

DOI: 10.26693/jmbs05.01.009

УДК 611.367:616.367

Гірняк І. І.

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЖОВЧНИХ ПРОТОК ЗА УМОВ ПАТОЛОГІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Україна

lvatseba@gmail.com

У статті наведено результати опрацювання даних сучасної фахової літератури щодо актуальної проблеми медицини – морфологічного стану внутрішньо– та позапечінкових жовчних проток за умов патології гепатобіліарної системи, адже саме від збереження структурної організації жовчних проток залежить здоров'я основної «фабрики» організму – печінки. Пошкодження епітелію слизової оболонки жовчних проток, зумовлене аутоімунним дисбалансом, вірусною чи бактеріальною інфекцією, токсичними речовинами чи аномаліями розвитку, призводить до важких структурних змін печінки, обумовлюючи високу смертність. Особливу увагу дослідники зосереджують на терапевтичному та хірургічному лікуванні патології жовчних проток. Кількість оперативних втручань на жовчних протоках за останні 10 років зросла на 56 % (близько 4100 оперативних втручань у рік), при цьому післяопераційна летальність складає 2,1 %.

Метою дослідження було проаналізувати відомості наукової літератури щодо морфологічних особливостей жовчних проток за умов впливу ендо– та екзопатогенних чинників.

Матеріал дослідження – внутрішньо– та позапечінкові жовчні протоки при гострому та хронічному холангіті, холедохолітіазі, непрохідності жовчних проток, ішемії, цукровому діабеті, медикаментозно–індукованих ураженнях жовчних проток. Методи дослідження: гістологічні, електронномікроскопічні, біохімічні, імуно–гістохімічні, 3D (тривимірної) конфокальної візуалізації, комп'ютерної томографії, магнітно–резонансної холангіографії.

Глибокі морфологічні зміни структурної організації як позапечінкових, так і внутрішньопечінкових

жовчних проток за умов перебігу різних патологічних процесів, негативний ефект застосування медикаментів, прогресуюче руйнування жовчних проток, пов'язане із застосуванням наркотичних середників створюють сьогодні не тільки серйозну медичну та соціальну, але й економічну проблему, яка вимагає подальшого всебічного вивчення і пошуку шляхів вирішення.

Ключові слова: жовчні протоки, структура, патологічні стани.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є частиною планової науково–дослідної роботи кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо– та позаутробному розвитку за умов впливу екзо– та ендопатогенних факторів», № державної реєстрації 0115U000041.

Вступ. Від стану жовчних шляхів залежить здоров'я основної «фабрики» організму – печінки [1, 2]. Пошкодження епітелію слизової оболонки жовчних проток, зумовлене аутоімунним дисбалансом, вірусною чи бактеріальною інфекцією, токсичними речовинами чи аномаліями розвитку, призводить до важких структурних змін печінки, обумовлюючи високу смертність [3]. Особливу увагу дослідники зосереджують на терапевтичному та хірургічному лікуванні патології жовчних проток (гострий та хронічний холангіт [4, 5], гнійний холангіт і холедохолітіаз [6–11], непрохідність жовчних проток [12]). Кількість оперативних втручань на жовчних

протоках за останні 10 років зростає на 56 % (близько 4100 оперативних втручань у рік), при цьому післяопераційна летальність складає 2,1 % [13].

В останні роки істотно підвищилось значення медикаментозно-індукованих уражень печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток [14, 15, 16]. Негативний ефект застосування медикаментів створює сьогодні не тільки серйозну медичну та соціальну, але й економічну проблему. З метою отримання анельгезуючого ефекту у пацієнтів із гострим холециститом чи гострим холангітом застосовують опіоїди [17], зокрема морфін [18]. Описано швидко прогресуюче руйнування внутрішньопечінкових жовчних проток, пов'язане із застосуванням наркотичних середників, вплив опіоїду кетаміну на жовчні шляхи [19, 20].

Метою дослідження було проаналізувати відомості наукової літератури щодо морфологічних особливостей жовчних проток за умов впливу ендо- та екзопатогенних чинників.

