвитку ускладнень, лабораторні показники піддаються змінам і відображають певні або характерні відмінності.

Лікування ЖКХ і її ускладнень за допомогою хірургічних процедур відіграє ключову роль у сфері втручань на органи травлення [39]. У дослідженні порівнюються показники крові 240 пацієнтів котрим виконано лапароскопічне видалення ЖМ однопортним доступом та лапароскопічне видалення ЖМ з традиційним чотирпортним доступом. Було отримано такі показники: рівень гемоглобіну в обох груп в середньому 135-140 г/л, лейкоцити менше 7×10^9 /л, фібриноген $3,05 \pm 0,06$ г/л. ШОЕ менше 20 мм/год, загальний білірубін менше 12 мкмоль/л, активність АЛТ менше 32 ум. од., активність амілази менше 49 г/л·год, що вказує на те, що заміна лапаротомії з чотирпортного доступу на однопортний значних змін в клініко-лабораторних показниках аналізу не має [40]. Однак заміна лапаротомії лапароскопією внесла значні зміни в хірургічні практики, призводячи до зменшення як кількості, так і важкості післяопераційних ускладнень.

Але, ускладнення ЖКХ стають все актуальнішими через зростання кількості хворих на це захворювання, вони виникають приблизно у 12-25% пацієнтів [41]. За клінічними спостереженнями, у 2,5-8% випадків хвороби підшлункової залози спостерігаються ускладнення, пов'язані з ЖКХ. Гострий біліарний панкреатит становить від 20% до 68% усіх випадків гострого запалення підшлункової залози. Він може виникати як на тлі видимого ультразвуком визначення каменів у жовчоводах (макрохолелітіаз), так і при наявності мікроскопічних конкрементів (мікрохолелітіаз) [42]. Результати обстеження пацієнтів, які страждають від гострого біліарного панкреатиту,

свідчать, що найбільш достовірними статистичною точки зору лабораторними ознаками є: збільшення рівня білірубіну на понад 10,0% вище верхньої межі норми, що відповідає більше ніж 22,0 ммоль/л, також підвищення рівня лужної фосфатази (ЛФ), АЛАТ та лактатдегідрогенази в сироватці крові [43].

Холедохолітіаз, що є ускладненням холелітіазу, спостерігається в 5-15% випадків. Згідно з дослідженнями, від 8% до 12% конкрементів, які утворюються у загальній жовчній протоці, можуть спонтанно пересуватися, і ця міграція призводить до збільшеного ризику розвитку панкреатиту або холангіту [44]. У випадках жовчнокам'яної хвороби, частота виникнення гострого холангіту коливається в межах від 66,4% до 88,1% [45,46]. У дослідженні В.О. Сипливого та його колег [47] було встановлено, що поява холангіту призводить до змін у показниках периферійної крові, на що вказує підвищення кількості лейкоцитів $12,4 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$), з варіацією від 4 до $34,2 \times 10^9/\text{л}$ з зсувом лейкоформули вліво. Паралельно спостерігаються зміни в функціональних показниках печінки, такі як підвищення рівня загального білірубіну до $116,0 \pm 10,7$ мкмоль/л ($p < 0,05$) з варіацією від 14,8 до 336 ммоль/л. Також відзначається істотне збільшення активності цитолітичних ферментів, таких як АЛТ до $221,5 \pm 21$ Од/л ($p < 0,05$) з коливаннями від 20 Од/л до 973 Од/л і АСТ до $139,9 \pm 13,8$ Од/л ($p < 0,05$) з коливаннями від 12 Од/л до 400 Од/л.

Холедохолітіаз може ускладнюватись обтураційною жовтяницею (ОЖ). ОЖ є патологічним станом, що виникає внаслідок механічних перешкод у нормальному відтоку жовчі. При збільшенні тиску в жовчних протоках понад 20 см водного стовпу гепатоцити втрачають здатність адекватного виділення жовчі. Внаслідок цього, продукти екскреції безпосередньо потрапляють у кровотік, що викликає системну токсичну реакцію [48,49].

ЖКХ є найпоширенішою причиною доброякісної ОЖ. Під час проведення обстеження у 236 пацієнтів, які страждають ОЖ доброякісного походження М.Д. Василюку [50] вдалось з'ясувати, що хронічний калькульозний холецистит, поєднаний з холедохолітіазом, виявлявся у 175 хворих (74,1%), гострий холецистит з холедохолітіазом - у 28 (11,9%). У 22

пацієнтів (9,3%) холедохолітіаз розвивався після раніше проведеної холецистектомії. За результатами аналізу клінічних та лабораторних досліджень Н.Ю. Ничитайло [51] з колегами виділив 3 стадії перебігу ОЖ. Перша стадія характеризується тривалістю ОЖ до 2 тижнів, рівнем загального білірубіну в крові до 100 мкмоль/л, підвищеною активністю амінонотрансфераз на рівні 2,0 – 2,6 ммоль/(год*л), незначним підвищенням білкових фракцій, показників тимолової та сулемової проб, та вмісту залишкового азоту і сечовини у крові. Друга стадія ОЖ триває до одного місяця і включає в себе підвищений рівень білірубіну у межах 200-250 мкмоль/л. Активність амінонотрансфераз збільшена удвічі порівняно з нормою, є гіпоальбумінемія, тимолова проба підвищена до 34 одиниць, а сулемова проба – зменшена до 1,5 мл. Також спостерігається збільшення вмісту залишкового азоту та сечовини в крові, збільшена фібринолітична активність крові. Третя стадія ОЖ триває понад один місяць і включає в себе збільшення вмісту залишкового азоту та сечовини в крові до 71,4 ммоль/л і вище, підвищений рівень загального білірубіну понад 300 мкмоль/л з тенденцією до зменшення через порушення процесу утворення. Дослідження В.О. Сипливого [52] свідчить, що розвиток ОЖ відзначається змінами у функціональних пробах печінки. Так середнє підвищення загального білірубіну в групі з тривалістю ОЖ 15-30 діб складало до 85,9 ммоль/л, і було значне зростання активності цитолітичних ферментів, таких як АЛТ до $316,5 \pm 42,2$ Од/л та АСТ до $161,7 \pm 21$ Од/л. Після відновлення жовчотоку, рівень загального білірубіну спадав до $34,7 \pm 4,5$ мкмоль/л на 5-6 день після операції. Проте активність цитолітичних ферментів залишалася підвищеною, з АЛТ ($318,2 \pm 42,6$ Од/л) і АСТ ($139,2 \pm 16$ Од/л). А у дослідженні Г.І. Шабата [53] було обстежено 59 хворих, в період з 2009- 2012 роки, яких госпіталізували з ОЖ понад 2 тижні через наявність камнів у жовчних протоках. Гострий гнійних холангіт був у 18 пацієнтів. Поступивши до лікарні показники крові у хворих 1—ї групи складали рівень загального білірубіну $248,2 \pm 4,5$ та прямого білірубіну $198,8 \pm 2,1$ на 8—му добу після операції показники знизились у 8,3 разу — до ($30,0 \pm 1,1$) та ($21,6 \pm 0,4$) ммоль/л, не

досягнувши показників норми ($P < 0,05$). При надходженні активність АЛТ складала $330,2 \pm 1,4$ та АСТ $200,4$ на 8-му добу, активність АЛТ знизилася у 8,2 разу – до $(40,1 \pm 0,2)$ ммоль/(год Ч мл), АСТ — у 5,3 разу — до $(38,1 \pm 0,5)$ ммоль/(год Ч мл), що перевищувало верхню межу норми ($P < 0,05$).

За даними показниками обстежень можна зробити висновок, що відбувається пошкодження гепатоцитів на що вказує наявність відхилень показників від нормальних навіть після оперативного лікування. Це свідчить про необхідність проведення специфічної гепатотропної терапії у післяопераційному періоді.

Якщо гострий стан не почати лікувати своєчасно або недостатньо ефективно виникають ускладнення такі як перитоніт, біліарний сепсис та виникнення септичного шоку у 58% випадків, що несе загрозу життю [54,55].

У наш час спостерігається зростання кількості хворих з ускладненими проявами ЖКХ, яка часто стає провокуючою причиною виникнення біліарного сепсису, при цьому знижується ефективність антибактеріальних препаратів при лікуванні гнійних захворювань. Крім того, збільшується прогресивність до розвитку деструктивних форм гострого холециститу, гнійного холангіту та їх подальшої генералізації з утворенням численних абсцесів ЖМ, а також виникнення гнійного перитоніту [56]. Протягом 10 років, з 2009 по 2019 рік, дослідники, які включають Б. С. Запорожченко [57] та співавторів з'ясували, що у 16,4% від досліджених пацієнтів спостерігався біліарний сепсис. Важкий перебіг біліарного сепсису відзначено у 35 (18,3%) хворих, септичний шок – у 7 (3,7%). У клінічній картині лейкоцитоз у 34,3% випадків перевищував $16,3 \times 10^9/\text{л}$. Холестатичний синдром у пацієнтів проявлявся збільшенням активності лужної фосфатази майже вдвічі, а також ростом прямого білірубину більш ніж в 9,5 разів. Крім того, активність АСТ і АЛТ також характеризувалась підвищенням показників в 2,3 і 2,5 разів відповідно.

Отже, ускладнення ЖКХ можуть бути виявлені через зміни в лабораторних показниках, які вказують на порушення функції ЖМ та жовчних шляхів. Наприклад підвищений білірубін, що свідчить про жовтяницю,

збільшення активності лейкоцитів через запальний процес, підвищення рівня амілази та ліпази в крові, що може вказувати гострий біліарний панкреатит, зміни рівня печінкових ферментів АЛТ, АСТ, показує що є ураження печінки при ускладненнях. Ці зміни є важливими для діагностики та відстеження ускладнень ЖКХ. Їх вчасне виявлення дозволяє лікарям вжити необхідних заходів для лікування та попередження подальших ускладнень, сприяючи поліпшенню якості життя пацієнтів з цією хворобою.

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкт дослідження

Об'єктом дослідження була кров хворих чоловіків та жінок із ЖКХ. Показники отримували з історії хвороб 20 хворих, у віці від 37 до 71 року. Що були госпіталізовані в хірургічне відділення комунального некомерційного підприємства «Міської лікарні екстреної та швидкої медичної допомоги» запорізької міської ради, комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня № 3» Запорізької міської ради та прийшли на амбулаторне лікування у хірургічне відділення комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 8» Запорізької міської ради, після холецистектомії в 2021-2022 рр. Серед хворих було 20% чоловіків (4 особи) та 80% жінок (16 осіб). Госпіталізація хворих проведена в ургентному порядку.