Матеріал дослідження – внутрішньо- та позапечінкові жовчні шляхи при гострому та хронічному холангіті, холедохолітазі, непрохідності жовчних проток, ішемії, цукровому діабеті, медикаментозно-індукованих ураженнях жовчних проток.

Методи дослідження: гістологічні, електронномікроскопічні, біохімічні, імуно-гістохімічні, 3D (тривимірної) конфокальної візуалізації, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної холангіографії.

Кількість захворювань жовчовивідних шляхів невпинно зростає, особливо у людей похилого та старечого віку [21, 22]. В останні роки все частіше трапляється дилатація внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток [23]. Страждають частіше жінки, співвідношення жінок і чоловіків становить 4:1, середній вік пацієнтів складає 37 років [24]. Сьогодні відомо 5 типів цієї патології: веретеноподібні або мішкоподібні розширення позапечінкових жовчних проток при нормальних внутрішньопечінкових жовчних протоках; прості дивертикули внутрішньо- або позапечінкових жовчних проток; розширення внутрішньодванадцятипалої частини спільної жовчної протоки (холедохоцеле); декілька розширених внутрішньопечінкових і позапечінкових жовчних проток; кістозна дилатація внутрішньопечінкових жовчних проток (хвороба Каролі). Причиною виникнення дилатації жовчних проток може бути обструкція жовчної протоки, порушення розвитку жовчних проток, високе з'єднання спільної жовчної протоки з підшлунковою протокою. При дилатації жовчної протоки спостерігається фіброз, гіаліноз, повнокров'я судин, дифузна або вогнищева інфільтрація нейтрофілами стінки протоки, провіт спільної жовчної протоки містить глинистопо-

дібну масу та дрібні конкременти. Описано також кістозну трансформацію жовчних проток [25].

В експерименті доведено, що пошкодження м'язової оболонки жовчної протоки, рівно ж як і накладання лігатури на спільну жовчну протоку, призводить до розвитку цирозу печінки [26, 27] і навіть гепатоцелюлярного раку [28, 29]. У щурів після накладання лігатури на спільну жовчну протоку спостерігали значне відкладення колагену, портальний фіброз, навколопротоковий набряк, лімфоцитарне запалення, розширення усіх жовчних проток, сліпе закінчення дрібних жовчних проток, холестаза (жовчні корки), підвищений системний окислювальний стрес і фіброз печінки, що в кінці кінців призводить до цирозу печінки [30, 31]. Диметиларгінін є конкурентним інгібітором синтази оксиду азоту, який може зменшувати синтез оксиду азоту. Щури з лігатурою спільної жовчної протоки мають вищі рівні в плазмі крові диметиларгініну, що може бути обумовлено підвищенням кількості метилтрансферази-1 і зниженою експресією диметиламіногідролази. В експериментальних тварин також виявлено ураження нирок і мозку, що характеризуються підвищеними концентраціями диметиларгініну в тканинах. Отже, спостерігається підвищення рівня його в плазмі крові та пошкодження декількох органів. Блокування жовчних проток призводить до накопичення в печінці жовчних кислот, солей жовчних кислот, а високі концентрації жовчних кислот індукують низку генетичних змін у гепатоцитах [32]. Особливо важливим, на думку автора, є взаємозв'язок блокування жовчних проток та змін імунної системи. Холестаза зумовлює імуноопосередкований оксидантний стрес, нейтрофіли виконують свою цитотоксичну роль, найперше, внаслідок генерації активних форм кисню («стерильне запалення») [33]. За допомогою 3D (тривимірної) конфокальної візуалізації на моделі холестази в мишей вивчали деструктивні та компенсаторні зміни міжчасточкових жовчних проток [34]. Вимірювали діаметр міжчасточкових проток, їхню звивистість, об'єм, кількість відгалужень, площу поверхні слизової оболонки. Було визначено також швидкість проліферації холангіоцитів за допомогою автоматизованого аналізу сканувань яскравих полів. На думку авторів, збільшення діаметра поперекового перерізу міжчасточкових проток є діагностичною ознакою ушкодження, обструкції біліарного дерева. До компенсаторних процесів автори відносять проліферацію холангіоцитів, яка зумовлює гофрування поверхні слизової оболонки стінки протоки, що призводить до збільшення площі її поверхні в 5 разів, а також розгалуження жовчних проток, утворення петель між ними. Проліферація холангіоцитів координується регуляцією низки

пептидів, деякі з яких проявляють стимулюючу дію, а деякі мають інгібуючу дію на проліферацію холангіоцитів. Посилена проліферація холангіоцитів після перев'язки спільної жовчної протоки пов'язана з підвищеною експресією рецептора секретину, трансмембранного регулятора фіброзу [35]. Секретин збільшував експресію білків, які є ключовими у регулюванні секретини проток. У контрольних щурів секретин підвищує проліферацію жовчних проток. Описано три типи проліферації холангіоцитів: 1) тип I або «типова» проліферація – це гіперпластична реакція, що полягає у збільшенні кількості внутрішньопечінкових жовчних проток, холангіоцити, що проліферують, утворюють диференційовані трубчасті структури з чітким просвітом (трапляється при холангіті); 2) тип II або «атипова» проліферація – внутрішньопечінкові протоки проліферують (поширюються) в перипортальні ділянки, в прилеглу паренхіму печінки, що призводить до утворення неправильних і звивистих структур, які не мають чіткого просвіту, не є функціонально ефективними (трапляється при некрозі печінки, цирозі печінки); 3) тип III – проліферація овальної клітини – ранні стадії канцерогенезу, коли відбувається утворення дезорганізованих структур зі зміною архітектоники всієї паренхіми печінки.

Вроджена атрезія жовчних проток є рідкісним захворюванням (трапляється з частотою 1:8000–1:15000 живих новонароджених) з мало відомою етіологією та непередбачувальним результатом, навіть якщо своєчасно діагностовано [36, 37]. Біліарна атрезія (атрезія жовчної протоки) вважається однозначним показом для трансплантації печінки у дітей. Найчастіше це захворювання невідомої етіології впливає на позапечінкові жовчні протоки новонароджених. Нещодавно описано токсин білітрезону, який дає можливість створення моделі біліарної атрезії у мишей. Метою дослідження було визначення структурних змін холангіоцитів, викликаних білітрезоном, які в кінцевому підсумку призводять до фіброзу позапечінкових жовчних проток і біліарної атрезії. Холангіоцити мишей в тривимірній (3D) культурі позапечінкових жовчних проток обробляли білітрезоном і сполуками, що регулюють глутатіон. Вивчили вплив білітрезону на холангіоцити в 3D-культурі. Виявили, що білітрезон викликає порушення полярності холангіоцитів і втрату цілісності моношару. Клітини, оброблені білітрезоном, володіли підвищеною проникністю, що доведено витканням родаміну впродовж 5 годин, порівняно з необробленими клітинами, які зберігали родамін довше 12 годин. У жовчних протоках, оброблених токсином, спостерігали обструкцію просвіту з підвищеним субепітеліальним забарвленням для α -гладком'язового актину і колагену,