У пацієнтів венозну кров брали при госпіталізації з ЖКХ у стаціонар та після хірургічного втручання на момент виписки з амбулаторного закладу. В крові визначали кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкограму, рівень гемоглобіну, ШОЕ, кольоровий показник. В плазмі крові проводили дослідження вмісту загального білірубіну, активність АЛТ, АСТ та α -амілази, показник тимолової проби.

2.2. Методи дослідження

Лабораторні дослідження при патологіях гепатобіліарної системи включають клінічний аналіз крові з визначенням еритроцитів та лейкоцитів за допомогою камери Горяєва, кольорового показника, рівня гемоглобіну за методом Салі, визначається відсоткове співвідношення різних видів лейкоцитів,

що має назву лейкоцитарна формула ручною методикою, також вказується швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). З біохімічних інформативних показників рівень загального білірубіну визначався спектрофотометричним методом Ієндрашика, Клеггорна і Грофа, показники тимолової проби розраховувались за допомогою реагентів «СпайнЛаб», АЛТ та АСТ визначались за допомогою тих же реагентів за методом Райтмана – Френкеля, α -амілаза по Каравею.

2.2.1 Визначення кількості еритроцитів та лейкоцитів в камері Горяєва

Методика підрахунку еритроцитів та лейкоцитів в камері Горяєва потребує підготовки для еритроцитів 3% розчин натрію хлориду для лейкоцитів 1% розчин ацетату амонію, щоб лізувати еритроцити та зберегти лейкоцити.

Береться кров пацієнта з пальця, якщо треба додається антикоагулянт, щоб кров не згорталась. Кров для визначення еритроцитів розводиться в натрію хлориді в пропорції 1:200, для визначення лейкоцитів розводяться у розчині ацетату амонію в пропорції 1:20. Наносимо краплю розведеної крові на камеру Горяєва рівномірно, уникаючи утворення бульбашок повітря та затікання у борозни. Залишаємо на хвилину заповнену камеру, щоб осіли еритроцити та лейкоцити. Еритроцити так як і лейкоцити підраховують за допомогою мікроскопії з невеликим збільшенням використовуючи об'єктив 8x спільно з окуляром 10x або 15x, умови освітлення поля зору мають бути затемненими з частково закритою діафрагмою та опущеним конденсором. Підрахунок проводиться у п'яти великих квадратах, поділених на 16 менших, які розміщені вздовж діагоналі.

Для розрахунку еритроцитів використовується скорочена формула:

$$x = \frac{k \cdot a \cdot 4000}{c} \cdot 10^6 / \text{л} \quad (2.1)$$

де x - кількість еритроцитів в 1 л;

k – кількість еритроцитів, підрахованих у 5 великих квадратах;

a - розведення крові у 200 разів;

c - кількість підрахованих еритроцитів у 5 великих розграфлених на 16 малих квадратів ($5 \cdot 16=80$);

4000 – об'єм малого квадрата $1/4000$ мкл;

10^6 - перерахунок із мікролітрів у літри.

Кінцевий результат отримується розрахувавши:

$$X = k \cdot 10000 \cdot 10^6 = k \cdot 10^{12} / \text{л} \quad (2.2)$$

Таким чином, отриману суму еритроцитів множать на коефіцієнт $10^{12}/\text{л}$.

Для підрахунку лейкоцитів в 1 л крові, використовуємо формулу:

$$x = \frac{g \cdot 4000 \cdot 20}{1600} \cdot 10^6 \quad (2.3)$$

$$x = g \cdot 50 \cdot 10^6 \quad (2.4.)$$

де x - кількість лейкоцитів в 1 л;

g – кількість лейкоцитів, підрахована у 100 великих квадратах;

4000 - об'єм малого квадрата ($1/4000$ мкл);

20 - розведення крові;

1600 - кількість малих квадратів (у 100 великих).

В нормі кількість еритроцитів складає у жінок $3,7 - 4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, а у чоловіків $4,0 - 5,0 \times 10^{12}/\text{л}$. Норма лейкоцитів за даними різних авторів коливається від $4,0 - 9,0 \times 10^9/\text{л}$ [58].

2.2.2 Визначення гемоглобіну крові за методом Салі колориметричним методом та підрахунок кольорового показнику.

Гемометр Салі включає в себе стійку з трьома пробірками, при цьому дві крайні пробірки, які є запаяними, містять стандартний розчин гематину, що реагує з соляною кислотою. У центрі розташована пробірка з двома шкалами: одна показує відносний вміст гемоглобіну, інша – його абсолютну кількість на 100 мл крові. Для проведення аналізу спочатку в градуйовану пробірку наливають 0,1 нормальний розчин соляної кислоти до позначки. За допомогою піпетки забирають 20 мм^3 крові з пальця, очищають її від зовнішніх забруднень та видувають кров у пробірку, після чого обполіскують піпетку кислотою. Вміст пробірки перемішують та залишають на 5-10 хвилин, протягом яких гемоглобін перетворюється на гематин. Надалі в пробірку по краплям додають дистильовану воду до моменту, коли колір розчину вирівнюється зі стандартним розчином. Рівень розчину, який відповідає певній цифрі на шкалі, вказує на концентрацію гемоглобіну у взятому зразку крові.

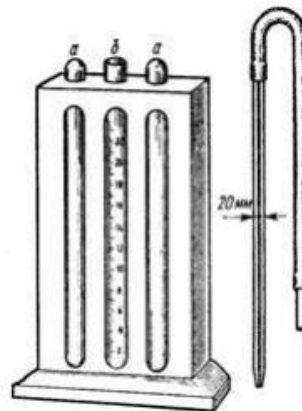


Рисунок 2.1 – Гемометр Салі: а – пробірки зі стандартним розчином, б – пробірка для визначення гемоглобіну [59]

Вміст гемоглобіну вважається в нормі, якщо його показники відповідають у жінок в межах 120 – 140 г/л, у чоловіків 135-160 г/л.

Колірний показник представляє собою показник, котрий відображає відносний вміст гемоглобіну в еритроцитах. Для обчислення колірного показника потрібно знати концентрацію еритроцитів та гемоглобіну у крові. Формула для розрахунку колірного показнику виглядає так:

$$\text{КП} = \frac{(\text{кількість Нв (г/л)} \times 3)}{\text{перші 3 цифри числа еритроцитів}} \quad (2.5)$$

Нормальні значення колірного індексу коливаються від 0,85 до 1,05. Відхилення цього показника від норми, як у більшу, так і в меншу сторону, може свідчити про аномалії у насиченні еритроцитів гемоглобіном, що має діагностичне значення [59].

2.2.3 Визначення показників швидкості осідання еритроцитів

Коли кров змішується з розчином цитрату натрію, вона не згортається під час відстоювання, а відокремлюється на два різні шари: верхній шар складається з плазми, тоді як нижній містить формені елементи крові. Швидкість, з якою еритроцити осідають і відбувається розділення на шари, може варіюватися, що пов'язано зі змінами в хімічних та фізичних властивостях крові.

Береться кров узята натщесерце. Капіляр Панченкова спочатку промивають 5% розчином цитрату натрію, а потім заповнюють кров'ю. Після додавання крові до пробірки з цитратом натрію, ретельно змішують і набирають розчин у капіляр до мітки "К". Капіляр встановлюють у штатив Панченкова на одну годину. Оцінюють результат за висотою колонки плазми

над осілими еритроцитами, вираженою в мм/год. У нормі ШОЕ у жінок складає 2-15мм/год, у Чоловіків – 1-10мм/год [60].

2.2.4 Визначення лейкоцитарної формули ручною методикою

Лейкоцитарну формулу фіксували у стаціонарі під час надходження пацієнта та в амбулаторії на 10 – 12 добу після оперативного втручання, ручним методом у забарвлених мазках крові.

На першому етапі підготовлюється мікроскопічний мазок. Мазок крові має бути рівномірно розподілений на предметному склі, після чого його забарвлюють за спеціальною методикою ,наприклад, методом Романовського–Гімза, що дозволяє розрізнити типи лейкоцитів [61,62,63].

Далі відбувається вибір поля зору. Обирається частину мазка, де клітини розташовані окремо одна від одної. Зазвичай, це поле зору знаходиться ближче до краю мазка. Підрахунок лейкоцитів відбувається з окуляром 7x і об'єктивом з 90x збільшенням [60]. Мазок рухають з одного краю, переміщаючись послідовно вздовж рядів клітин, щоб не пропустити жодної ділянки [64]. Лічильний процес полягає в тому, що використовується механічний лічильник і фіксується кількість кожного типу лейкоцитів.

Процедура обчислення лейкоцитарної формули складається з встановлення кількісного показника та визначення відсоткового складу. Підраховується сто окремих лейкоцитів, після чого встановлюється відсоткова присутність кожного типу лейкоцитів у загальній популяції. Це робиться шляхом ділення кількості кожного індивідуального типу лейкоцитів на загальну кількість підрахованих клітин і переведення отриманої частки у відсотки [65]. Отримані показники є відносними. Потім оцінюються ці показники порівняно зі встановленими нормальними діапазонами.

Нормальні показники лейкограми крові складають: еозинофіли 0,5–5%, мієлоцити 3–8%, паличкоядерні нейтрофіли (ПЯН) 1-6%, сегментоядерні нейтрофіли (СЯН) 47–72%, лімфоцити 19–37%, моноцити 3–10%.

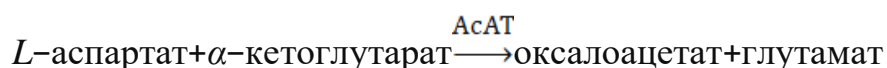
2.2.5 Визначення активності АЛТ та АСТ в плазмі крові за методом Райтмана – Френкеля

Принцип методу визначення активності АЛТ та АСТ за Райтманом – Френкелем [66,67] базується на спектрофотометричному вимірюванні швидкості каталітичного перетворення специфічних субстратів цими ферментами.

АЛТ каталізує реакцію перенесення аміногрупи від аланіну до α -кетоглутарату, у результаті чого утворюється піруват та глутамат:



АСТ каталізує схожу реакцію, але аміногрупа переноситься з аспартату до α -кетоглутарату, утворюючи оксалоацетат і глутамат. Ці продукти реакції можуть бути кількісно визначені шляхом їхньої хімічної взаємодії з 2,4 - динітрофенілгідразином, який утворює з ними кольорові гідразони [61]:



Набір включає вже підготовлений до застосування субстрат DL-Аланін та реагент 2,4-динітрофенілгідразин (ДНФГ). Для отримання робочого розчину натрію гідроксиду, його необхідно розбавити дистильованою водою в пропорції 1 до 19, тобто збільшуючи об'єм у двадцять разів.