що відповідає фіброзу. Для морфологічної діагностики біліарної атрезії прийнято брати до уваги стадії фіброзу, конфігурацію жовчних проток, стан їхніх стінок [38, 39]. Для визначення стадії фіброзу використовували модифікації методів Баттса–Людвіга системи Шуера [38]. Стадія проліферації жовчних проток – жовчні протоки визначаються чітко, добре видно їхній просвіт, протоки оточені сполучною тканиною (1–2 жовчні протоки на портальний тракт); легка стадія фіброзу – від 3 до 5 жовчних проток на портальний тракт; середня (виражена) стадія фіброзу – більше 5 проток на портальний тракт. Автор пропонує визначати співвідношення зовнішнього діаметра міжчасточкових жовчних проток до ширини портального тракту (міжчасточкової сполучної тканини). Портальний набряк строми характеризується його розширенням. Спостерігали розшарування стінки жовчних проток, вакуалізацію цитоплазми, некроз холангіоцитів, поліморфізм їхніх ядер. Для характеристики обструкції позапечінкових жовчних проток брали до уваги наявність жовчних корків у жовчних протоках і проточну реакцію (прохідність жовчних проток і швидкість плину жовчі). Жовчні корки в жовчних протоках і набряк портальної строми були стовідсотковими гістологічними ознаками міліарної обструкції. З метою вивчення морфо-функціональних змін печінки після декомпресії жовчних проток та відновлення функціонального стану органа моделювали обтураційну жовтяницю шляхом перев'язки 56 білим щурам спільної жовчної протоки [40, 41]. Забір матеріалу проводили через 3, 24, 48 та 72 год. з моменту декомпресії жовчних проток. Зміни тканин печінки мали дистрофічно-деструктивний характер і залежали від тривалості обтураційної жовтяниці. Одним з найчастіших проявів захворювань жовчних проток є їх стриктури або стенози, які супроводжуються синдромом механічної жовтяниці [42]. Розроблено алгоритм покрокової диференціальної діагностики вроджених холестатичних хвороб у дітей [43, 44, 45]. Диференційовано міліарну атрезію, спадкову тирозинемію 1 типу, синдром Алахілля (поєднання внутрішньопечінкового холестази, неонатальної жовтяниці та гепатомегалії, а також при цьому можуть бути вади розвитку серця, скелета, нирок та очей), прогресуючий внутрішньопечінковий холестаз. Холестаз у дитячому віці є важкою патологією, яка часто призводить до смерті дитини. При холестатичних захворюваннях порушується секреція та транспорт жовчних пігментів [28].

Внутрішньопечінковий холангіолітаз переважно є вторинним проявом стенозуючого пошкодження жовчних проток [47, 48]. У патогенезі розвитку холедохолітазу поряд з порушенням відтоку жовчі та приєднанням вторинної мікрофлори велике

значення відіграє хронічне пошкодження стінки спільної жовчної протоки. Саме чинник альтерації стінки як запальним процесом, так і міграцією компонентів у просвіті спільної жовчної протоки призводить до якісних та кількісних перетворень структури її основної складової частини – колагенових волокон [49], розвивається біліарна непрохідність [50].

Встановлено, що структурні компоненти жовчних проток реагують на стан печінки [51]. Реакція жовчних проток може бути дифузною або перисептальною. Зокрема, визначення експресії імунно-гістохімічного маркера СК19 дозволило з'ясувати, що при вірусному гепатиті С реакція жовчних проток виражена і виявлена по периферії сполучнотканинних перегородок, а при алкогольному та неалкогольному стеатогепатиті імунно-гістохімічне дослідження показало менше виражену реакцію жовчних проток, але реакція була дифузною.

Холангіт (запалення жовчної протоки) сьогодні набуває статусу самостійної проблеми [52]. У патогенезі запалення жовчних проток потенційно можуть брати участь клітини-природні кілери Т. Клітини-природні кілери Т є підвидом лімфоцитів, які реагують на ліпідні антигени, представлені основним комплексом гістосумісної І-подібної молекули. Ці клітини мають функціональні ознаки як адаптивних, так і вроджених імунних клітин і здатні швидко виділяти цитокіни, можуть відігравати як захисну, так і патогенну роль в аутоімунних захворюваннях. Епітеліальні клітини слизової оболонки жовчних проток можуть слугувати антигенами для активації клітин природного кілера Т. Жовчні протоки розширюються, розвивається холестаза, навколо жовчних проток – лімфоцитарні інфільтрати. В основі запалення жовчної протоки (холангіту) лежить, переважно, стаза жовчі, який призводить до її згущення, сладжу і подальшого інфікування [53], або, навпаки, гостре запалення жовчних проток (холангіт) зумовлює порушення відтоку жовчі [54]. Запальний процес розповсюджується на всі розгалуження жовчних проток, включно із жовчними каналцями, в яких жовч безпосередньо контактує з печінковою клітиною (гепатоцитом), що зумовлює утворення дефекту в захисному шарі клітинної мембрани. Фібрин, жовчний сладж і прогресуюча дилатація жовчних каналців сприяють порушенню дренажу. Автори слушно зауважив, що міліарна гіпертензія порушує мікроциркуляцію крові в паренхімі печінки. У праці наведено основні варіанти холангітів: асептичні холангіти, до яких відносяться аутоімунний холангіт (при первинному міліарному цирозі або аутоімунні холангіопатії) і склерозуючий холангіт (первинний, вторинний, ішемічний, еозинофільний та ятрогенний) та септичні холангіти, до яких відно-