Необхідне обладнання включає фотометр для визначення оптичної щільності рідин на хвильовій довжині від 500 до 600 нанометрів, з можливістю вимірювань у діапазоні від 0 до 1 оптичної щільності та при оптичній довжині шляху 10 мм. Також використовуються колби об'ємом 100 мл, піпетки з об'ємами 0.1 мл, 1 мл, і 5 мл, та пробірки об'ємом 5 мл. Для підтримання стабільної температури під час інкубації застосовується терморегульована водяна баня з точністю температури $\pm 1 \pm 1^\circ\text{C}$ при 37°C . Дослідження проводили на сироватці крові як основному матеріалі.

Хід роботи. Процес визначення передбачає розміщення 0,25 мл субстрату для АлАТ або АсАТ у стерильні пробірки, які поділяють на тестову, нульову та стандартну. Їх потім розміщують у водну баню на 5 хвилин. До тестової пробірки додають 0,05 мл сироватки, а до нульової — еквівалентний об'єм дистильованої води. Суміш інкубують у водній бані протягом 30 хвилин за температури 37°C . Далі, до кожної пробірки вносять по 0,25 мл реагенту 2,4–ДНФГ, і до стандартної пробірки додають ще 0,05 мл сироватки крові. Всі пробірки інкубують протягом 20 хвилин при кімнатній температурі. Після цього в усі пробірки вводять по 2,5 мл розчину натрію гідроксиду, перемішують та інкубують протягом ще 5 хвилин при кімнатній температурі. Визначають оптичну щільність тестової та стандартної проб порівняно з нульовою. Отримане забарвлення залишається стабільним як мінімум протягом 30 хвилин. Розрахунок проводиться за калібрувальним графіком [68].

В нормі, активність ферменту АсАТ в сироватці крові знаходиться в межах від 0,1 до 0,45 мікромоль на годину на мілілітр, а активність ферменту АлАТ становить від 0,1 до 0,68 мікромоль на годину на мілілітр. АсАТ і АлАТ є дуже чутливими показниками ушкодження паренхіми печінки, зокрема АлАТ є особливо чутливим. Показники, що перевищують норму від 1,5 до 5 разів, спостерігаються у перший тиждень гострої обтурації загальної жовчної протоки. Активність ферменту АсАТ змінюється аналогічно до АлАТ, але з меншою інтенсивністю [69].

2.2.6 Визначення рівня загального білірубіну в сироватці крові за модифікованим методом Іендрашика, Клеггорна і Грофа

Основа методу полягає в тому, що діазореактив, сформований в результаті взаємодії сульфанілової кислоти з натрієм нітритом, вступає в хімічну реакцію з білірубінном, що міститься у кров'яній сироватці, внаслідок чого формується з'єднання з рожево-фіолетовим відтінком. Прямий білірубін відразу реагує на цей реактив, утворюючи стійке забарвлення, тоді як вільний білірубін взаємодіє з ним лише після додавання кофеїнового реагенту.

Визначення проводиться з використанням спектрофотометрів моделей КФК-2 або КФК-3, водяної бані для підігріву реактивів, мірні колби для точного дозування рідин, піпетки об'ємом 1 і 2 мл для переміщення реактивів, а також набір пробірок для змішування та інкубації реактивів [70].

В процесі аналізу для оцінки рівня загального білірубіну застосовують чотири тест-пробірки, до кожної з яких додають по півмілілітра розбавленої вдвічі сироватки. Контроль за вмістом загального білірубіну здійснюється у першій пробірці, де комбінують 0,25 мл розчину натрію хлориду та 1,75 мл кофеїнового реагенту.

Для визначення вмісту загального білірубіну, до другої пробірки додають 0,25 мл діазореактиву разом з 1,75 мл кофеїнового розчину. Контрольний зразок для визначення прямого білірубіну поміщають у третю пробірку, додаючи туди 2 мл ізотонічного розчину. В четвертій пробірці, де змішують 1,75 мл ізотонічного розчину та 0,25 мл діазосуміші, вимірюють рівень кон'югованого білірубіну.

Аналізи проводяться через двадцять хвилин після додавання діазосуміші, вимірювання проводять при довжині хвилі 560 нм у кюветах з 5мл робочим шаром проти дистильованої води.

Для отримання точних значень концентрації загального білірубіну, необхідно відняти величину оптичної щільності контрольного зразка від

оптичної щільності тестових проб. Потім, використовуючи стандартний калібрувальний графік або таблицю, можна визначити кількість загального білірубіну, виражену в міліграмах на 100 мілілітрів сироватки або в мікромольх на літр [64, 70]. В нормі кількість загального білірубіну складає 8,5 – 20,5 мкмоль/л.

2.2.7 Визначення α -амілази в сироватці крові по Каравею

Визначення α – амілази по Каравею [71] полягає у прискоренні розщеплення $\alpha(1\rightarrow4)$ -глікозидних зв'язків у полісахаридах, як крохмаль та глікоген, викликаючи утворення декстринів, мальтози та глюкози. Цей фермент виробляється як підшлунковою залозою Р-тип, так і слинними залозами S-тип.

Дослідження активності α -амілази, заснований на розщепленні крохмалю ферментом до продуктів, які не взаємодіють з йодом, змінюючи його концентрацію. У експерименті використовується фотоелектричний колориметр КФК-2, водяний термостат, субстратно-буферний розчин, 0,2 г крохмалю, основний та робочий розчини йоду, і зразки сироватки крові.

Під час визначення додається 1 мл розчину крохмалю до пробірки і прогрівається 5 хвилин у водяному термостаті при 37 °С. Далі додається 0,02 мл сироватки та інкубуються ще 5 хвилин. Аналогічні дії проводяться з контрольною пробою без сироватки. Потім додається 1 мл робочого розчину йоду і 8 мл дистильованої води до обох пробірок, ретельно збовтуються і відразу проводиться фотометрія на довжині хвилі 630 – 690 нм у кюветі товщиною 10 мм.

Активність ферменту розраховую за формулою 2.6 враховуючи екстинкцію як контрольної, так і досліджуваної проб.

$$A_{\text{ам.}} = \frac{E_{\text{контр.}} - E_{\text{досл.}}}{E_{\text{контр.}}} \cdot 240 \quad (2.6)$$

де 240 = 0,4 600 (0,4 – кількість крохмалю (мг), внесеного в досліджувану та контрольну проби);

600 = 50 12 (50 – коефіцієнт перерахунку на кількість крохмалю в г, яка гідролізована 1 л сироватки, 12 – коефіцієнт перерахунку з 5 хвилин на 60 хвилин);

$E_{\text{контр.}}$ – екстинкція контрольної проби, $E_{\text{досл.}}$ – екстинкція досліджуваної проби [72];

$E_{\text{досл.}}$ – екстинкція досліджуваної проби.

Нормальний рівень активності α -амілази в сироватці крові становить 16 – 32 г/л*год.

2.2.8 Визначення тимолової проби в сироватці крові

Принцип методу полягає у тому, що патологічно підвищені бета- та гамма-глобуліни, а також ліпопротеїди випадають у осад з сироватки крові за допомогою буферного розчину з рН = 7,55, насиченого тимолом. Вимірюють інтенсивність затемнення, яка залежить від вмісту білкових фракцій та їх кількісного співвідношення, . Методика визначення починається з того, що у пробірку за допомогою піпетки додають 3 мл робочого розчину, вливають 0,05 мл сироватки, змішують та залишають на рівно 30 хвилин. Після цього вміст пробірки знову перемішують і вимірюють оптичну щільність на фотоелектроколориметрі (кувета - 10 мм, довжина хвилі – 620-660 мм). Нормальні показники тимолової проби дорівнюють 0 - 4 ОД [68].

2.2.9 Статистична обробка отриманих результатів

Аналіз даних був здійснений за допомогою програмного забезпечення SPSS версія 22 в операційній системі Windows 8. Статистична обробка результатів проводилась методом обчислення середньої арифметичної, помилки середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення [73,74].

Середнє значення (\bar{X}) використовувалось як головний критерій для оцінки величини досліджуваної властивості. Для його визначення сумували всі індивідуальні значення ($X_1 + X_2 + \dots + X_N$) та ділили отриману суму на загальну кількість спостережень (n), як це вказано у формулі (2.7):

$$M_x = \frac{\sum x_i}{n} \quad (2.7)$$

де M_x – сума варіант;

n – число варіант у виборці.

Далі підраховували відхилення кожного з отриманих результатів від середньої арифметичної $x_i - \bar{x}$, $(x_i - \bar{x})^2$, після чого розраховували середнє квадратичне відхилення за формулою (2.8):

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_s - \bar{x})^2}{n - 1}} \quad (2.8)$$

Потім знаходили величину середньої помилки (m), яка прямо пропорційна середньому квадратичному відхиленню та обернено пропорційна числу проведених досліджень (2.9):

$$m = \pm \frac{\sigma}{\sqrt{n-1}} \quad (2.9)$$

Розрахунок достовірності відмінностей між двома вибірками проводили за допомогою критерію достовірності відмінностей t – критерію Стьюдента, який визначали за формулою:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2.10)$$

Гіпотезу про відсутність відмінностей між вибірковими середніми відхиляють, якщо фактично встановлена величина t перевищуватиме або буде дорівнювати критичному (табличному) значенню t_{st} цієї величини для прийнятого рівня вірогідності.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Гематологічні показники у хворих на жовчнокам'яну хворобу

Дослідження гематологічних показників представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Гематологічні показники у хворих на жовчнокам'яну хворобу

| Показник | Етап | № | Середнє значення | Середньоквадратичне відхилення | Середньоквадратична похибка | 95% довірчий інтервал для середнього | | Мінімум | Максимум |
|------------------------------|------|----|------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|---------|----------|
| | | | | | | нижня межа | верхня межа | | |
| Гемоглобін, г/л | 1 | 20 | 139,9 | 11,44 | 2,559 | 134,54 | 145,26 | 125 | 174 |
| | 2 | 20 | 126,65** | 16,030 | 3,58 | 119,15 | 134,15 | 110 | 160 |
| Еритроцити, $\times 10^{12}$ | 1 | 20 | 4,29 | 0,3926 | 0,87 | 4,103 | 4,471 | 3,77 | 5,27 |
| | 2 | 20 | 3,87 | 0,5991 | 0,13 | 3,594 | 4,154 | 2,10 | 4,83 |
| КП | 1 | 20 | 0,935 | 0,0489 | 0,011 | 0,912 | 0,958 | 0,9 | 1,0 |
| | 2 | 20 | 0,895** | 0,0394 | 0,009 | 0,877 | 0,913 | 0,8 | 1,0 |
| ШОЕ, мм/год | 1 | 20 | 22,86 | 13,298 | 2,973 | 16,636 | 29,084 | 4,0 | 52,0 |
| | 2 | 20 | 12,4** | 10,144 | 2,268 | 7,652 | 17,148 | 4,0 | 50,0 |

Примітки:

- 1) 1 етап – хворі при госпіталізації, 2 етап – хворі на момент виписки;
- 2) ** – $p < 0,01$ відносно 1 етапу.

У хворих вміст загального гемоглобіну при госпіталізації був підвищений і складав $139,9 \pm 2,56$ г/л, а на момент виписки з амбулаторії становив

126,65±3,58 г/л, таким чином, знижуючись на 9,47%. Серед хворих при надходженні до стаціонару у 60 % він перевищував верхню межу фізіологічної норми. Середні показники загальної кількості еритроцитів та кольорового показника були у межах норми і складали, відповідно, $4,29 \pm 0,09 \times 10^{12}$ г/л та $0,935 \pm 0,011$, проте 12 % жінок мали підвищення за загальною кількістю еритроцитів. ШОЕ при жовчнокам'яній хворобі збільшувалася у 65 % хворих і її середній показник досягав на момент госпіталізації $22,86 \pm 2,97$ мм/год.

Після лікування у 25 % жінок гемоглобін залишався підвищеним. Високий гемоглобін може бути пов'язаний із зневодненням або проблемами з серцево-судинною системою. У 40 % хворих він знижувався і виходив за нижню межу референтних значень. Зниження гемоглобіну може бути ознакою анемії яка виникає через крововтрату під час операції або проблем із засвоєнням заліза чи виробництвом еритроцитів. У такої ж кількості хворих знижувалася загальна кількість еритроцитів, причиною цього можуть бути ті ж ознаки, що при зниженні гемоглобіну. ШОЕ знижувалася в 1,8 рази до $12,4 \pm 2,27$ мм/год, проте у 25 % хворих цей показник був вищим за фізіологічну норму. Після оперативного втручання, такого як холецистектомія, може спостерігатися запальна реакція, як частина нормального процесу загоєння. Підвищений ШОЕ може також бути ознакою інших хронічних запальних захворювань або станів, не пов'язаних безпосередньо з холецистектомією.

Таким чином, ці зміни в гематологічних показниках після холецистектомії можуть бути пов'язані з рядом факторів, включаючи реакцію організму на операцію, втрату крові, зміни в харчуванні та загальному стані здоров'я.

3.2 Показники лейкограми крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу

Результати дослідження лейкограми у хворих на ЖКХ надані в табл. 3.2

Таблиця 3.2 – Показники лейкограми у хворих на жовчнокам'яну хворобу

| Показник | Етап | № | Середнє значення | Середньоквадратичне відхилення | Середньоквадратична похибка | 95% довірчий інтервал для середнього | | Мінімум | Максимум |
|-----------------------------------|------|----|------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|---------|----------|
| | | | | | | нижня межа | верхня межа | | |
| Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | 1 | 20 | 9,39 | 3,804 | 0,851 | 7,613 | 11,17 | 4,5 | 15,4 |
| | 2 | 20 | 4,89*** | 0,655 | 0,146 | 4,583 | 5,197 | 4,1 | 6,6 |
| Еозинофіли, % | 1 | 20 | 1,13 | 2,941 | 0,735 | -0,44 | 2,69 | 0 | 11 |
| | 2 | 20 | 1,89 | 2,083 | 0,491 | 0,85 | 2,92 | 0 | 7 |
| ПЯН, % | 1 | 20 | 8,60 | 5,623 | 1,257 | 5,97 | 11,23 | 2 | 24 |
| | 2 | 20 | 4,85** | 1,899 | 0,425 | 3,96 | 5,74 | 2 | 9 |
| СЯН, % | 1 | 20 | 62,75 | 12,18 | 2,723 | 57,05 | 68,45 | 39 | 86 |
| | 2 | 20 | 48,95*** | 7,437 | 1,663 | 45,47 | 52,43 | 36 | 65 |
| Моноцити, % | 1 | 20 | 5,30 | 2,638 | 0,590 | 4,07 | 6,53 | 2 | 10 |
| | 2 | 20 | 5,10 | 2,292 | 0,512 | 4,03 | 6,17 | 2 | 11 |
| Лімфоцити, % | 1 | 20 | 21,40 | 9,784 | 2,188 | 16,82 | 25,98 | 6 | 40 |
| | 2 | 20 | 26,85 | 8,952 | 2,002 | 22,66 | 31,04 | 4 | 38 |

Примітки:

- 1) 1 етап – хворі при госпіталізації, 2 етап – хворі на момент виписки;
- 2) ** – $p < 0,01$ відносно 1 етапу,
- 3) *** – $p < 0,001$ відносно 1 етапу.

У 50 % хворих на момент госпіталізації зростала загальна кількість лейкоцитів до $9,39 \pm 0,85 \times 10^9$, що вказує на наявність запального процесу. Це збільшення відбувалося за рахунок ПЯН, кількість яких зростала у 50 % хворих

і становила $8,60 \pm 1,2$ %, та СЯН – у 15 % вона дорівнювало $62,75 \pm 2,72$ %. У 40 % хворих спостерігалось зниження відносної кількості лімфоцитів відносно нижньої межі фізіологічної норми. Ці данні вказують, що на момент госпіталізації у пацієнтів спостерігались ознаки запального процесу.

Після лікування загальна кількість лейкоцитів знижувалася у 2 рази до $4,89 \pm 0,15 \times 10^9$ /л що свідчить про значний вплив терапії на лейкоцитарну формулу пацієнтів. Так, відбувалося зниження відносної кількості ПЯН і СЯН. І, навіть, у 35 % хворих спостерігалася нейтропенія, а 25 % хворих мали лімфопенію, як наслідок зниження імунної відповіді організму через проведене оперативне втручання.

3.3 Біохімічні показники крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу

Результати дослідження деяких біохімічних показників крові представлені в табл. 3.3.

Як показали результати досліджень, на першому етапі загальний білірубін підвищений у 75% пацієнтів і складає $26,41 \pm 2,68$ мкмоль/л. Із них 70% це жінки. 10% пацієнтів мають підвищений вміст білірубину у 3 рази, а 15% – у 2 рази. Таке підвищення виникає через запалення ЖМ, порушення нормального відтоку жовчі через конкременти, наявність холестазу або холангіту.

Тимолова проба підвищена у 45% пацієнтів і в середньому показник становить $4,26 \pm 0,64$ ОД. У 5% спостерігається перевищення показника тимолової проби у 3 рази у порівнянні з фізіологічною нормою. Оскільки тимолова проба вимірює зміни у білковому складі крові, підвищення її рівнів може вказувати на порушення синтезу білків у печінці або зміну їх пропорцій, також тимолова проба є індикатором функції печінки.

Таблиця 3.3 – Біохімічні показники крові у хворих на ЖКХ

| Показник | Етап | № | Середнє значення | Середньоквадратичне відхилення | Середньоквадратична похибка | 95% довірчий інтервал для середнього | | Мінімум | Максимум |
|-------------------------------|------|----|------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------|---------|----------|
| | | | | | | нижня межа | верхня межа | | |
| Білірубін загальний, мкмоль/л | 1 | 20 | 26,41 | 11,697 | 2,68 | 20,77 | 32,05 | 9,3 | 52,0 |
| | 2 | 20 | 11,47*** | 4,406 | 0,98 | 9,41 | 13,53 | 5,2 | 20,1 |
| Тимолова проба, Од. | 1 | 20 | 4,28 | 2,868 | 0,64 | 2,94 | 5,62 | 0,79 | 12,02 |
| | 2 | 20 | 1,89*** | 0,997 | 0,22 | 1,42 | 2,35 | 0,74 | 4,1 |
| АЛТ, ммоль/л | 1 | 20 | 2,25 | 0,923 | 0,21 | 1,818 | 2,682 | 1,24 | 4,60 |
| | 2 | 20 | 0,64*** | 0,391 | 0,09 | 0,458 | 0,823 | 0,31 | 2,08 |
| АСТ, ммоль/л | 1 | 20 | 1,61 | 0,606 | 0,14 | 1,322 | 1,889 | 0,73 | 3,40 |
| | 2 | 20 | 0,41*** | 0,214 | 0,05 | 0,309 | 0,508 | 0,11 | 0,89 |
| α-Амілаза, г/л*год | 1 | 20 | 26,27 | 10,327 | 2,37 | 21,29 | 31,25 | 11,0 | 45,7 |
| | 2 | 20 | 15,44*** | 3,721 | 0,83 | 13,69 | 17,18 | 10,4 | 24,0 |

Примітки:

- 1) 1 етап – хворі при госпіталізації, 2 етап – хворі на момент виписки;
- 2) *** – $p < 0,001$ відносно 1 етапу.

Підвищення її рівнів може вказувати на пошкодження печінкових клітин, що часто спостерігається при жовчнокам'яній хворобі, особливо якщо камені блокують жовчні протоки.

Щодо АЛТ та АСТ, то перевищення референтних значень при госпіталізації спостерігалось у 100% пацієнтів. Середнє значення АЛТ дорівнювало $2,25 \pm 0,21$ ммоль/л, а АСТ – $1,61 \pm 0,14$ ммоль/л. У двох хворих показники АЛТ були підвищені у 6 разів, а АСТ у 6,5 разів, що може свідчити про гостре запалення печінки, яке виникло через блокування каменями жовчної протоки або тривалого хронічного запалення, що спричинене каменями і призводило до руйнування гепатоцитів. У трьох пацієнтів спостерігалось підвищення АЛТ у 4–5 разів. Це також свідчить про інтенсивність запального процесу у печінці та вказує на гостроту стану пацієнтів.

Показники α -амілази в середньому становили $26,27 \pm 2,37$ г/л*год та були підвищені у 25% пацієнтів. Підвищення рівня α -амілази у деяких випадках може виникати через каміння в ЖМ, що перекриває проток підшлункової залози, викликаючи її запалення, та при холангіті – через запалення жовчних протоків, яке спричиняють конкременти.

Після амбулаторного лікування показники білірубіну у всіх пацієнтів знизилися в 2,3 рази та середнє значення становило $11,47 \pm 0,98$ мкмоль/л, що відповідало показникам фізіологічної норми. Тимолова проба з $4,26 \pm 0,64$ ОД знизилась у 2,25 рази до $1,89 \pm 0,22$ ОД, що свідчить про нормалізацію білкового обміну у пацієнтів.

Показники АЛТ на момент одужання в середньому знизилися у 3,51 рази і становили $0,64 \pm 0,09$ ммоль/л. Проте у 15% пацієнтів на момент виписування показники АЛТ залишалися дещо підвищеними. У деяких випадках, низькі рівні АЛТ можуть бути просто фізіологічною варіацією, особливо якщо інші показники печінкових функцій знаходяться в нормі. Активність АСТ у хворих на момент виписки з амбулаторії знизилась у 3,5 рази і складала $0,41 \pm 0,05$ ммоль/л. У 75% пацієнтів показники відповідали референтним значенням, а у 25% спостерігалось їх підвищення. Підвищення ферментативних показників АЛТ та АСТ на момент виписки можуть бути пов'язані з пошкодженням гепатоцитів через довготривалий хронічний перебіг ЖКХ, перенесення стресу через операцію та після неї, порушення дієти або через наявність супутніх

хронічних захворювань серцево-судинної системи, нирок та хвороб котрі впливають на стан печінки і ферментативного складу крові. Так у однієї з пацієток в котрої на момент одужання АЛТ та АСТ підвищені в анамнезі указано загострення хронічного пієлонефриту за місяць до оперативного втручання.

Середнє значення α -амілази на момент одужання пацієнтів склало $15,44 \pm 0,83$ г/л*год. У 55% пацієнтів на момент виписки з амбулаторного закладу α -амілаза відповідала показникам фізіологічної норми. За період лікування її показник приблизно знизився на 41,23%. У 45% хворих активність α -амілази незначно знижена на 3,5% відносно референтних значень. Однак у двох пацієнтів зниження ферменту підшлункової залози становить 37,5%. Їх було направлено на консультацію до сімейного лікаря, щоб він вирішив подальше лікування і проконсультував щодо нормалізації ферментів підшлункової залози.

Отже, при жовчнокам'яній хворобі спостерігаються зміни в гематологічних показниках – зростає ШОЕ, загальна кількість лейкоцитів та відносна кількість ПЯН. У біохімічних показниках спостерігається підвищення показників, котрі входять до аналізу «Печінкових проб», а саме загального білірубіну, активності АЛТ, АСТ, α -амілази та показника тимолової проби. Лікування після холецистектомії призводить до стабілізації даних показників, при наявності незначних відхилень у деяких хворих, більше пов'язаних із супутніми захворюваннями або наслідками оперативного втручання.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Мета даного розділу полягає у показі практичних навичок до одержаних теоретичних знань з теми: «Клініко-біохімічні показники крові у хворих на жовчнокам'яну хворобу в динаміці лікування». Експериментальна частина роботи базувалась на біохімічних показниках крові стаціонарних хворих на базі комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 3» запорізької міської ради та комунального некомерційного підприємства «міська лікарня швидкої та екстреної медичної допомоги» запорізької міської ради, які приходили після цих стаціонарів на амбулаторне лікування у КНП «Міська лікарня №8»ЗМР. Експериментальна частина складалась з клінічних та біохімічних показників крові та графічного аналізу отриманих даних за допомогою комп'ютера. У процесі здійснення цього завдання можуть виникати різні види травмувань, включаючи опіки від високих температур та агресивних хімічних речовин. Існує ризик забруднення одягу, шкіри та слизових оболонок через контакт з хімічними та біологічними рідинами. Додатково, у лабораторних умовах може статися зниження рівня кисню, що призводить до задухи.

На початку роботи у навчальній лабораторії, мене було проінструктовано наочним керівником, щодо правил поведінки, охорони праці, пожежної безпеки у лабораторії на кафедрі біохімії та імунології і поставлено відмітку у журналі інструктажу, котра це підтверджує.

При проведенні робіт в лабораторних умовах важливо дотримуватись встановлених санітарно-гігієнічних норм і правил. До них належать забезпечення безпечних умов праці, дотримання чистоти робочого місця, обладнання, а використання спецодягу, спецвзуття та інших засобів індивідуального захисту, що викладені у НПАОП 0.00-7.17-18 [75].

Згідно з ДСН 3.6.042-99, забезпечення належних санітарних та гігієнічних умов у лабораторії є ключовим для гарантування безпеки науковців. Основним

аспектом цих умов є ретельне підтримання контрольованих параметрів у робочому просторі. Це включає, регулювання температури, відстеження рівню вологості, освітлення та швидкості циркуляції повітря. Температура повітря повинна у літку відповідати 20 - 22°C, а взимку Ці параметри повинні строго відповідати встановленим нормам, щоб забезпечити оптимальні умови для проведення експериментів і знизити ризики, пов'язані з роботою у лабораторних умовах [76].

В лабораторних приміщеннях, окрім основної системи циркуляції повітря, яка включає в себе комплексну припливно-витяжну вентиляцію та спеціалізовані витяжні системи, призначені для роботи з лабораторними шафами, важливо також обладнати простір засобами природної аерації. Такі елементи, як вікна або фрамуги, сприяють додатковому природному обміну повітря. Це не тільки забезпечує додаткову вентиляцію та свіжість повітря, але й важливо для створення більш комфортного та здорового робочого середовища.

Для підтримання оптимальних умов у лабораторіях регулювання відносної вологості відіграє ключову роль. Підтримання вологості в діапазоні від 40% до 60% є ідеальним, оскільки це допомагає зберігати баланс, який не тільки комфортний для людей, але й сприятливий для різних технічних процесів та зберігання матеріалів. Що стосується швидкості руху повітря, то утримання її на рівні не більше ніж 0,1 метра за секунду є також важливим [76].

Відповідно до ДСН 3.3.6.037-99, шум на рівні 50 дБА вважається помірним і є прийнятним для більшості робочих середовищ [77]. Такий рівень дозволяє людям зосередитися на своїй роботі, він не викликає стрес або негативний вплив на слухову систему працівників. Підтримання шуму на рівні 50 дБА допомагає зменшити шумове забруднення, що є важливим для забезпечення комфортного робочого середовища. Це також допомагає відповідати нормам охорони праці та забезпечувати дотримання екологічних стандартів.

Приміщення лабораторії має відповідати певним стандартам щодо інфраструктури та устаткування. Відповідно до норм ДБН 2.5–64–2012. Одним із ключових аспектів цих стандартів є наявність надійної системи водопостачання та каналізації. Приміщення лабораторії має бути обладнане системами гарячого та холодного водопостачання. Наявність ефективної каналізаційної системи дозволяє безпечно утилізувати відпрацьовану воду та інші рідкі відходи, що виникають у процесі лабораторних робіт [78].

Згідно з ДБН В.2.5-28:2018, встановлені чіткі та детальні вимоги до систем освітлення у лабораторних приміщеннях, що враховують специфіку виконуваних завдань та забезпечують необхідні умови для безпечної та ефективної роботи. Ці вимоги охоплюють як загальне, так і місцеве освітлення, гарантуючи, що рівень освітленості відповідає стандартам, необхідним для проведення точних наукових та дослідницьких робіт. У цьому документі враховано важливість належного освітлення для забезпечення візуального комфорту, зниження втоми очей та підтримки концентрації уваги, що є критичними аспектами для роботи у лабораторіях [79].

У лабораторних дослідженнях використовують різні види лабораторного посуду, які відрізняються за формою, розмірами та матеріалами. Цей посуд може бути скляним, фарфоровим або металевим. Його застосування включає зберігання хімічних реагентів та інших матеріалів, проведення нагрівання, виконання хімічних реакцій та інші лабораторні завдання. У мікробіологічних лабораторіях для миття посуду виділяють окреме приміщення або спеціальну зону з великою раковиною, гарячою та холодною водою, а також нагрівальними пристроями, як-от газова або електрична плита. Також потрібно мати наявність каструль, тазів, відер, щіток, йоржів та дощок зі штифтами для сушіння чистого посуду. Посуд, в якому знаходяться розчини корозійних речовин, слід мити в гумових рукавичках, щоб уникнути опіків. Після миття, посуд сушать у сушильній шафі або на відкритому повітрі на дерев'яних чи пластикових сушарках. Мірний посуд слід сушити лише на повітрі, без використання додаткового нагрівання [80].

В лабораторному закладі, за розпорядженням керівника організації, визначається відповідальний працівник, завданням якого є ведення обліку, забезпечення належного зберігання та проведення процедур знезараження культур мікроорганізмів.

Дослідження котрі описані у роботі базуються на контакті з кров'ю. Необхідно дотримуватися певних норм і правил, такі як правильне зберігання зразків крові, методів утилізації відходів, процедур дезінфекції та стерилізації обладнання, а також надання рекомендації щодо особистого захисту персоналу, що працює з цими матеріалами, всі вони зазначені у ДСП 9.9.5.–080–02, щоб мінімізувати ризики, пов'язані з можливим контактом з інфекційними агентами [81].

Під час роботи засвоїла правила поведження з реактивами. При проведенні дослідів треба використовувати хімічні реактиви строго у вказаних обсягах, відповідно до інструкцій методики. Для отримання сухих речовин користуватися шпателем, а для розчинів – піпеткою, при цьому для кожного типу реактиву використовувати окремий інструмент.

За час роботи над цією темою мала можливість працювати з електричним обладнанням. Ці прилади постійно перебувають під наглядом кваліфікованих технічних працівників. Для кожного електроприладу передбачена інструкція з користування, яка включає короткий опис приладу. Над кожною розеткою був напис 220 Вт. Перед тим як використовувати електричне обладнання, його ретельно перевіряла на працездатність. Усі виявлені проблеми, такі як пошкодження ізоляції, несправності устаткування, вилок, розеток, систем заземлення або засобів захисту, негайно треба повідомляти керівництву. Мої дії були повністю відповідними до стандартів та норм, встановлених у ДНАОП 0.00–1.21–98, які описують правила безпеки при використанні електроустановок споживачами [82].

Під час підготовки цієї роботи аналіз та обробка даних відбувалися за допомогою комп'ютерних систем лише ті працівники, які успішно пройшли медичне обстеження, ознайомлені з правилами охорони праці при використанні

організаційної техніки і не мають медичних протипоказань, отримують дозвіл на незалежну роботу з комп'ютером.

Перед початком роботи треба провести належне провітрювання приміщення де встановлено комп'ютер і впевнитися що умови мікроклімату відповідають нормам.

Освітлювальні системи в приміщеннях, де використовуються комп'ютери, мають забезпечувати однорідне та достатнє розподілення світла. Важливо, щоб це освітлення не створювало сліпучих блисків чи відблисків на поверхні клавіатури або монітора, особливо в зоні, яка безпосередньо потрапляє в поле зору.

Коли налаштовано положення екрана монітора чи ноутбука треба звертати увагу на кут нахилу відносно вертикальної площини, який має бути в межах 10-15°. Це забезпечує оптимальний огляд екрана та знижує візуальну напругу. Відстань від лаборанта до екрана повинна коливатися між 55-60 см, забезпечуючи комфортне сприйняття інформації без перенапруження зору. Кут зору на екран має бути прямим, утворюючи 90 з лінією погляду, що сприяє зниженню ризику втоми очей та покращує фокусування. Ноги мають бути стійко розташовані на підлозі або на спеціальному підніжку, коліна повинні формувати прямий кут із стегнами, а стегна з тілом. Дотримання цих правил допомагає підтримувати правильну поставу під час роботи, зменшують навантаження на шийні м'язи та попереджають розвиток проблем зі здоров'ям, пов'язаних з тривалим сидінням за комп'ютером.

Важливо регулярно перевіряти та підтримувати чистоту екрану монітора, уникаючи наявності на ньому пилу, плям або інших забруднень. Також не забувайте про необхідність чистоти ваших окулярів, незалежно від того, чи це комп'ютерні окуляри чи звичайні, оскільки брудні лінзи можуть погіршувати зір та сприяти втомі очей.

Під час роботи важливо щоразу через 20-30 хвилин змінювати фокус зору з монітора на віддалені предмети у приміщенні або, ще краще, на об'єкти за

вікном. Також слід дотримуватись запланованих перерв, при сидячій роботі треба встати і походити 15-20 хвилин кожні 1-2 години.

При закінченні роботи треба виконати відключення комп'ютера від електромережі, спочатку потрібно вимкнути всі перемикачі живлення, а після цього обережно вийняти вилки з електричних розеток [83].

Також треба притримуватись правил пожежної безпеки, які викладені у ДБН В.2.2-10:2022. Забезпечення безпеки від пожеж передбачає впровадження заходів для попередження їх виникнення та систем для захисту від них [84].

Для забезпечення безпеки під час пожежі, електричні проводки та прилади, що перебувають під напругою, мають бути негайно відключені від електромережі. При гасінні таких пожеж необхідно використовувати вогнегасники на основі вуглекислого газу, оскільки вони ефективно борються з вогнем, не проводячи струм. Це відповідає стандартам ДСТУ 3675-98 та ДСТУ EN 1866-3:2017, які встановлюють протипожежні норми і правила. Додатково, ці стандарти включають рекомендації щодо правильного вибору та використання вогнегасників, а також вимоги до техніки безпеки при роботі з електроустановками в умовах пожежі [85,86].

У випадку виникнення пожежі у лабораторії, спираючись на вказівки зазначені у ДСП 9.9.5-080-02 відповідальний персонал повинен діяти швидко та ефективно, виконуючи низку кроків, щоб забезпечити безпеку та мінімізувати ризики. Спочатку необхідно повідомити керівництво та управління лабораторії про ситуацію. Потім слід вжити наступні заходи: закрити усі вікна, віконця та інші вентиляційні отвори для запобігання подальшому розповсюдженню вогню; вимкнути всі електроприлади, газові пальники та систему вентиляції; винести з лабораторії всі легкозаймисті матеріали, включаючи рідини, балони зі стисненими та зрідженими газами, а також реактивні метали та фосфор.

Окрім цього, важливо мати доступ до відповідних засобів для гасіння пожежі та вміти їх правильно використовувати. У випадку травм, отруєнь або опіків, постраждалій особі слід надати негайну першу медичну допомогу. Це може включати зупинку кровотечі, промивання опіків холодною водою або

нейтралізацію хімічних речовин. Після надання першої допомоги, потрібно негайно доставити потерпілого до медичного закладу для подальшого лікування. У разі серйозних травм або станів, важливо викликати лікаря на місце події. Ці заходи допомагають забезпечити безпечне середовище в лабораторії та ефективно реагувати на надзвичайні ситуації [81].

Також при роботі з реагентами або спиртівками не виключається виникнення термічних або хімічних опіків при порушення правил охорони праці.

Хімічні опіки можуть бути небезпечними та вимагають швидкої та правильної першої допомоги. Перш за все треба знаходитись в безпечному місці, щоб уникнути подальшого контакту з хімічною речовиною. У разі виникнення хімічного опіку треба рясно промити водою уражену ділянку на протязі 5-10 хв, щоб вимити хімічні сполуки або хоча б розбавити їх концентрацію у місці опіку. У випадку опіків, спричинених кислотами, необхідно знешкодити їх вплив за допомогою розчину соди. Якщо ж опік викликаний лугами, то використовують розчин оцтової або іншої кислоти для нейтралізації. Якщо опік серйозний треба викликати екстрену медичну допомогу та госпіталізувати постраждалого. Треба слідкувати за станом постраждалого, щоб уникнути опікового шоку, що несе загрозу життю.

У випадку опіків, які викликані вогнем, парою чи гарячими об'єктами, слід припинити дію даними об'єктами. Якщо загорівся одяг треба його зрізати. Провести знеболення або охолодити місце ураження. Накласти асептичну пов'язку. Забезпечити постраждалому тепле лужне питво та заспокоїти. У разі опіку кінцівок треба виконати іммобілізацію. При тяжких ступенях опіку викликати швидку допомогу набравши 103 [87].

При неправильному використанні електричних приборів та порушенні правил безпеки з використання може виникнути електротравма. Щоб припинити дію струму треба вимкнути джерело подачі електрики висмикнувши шнур з розетки або відключити рубильник. Якщо внаслідок впливу електричного струму постраждалого зафіксовано на дроті, то відтягувати його

треба у гумовому взутті та гумових рукавичках, ні в якому разі не голими руками. При наявності ран треба накласти вологу пов'язку, просочену ізотонічним розчином або накласти суху пов'язку та мішечок з льодом. За наявності пухирів самостійно прорізати їх не можна. При металізації рани можуть набути чорного кольору, відтирати їх не можна. Якщо є механічних ушкодження провести транспортну іммобілізацію та викликати екстрену медичну допомогу для госпіталізації постраждалого [88].

Під час роботи у лабораторії є ризик потрапляння крові на спецодяг, шкіру або слизові оболонки. Відповідно до наказу № 1777 МОЗ України від 30.09.2020 р. розроблені дії для запобігання та захисту від інфікування працівників патогенами, що передаються через кров [89].

Біологічні рідини вважаються потенційно зараженими ВІЛ та гепатитами В і С, тому потрібна обережність при роботі зі скарифікаторами, голками та кров'ю пацієнтів. У разі забруднення лабораторного халата сироваткою, необхідно його зняти та замочити в дезінфікуючому розчині на одну годину. Використовуються такі дезінфектанти, як 0,5% розчин хлорантоїну, 0,5% розчин дезактину чи 0,05% розчин бактоліну. Це допомагає знищити можливі залишки забруднення та забезпечити безпеку.

При потраплянні крові в очі необхідно діяти швидко та обережно, адже це може бути потенційним шляхом передачі інфекцій. Треба негайно промити око великою кількістю чистої води або фізіологічного розчину. Це важливо робити протягом декількох хвилин. Якщо ви носите контактні лінзи, зніміть їх перед промиванням. Якщо це сталося на робочому місці, необхідно повідомити про те що трапилось керівництво для оцінки ризиків, можливо буде потрібно через деякий час зробити тести на ВІЛ та гепатит В,С, щоб переконатись, що не відбулось зараження інфекційними захворюваннями.

Коли сироватка потрапляє на шкіру, важливо промити уражену ділянку під проточною водою видавлюючи кров і змиваючи її, якщо нема можливості промивати, треба обробити вражену ділянку антисептичними гелями або спирт вмісті антисептичними засобами. Після промивання можна використовувати

70% спирт, 3% розчин перекису водню або 5% розчин йоду для дезінфекції. Такі заходи сприяють усуненню ризиків інфекції та забезпечують адекватну гігієну при роботі з біологічними матеріалами [89].

Таким чином дотримання правил охорони праці у лабораторії є необхідним для безпеки персоналу та ефективності робочого процесу. Через використання небезпечних речовин та інфікованих матеріалів виникає високий ризик професійних захворювань і травм. Також точність та надійність лабораторних досліджень залежить від умов праці. Якщо ігнорується температурний режим або правила користування електричними приладами – це може призвести до погіршення якості досліджень або не правильних результатів. Тому при виконанні дипломної роботи я дотримувалась правил безпеки та мінімізувала травмування під час проведення біохімічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на ЖКХ при госпіталізації вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів та кольоровий показник знаходилися в межах норми. Спостерігалось підвищення ШОЕ до $22,86 \pm 2,97$ мм/год та загальної кількості лейкоцитів до $9,39 \pm 0,85 \times 10^9$ /л за рахунок ПЯН. На момент госпіталізації показники печінкових проб у хворих зростають: вміст загального білірубіну – до $26,41 \pm 2,68$ мкмоль/л, показник тимолової проби – до $4,26 \pm 0,64$ ОД, активності АЛТ та АСТ підвищуються у 3,3 та 3,9 разів відповідно. Активність α -амілази знаходилася у межах референтних значень.

2. Після лікування всі підвищені гематологічні та біохімічні показники повертаються до норми: ШОЕ, загальна кількість лейкоцитів, вміст загального білірубіну, показник тимолової проби знижуються майже у 2 рази, відносна кількість ПЯН та СЯН на 44 % та 22 % відповідно, активність АЛТ у 3,5 разів, а АСТ – у 4 рази.

3. При жовчно-кам'яній хворобі спостерігаються різного ступеня відхилення від норми в гематологічних та біохімічних показниках крові: тільки у 50 % хворих зростає загальна кількість лейкоцитів та відносна кількість ПЯН, 30 % хворих мали межовий та підвищений рівень СЯН, а 10 %, навпаки, – знижений, у 40 % хворих спостерігалася лімфопенія, у 60 % – підвищений рівень гемоглобіну, 12 % жінок мали зростання еритроцитів, ШОЕ збільшувалася у 65 % хворих. Стосовно біохімічних показників, то у 45 % хворих був підвищений показник тимолової проби, у 75 % – загальний білірубін, у всіх хворих активність АЛТ та АСТ знаходилася поза меж референтних значень, 25 % хворих мали підвищення активності α -амілази, а 20 % - зниження.

4. Після лікування кількість осіб із показниками, що виходять за межі референтних значень, знижується: вже тільки у 30 % хворих підвищена ШОЕ, у

15 % – відносна кількість ПЯН, а 20 % мають лімфопенію. У 20 % хворих незначно підвищена активність АЛТ і АСТ, Оперативне втручання призвело до зниження рівня гемоглобіну за нижню межу фізіологічної норми у 40 % хворих та у 20 % – еритроцитів, також збільшилася кількість осіб із зниженою активністю α -амілази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані дані можуть бути використані в хірургії та гастроентерології для оцінювання стану хворих на жовчнокам'яну хворобу та підвищення результативності лікування.

2. Отримані результати кваліфікаційної роботи можна використовувати в курсах «Клінічної біохімії» та «Методах лабораторної (клінічної) імунології».

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Carey L.C. Cholecystectomy new standard. *Am J. Surg.* 2019. Vol. 309, No 6. P. 617.
2. Incidence of gallstone disease in Italy: Results from a multicenter, population-based Italian study. / D. Festi et al. *It J. Surg.* 2008. Vol. 34, No 4. P. 5282–5289. DOI: 10.3748/wjg.14.5282
3. Туманська Н.В., Нордіо О.Г., Кічангіна Т.М., Мягков С.О. Рентгенологічні методи дослідження жовчного міхура та жовчновивідних шляхів при жовчнокам'яної хворобі та її ускладненнях: навч.посіб. Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. 80 с.
4. Наука і навчальний процес. Матеріали ХІХ Звітної науково-практичної конференції, м. Вінниця, 18 квітня 2019 р. / За заг. ред. Г.В. Давиденко. Вінниця : ТОВ «ТВОРИ», 2019. 304 с.
5. Шадрин О.Г., Шутова Е.В. Оценка показателей аполипопротеинов АРО-А1, АРО-В, АРО-Е и их взаимосвязь с фенотипом АРО-Е у детей с желчнокаменной болезнью. *East European Scientific Journal.* 2016. No 1. С. 149–153.
6. Дубровка Н. І., Реґо О. Ю., Рогач І. М. Медико-соціальні особливості перебігу жовчнокам'яної хвороби, можливості лікування та шляхи профілактики. *Інновації в науці: нові підходи та актуальні дослідження.* Матеріали наук.-практ. конф., (м. Ужгород, 23-24 верес. 2022 р.) . Ужгород, 2022. С. 66–68.
7. Стрільчук Л., Комариця О. Роль генетичних мутацій генів транспортерів холестерину в розвитку кардіоваскулярних та гепатобіліарних порушень: погляд клініцистів. *Практикуючий лікар.* 2020. Т.9, №3 – 4. С.5–9.
8. Genetic polymorphism of sterol transporters in children with future gallstones / M.J. Nissinen et al. *Dig Liver Dis.* 2018. Vol. 50, No 9. P. 954–960. DOI: 10.1016/j.dld.2018.04.007.

9. Шутова О.В., Багацька Н. Генетологічні особливості сімей дітей і підлітків, які хворі на жовчнокам'яну хворобу. *Запорозький медичинський журнал*. 2018. Т.20. С. 655–659.
10. Стеблюк Е.Е., Дубовенко Д.О. Етіологічні чинники виникнення жовчнокам'яної хвороби. *European scientific congress*: зб. тез доп. міжнар. наук.-практ. конф., м. Мадрид, Іспанія. 20–22лют. 2023р. С.130–134.
11. Станіславчук М.А. Внутрішня медицина: посібник. Ч. I Гастроентерологія. Пульмонологія. Гематологія. Вінниця: ООО «Вінницька міська друкарня», 2016. 316 с.
12. Свінціцький А.С., Богомаз В.М., Динник Н.В. Поширеність жовчнокам'яної хвороби серед пацієнтів старечого віку. *Сучасна гастроентерологія*. 2020. № 1. С. 34–39.
13. Боровець О., Бенедь В., Решетнік Є., Весельський С. Жовчносекреторна функція печінки самок щурів в умовах блокади естрогенових рецепторів тамоксифеном. *Наук. вісник Сх. – Європ. нац. унів-ту ім. Л. Українки*. 2016. № 7. С. 194–199.
14. Manson J.E., Chlebowski RT, Stefanick M.L. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013. Vol. 310, No 13. P. 1353–1368. DOI: 10.1001/jama.2013.278040
15. Affleck D.G., Handrahan D.L., Egger M.J. The laparoscopic management of appendicitis and cholelithiasis during pregnancy. *Am J. Surg*. 1999. Vol. 178. P. 523–529.
16. Гепатобіліарна патологія у вагітних – акушерські аспекти/ О.В. Голяновський та ін. *Здоров'я жінчини*. 2018. No 128. С. 19–21
17. Agunloye A.M., Adebakin A.M., Adeleye J.O., Ogunseyinde A.O. Ultrasound prevalence of gallstone disease in diabetic patients at Ibadan, Nigeria. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2013. Vol. 16, No 1. P. 71–75.

18. Дяків-Корейба Н.І. Особливості перебігу жовчекам'яної хвороби у хворих на цукровий діабет 2 типу. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. Т. 17, № 2. - С. 21-25.
19. Бичков М.А., Вдовиченко В.І., Дяків-Корейба Н. І. Рівень холецистокініну сироватки крові у хворих на цукровий діабет із біліарною патологією. *Україна. Здоров'я нації*. 2016. № 1–2. С. 9–12.
20. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. London, England. 2014. Vol. 384. P. 766-781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
21. Власенко М.В., Семенюк І.В., Слободянюк Г.Г. Цукровий діабет і ожиріння—епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 2. С.50–55.
22. Внутрішні хвороби: навч. посіб./ О.О. Якименко та ін.; ред. О.О. Якименко. Одеса, 2003. 372 с.
23. Chen W., Li D., Cannan R.J., Stubbs R.S. Common presence of Helicobacter DNA in the gallbladder of patients with gallstone diseases and controls. *Dig. Liver. Dis.* 2003. No 35. P.237–243.
24. Abayli B., Colakoglu S., Serin M. Helicobacter pylori in the etiology of cholesterol gallstones. *J. Clin. Gastroenterol.* 2005. No 39. P.134–137.
25. Farshad S., Alborzi A., Malek Hosseini S.A. Identification of Helicobacter pylori DNA in Iranian patients with gallstones. *Epidemiol. Infect.* 2004. No 132. P. 1185–1189.
26. Monstein H. J., Jonsson Y., Zdolsek Y., Svanvik J. Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002. No 37. P. 112–119.
27. Figura N., Cetta F., Angelico M. Most Helicobacter pylori-infected patients have specific antibodies, and some also have H. pylori antigens and genomic

material in bile: is it a risk factor for gallstone formation? *Dig. Dis. Sci.* 1998. No 43. P. 854–862.

28. Кушнір І.Е. Наслідки холецистектомії та принципи їх корекції та профілактики. *Здоров'я України*. м. Харків. 2019. С. 40 – 42.

29. Пузир Н. В., Федорук П.В. Клінічне значення кислототвірної функції шлунка та мікрофлори травного тракту у розвитку жовчнокам'яної хвороби. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. No 5. С. 123-130.

30. Внутрішня медицина: підручник/ Н.Середюк та ін. Київ: Медицина, 2009. 1104с.

31. Лаповець Л., Лебедь Г., Ястремська О. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / ред. Л. Лаповець. 2-ге вид. Київ: Медицина, 2021. 472с.

32. Желіба М.Д., Жученко О.П., Верба А.В. Застосування ультразвукового дослідження у діагностиці гострої запальної патології зовнішніх жовчовивідних шляхів та його значення для вибору лікувальної тактики. *Хірургія України*. 2009. No 4. С. 51–54.

33. The Systematic Classification of Gallbladder Stones / T. Qiao et al. *International scientific journal*. 2013. № 8. October 4. P. 1–11. DOI: 10.1371/journal.pone.0074887

34. Лашкул Д., Назаренко О. Основи діагностики лікування та профілактики основних хвороб органів травлення.: метод. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2022. 172с.

35. Доготар В.Б., Ткач С.М. Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. *Здоров'я України 21сторіччя*. No 12. С. 10–11.

36. Передерій В. Г. Ткач С.М. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи. Вінниця: «Нова книга», 2018. 640 с.

37. Наказ МОЗ України № 271. Протоколи надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". [Чинний від 2005-06-13]. Вид. офіц. Київ, 2005. 85 с. (Нормативний документ МОЗ України).
38. Михайловська Н. С., Лісова О. О. Основи клініко-лабораторної діагностики захворювань внутрішніх органів: Навч.-метод. посіб. Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. 293 с.
39. Технологія корекції порушень печінкового кровоплину після хірургічного лікування жовчокам'яної хвороби та її ускладнень / А. В. Косинський. Науковий вісник Ужгородського університету : Вип. 2 (41). Ужгород: Видавництво УжНУ, 2011. С. 121–125.
40. Кравченко Б.С. Однопортова холецистектомія у хворих на хронічний калькульозний холецистит: показання, технічні аспекти, прогнозування та профілактика ускладнень. : дис.... д-ра філософії в галузі медицини : 222. Запоріжжя, 2020. 175 с.
41. Каніковський О.Є., Воронський О.О., Карий Я.В. Способи покращення результатів лапароскопічної холецистектомії у хворих з ускладненим перебігом гострого та хронічного холециститу. *Харківська хірургічна школа*. 2016. № 2. С. 48–51.
42. Вервега В. Роль ендоскопічних методів у діагностиці та лікуванні гострого біліарного панкреатиту: дис. канд. мед. наук. Львів, 2006. 157 с. URL: <https://repository.tdmu.edu.ua/handle/123456789/17324>
43. Іващенко В.В., Журавльова Ю.І., Скворцов К.К. Тактичні прийоми лікування гострого холецистопанкреатиту з використанням відеолапароскопічної техніки. *Шпитальна хірургія*. 2001. № 2. С. 53–54.
44. Cianci P., Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic and surgical approaches. *World J Gastroenterol*. 2021. Vol. 27, Is. 28. P. 4536-4554.
45. Beltran M.A., Csendes A., Cruces K.S. The relationship of Mirizzi syndrome and cholecystoenteric fistula: validation of a modified classification. *World*

J Surg. 2008. Vol. 32, No 10. P. 2237-2243. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587614>

46. Скубик Н.О., Спиридонов С.В. Розробка складу та технології гранул на основі лікарської рослинної сировини для лікування холангітів. Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії : Міжнар. науково-практ. інтернет – конф., м. Харків, 14–15 листоп. 2019 р. 2019. С. 182–186.

47. Сипливий В.О., Євтушенко А.В., Євтушенко Д. В., Доценко В.В. Хірургічне лікування ускладнень холелітіазу. *Науковий вісник Ужгородського університету. Медицина.* Ужгород, 2019. Вип. 2(58). С. 58–61.

48. Ярмак О.А. Поєднання лапароліфтингової технології з дозованим карбоксиперитонеумом в мініінвазивній хірургії жовчнокам'яної хвороби : дис. ... канд. мед. наук. Вінниця, 2015. 192 с.

49. Mergner K., Gerke H., Natural History and Pathogenesis of Gallstones. *Diseases of Gallblader and Bile Ducts: diagnosis and treatment. Blackwell science.* 2001. Vol. 346. P. 169–176.

50. Василюк М.Д., Василюк С.М., Шевчук А.Г., Федорченко В.М. Гостра печінкова недостатність у хворих на обтураційну жовтяницю. *Галицький лікарський вісник.* 2012. Т. 19, No 3. С. 111–113.

51. Алгоритм диференційної і топічної діагностики обтураційної жовтяниці та мініінвазивної корекції прохідності магістральних жовчовивідних шляхів / М. Ю. Ничитайло та ін. *Клінічна хірургія.* 2012. No 2. С. 5–10. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/KlKh_2012_2_3.

52. Сипливий В.О., Євтушенко Д.В., Наумова О.В., Євтушенко О.В. Обтураційна жовтяниця при холедохолітіазі як гострий невідкладний стан гепатопанкреатобіліарної системи. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2017. Т. 16, No 3. С. 59–61.

53. Шабат Г. І. Вибір методу жовчовідведення за тривалої обтураційної жовтяниці. *Клінічна хірургія.* 2013. No 1. С. 9–11.

54. Jimenez M.F., Marshall J.C. Source control in the management of sepsis: Surviving Sepsis Campaign, guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* Vol. 27, No 1. 2001. P. 49-62
55. Sepsis in general surgery: a deadly complication / L. J. Moore et al. *Am. J Surg.* 2009. Vol. 198, No 6. P. 868-874. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2009.05.025.
56. Велієв Н., Ісламов В. Системна запальна відповідь та показники функції печінки органів у хворих на абдомінальний сепсис. *Клінічна хірургія.* 2011. No 3. С. 38–40.
57. Тактико-технічні аспекти комплексного лікування хворих на гострий деструктивний холецистит, ускладнений перитонітом і жовчним сепсисом / Б.С. Запорожченко та ін. *Сучасні медичні технології.* 2019. No 2. С. 36–39. URL: [https://doi.org/10.34287/ММТ.2\(41\).2019.7](https://doi.org/10.34287/ММТ.2(41).2019.7)
58. Воробель А.В., Грицуляк Б.В., Глодан О.Я., Халло О.Є. Цитологічна і лабораторна техніка та діагностика: навч. посіб. Івано-Франківськ : Плай, 2013. 164 с.
59. Фекета В.П., Савка Ю.М., Райко О.Ю., Кентеш О.П., Петрик К.Ю. Фізіологія вісцеральних систем. Навч. метод. посіб. до практич. зан. та самоств. роб. Ужгород, 2021. 198 с.
60. Константиненко Л.А., Нехрещенюк В.П., Ковальчук Л.П. Інструктивно-методичні матеріали до лабораторних занять з навчальної дисципліни «Клініко-лабораторна діагностика» : навч. посіб. Житомир : ЖДУ ім. І. Франка, 2020. 128 с.
61. Клінічна лабораторна діагностика: Навч. посіб. для мед. ВНЗ IV рів. акред. / За ред. Б.Д. Луцика. Київ: Медицина, 2011. 288 с.
62. Шевченко Т., Полушкін П. Основи загальної клінічної лабораторної діагностики : Електрон. посіб. Дніпропетровськ : ДНУ, 2016. 138 с. URL: http://repository.dnu.dp.ua:1100/upload/17ba1fd9082bc67d1a6d5b0828504ea1Osnov_i_zagal'noyi_klinichnoyi_laboratornoyi_.PDF
63. Блюменрайх М. Білі кров'яні тільця та диференційна кількість / ред.: Н. Walker, W.Hall, J. Hurst. Бостон, 1990.

64. Дослідження крові тварин та клінічна інтерпретація отриманих результатів: навч. посіб. / В.І. Левченко та ін. Біла Церква, 2002. 56 с.
65. Морфологія клітин крові лабораторних тварин і людини: Атлас / В. М. Запорожан та ін. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. 118 с.
66. Природничий альманах : Зб. наук. пр. / ред.: В. Зав'ялов, М. Бойко, А.М. Волох. 25-те вид. Херсон : ФОП Вишем. В. С., 2018. 132 с.
67. Reitman, S., Frankel, S. A. colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J of Clinical Pathology*. 1957. Vol. 28. P. 56.
68. Біологічна хімія : Навч.-метод. посіб. для студентів мед. ф-ту / Л. Білецька та ін. Львів, 2022. 197 с.
69. Прімова Л. О., Гребеник Л. І., Висоцький І. Ю. Біологічна хімія : навч.-метод. посіб. 2-ге вид. Суми : Сум. держ. ун-т, 2013. 255 с.
70. Левченко В., Головаха В., Кондрахін І. 70. Методи лабораторної клінічної діагностики хвороб тварин : навч. посіб. / ред. В. Левченко. Київ : Аграрна освіта, 2010. 445 с.
71. Caraway W.T. A stable starch substrate for the determination of amylase in serum and other body fluids. *Amer. J. Clin. Path.*, 1959. Vol. 32. P. 97.
72. Безпальченко В. Клінічна біохімія : навч. посіб. Херсон: ХДТУ, 2003. 124 с.
73. Статистичні методи та інформаційні технології аналізу соціально-економічного розвитку: зб. текстів доповідей за матеріалами XIX Міжнародної наук.-практ. конф., 23 травня 2019 р. Хмельницький: Хмельницький університет управління та права імені Леоніда Юзькова, 2019. 257 с.
74. Бідюк, П. І., Терентьев О. М., Просянкіна-Жарова Т.І. Прикладна статистика: навч. посіб. Вінниця : ПП ТД «Едельвейс і К», 2013. 304 с.
75. Мінімальні вимоги безпеки і охорони здоров'я при використанні працівниками засобів індивідуального захисту на робочому місці. НПАОП 0.00-7.17-18 [Чинний від 2019-01-15]. Вид. офіц. Київ, 2018. 28 с.

76. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень. ДСН 3.3.6.042-99. [Чинний від 1999-12-01]. Вид. офіц. Київ, 1999. 24 с.

77. Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку. ДСН 3.3.6.037-99. [Чинний від 1999-12-01.]. Вид. офіц. Київ, 1999. 24 с.

78. Внутрішній водопровід та каналізація. ДБН В.2.5-64:2012. [Чинний від 2013-03-01]. Вид. офіц. Київ, 2012. 104 с.

79. Природне і штучне освітлення. ДБН В.2.5-28:2018. [На заміну ДБН В.2.5-28-2006; чинний від 2019-03-01]. Вид. офіц. Київ, 2018. 137 с.

80. Зленко В.В., Пірятінська Н.Є., Литвиненко М.І. Організація роботи та забезпечення санітарно-протиепідемічного режиму в лабораторно-діагностичних установах різного профілю : навч. посіб. Харків : ХНМУ, 2015. 56 с.

81. Державні санітарні правила та норми, гігієнічні нормативи. Правила влаштування і безпеки роботи в лабораторіях мікробіологічного профілю. ДСП 9.9.5.-080-02. [Чинний від 2002-01-28]. Вид. офіц. Київ, 2002. 7 с.

82. Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів. ДНАОП 0.00-1.21-98. [На заміну ДНАОП 0.00.1.21-84; чинний від 1998-08-20]. Вид. офіц. Київ, 1998. 93 с.

83. Державні санітарні правила і норми. Гігієнічні вимоги до організації роботи з візуальними дисплейними терміналами електронно-обчислювальних машин. ДСанПіН 3.3.2-007-98. [Чинний від 1998-12-10]. Вид. офіц. Київ, 1998. 46 с.

84. Заклади охорони здоров'я. Основні положення. ДБН В.2.2-10:2022. [На заміну ДБН В.2.2-10-2001; чинний від 2023-03-01]. Вид. офіц. Київ, 2022. 73 с.

85. ДСТУ 3675-98. Пожежна техніка. Вогнегасники переносні. Загальні технічні вимоги та методи випробувань. [Чинний від 2005-01-01]. Вид. офіц. Київ, 2004. 66 с.

86. ДСТУ EN 1866-3:2017. Вогнегасники пересувні. Частина 3. Вимоги щодо будови, конструкції та гідравлічної міцності вуглекислотних

вогнегасників, які відповідають вимогам EN 1866-1 (EN 1866-3:2013, IDT). [ДСТУ EN 1866-3:2015; чинний від 2019-01-01]. Вид. офіц. Київ, 2017. 12 с.

87. Опіки. Класифікація, клініка. Перша допомога при різних видах опіку. Ураження світловим випромінюванням ядерного вибуху. Опіки, викликанні запалювальними сумішами : метод. вказ. до практ. занять та самост. роботи студентів 3-го курсу II та IV мед. фак-тів з дисципл / В. О. Сипливий та ін. Харків : ХНМУ, 2020. 20 с.

88. Yekhalov V.V., Kravets O.V., Krishtafor D. A. Ураження електричним струмом: клінічна лекція. *Emergency medicine*. 2022. Т. 18, No 5. С. 18–28.

89. Наказ МОЗ України № 1777. Про затвердження Заходів та Засобів щодо попередження інфікування при проведенні догляду за пацієнтами. [Чинний від 2020-08-03]. Вид. офіц. Київ, 2020. 85 с.