сяться гнійний, рецидивуючий і бактеріальний вторинний склерозуючий. Модель аутоімунного холангіту створювали шляхом імунізації мишей сингеничним білком жовчної протоки, спостерігали запальну інфільтрацію навколо жовчних проток, апоптоз холангіоцитів, холестаза, фіброза та цироз печінки [55]. Клінічні, лабораторні дослідження, результати комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної холангіографії забезпечують системний підхід до диференціальної діагностики склерозуючого холангіту [56, 57]. До типових холангіографічних особливостей первинного склерозуючого холангіту відносять дифузні, мультифокальні короткі сегментарні стриктури і незначну дилатацію жовчних проток [58]. Якщо фіброз прогресує, жовчні протоки потовщуються на магнітно-резонансній холангіограмі, мають вигляд «обрізаного дерева», у 27 % випадків виявлено також дивертикули жовчних проток. Автор описує також «волохаті» або «вузлові» форми жовчних проток, мультифокальне потовщення їхніх стінок. Для правильного встановлення діагнозу, активності і перспективи перебігу захворювання пацієнтам з первинним склерозуючим холангітом пропонується застосовувати непрямі сироваткові маркери [59]. Для вторинного склерозуючого холангіту характерним є інфільтрація навколо міжчасточкових проток, порталний набряк, руйнування захисних механізмів холангіоцитів (детергентні властивості гідрофобних жовчних кислот руйнують ліпідну мембрану холангіоцитів), пошкодження епітелію слизової оболонки стінки жовчних проток, запально-дегенеративні зміни в жовчних протоках, фіброз, потовщення стінок внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток, безперервні довгі стриктури жовчних проток з передстенними розширеннями, холестаза, формування каменів у просвітах жовчних проток, множинні дефекти заповнення жовчних проток, жовчні інфаркти [60]. При ішемічному холангіті спостерігається десквамація епітелію слизової оболонки жовчної протоки, формування каменів, дилатація жовчних проток, некроз охоплює усю товщу стінки жовчної протоки, аж до потрапляння жовчі в паренхіму печінки, на пізніх термінах ішемічного холангіту розвиваються вогнищеві або дифузні фіброзні стриктури. Еозинофільний склерозуючий холангіт характеризується щільною трансмуральною еозинофільною інфільтрацією, потовщенням м'язової оболонки стінки жовчних проток, фіброзом підсерозної основи, дифузною стриктура жовчних проток. Таким чином, склерозуючий холангіт залишається однією з невіршених проблем сучасної гастроентерології, характеризується деструктивним запаленням і фіброзуванням внутрішньо- і позапечінкових жовчних проток з появою ділянок їхнього стенозування, облітерації,

мішкоподібної дилатації, внаслідок чого розвивається цироз печінки [61, 62]. У клініці часто застосовується термін «стенозуючий холангіт». Патогенез вказаного захворювання залишається суперечливим. Сьогодні існує теорія бактеріальної чи вірусної інфекції, а також розглядають холангіт як аутоімунний процес. Вважають, що токсини викликають посилене потрапляння в печінку імунокомпетентних поліморфноядерних лейкоцитів (нейтрофілів), що супроводжується підвищеною експресією прозапальних цитокінінів – інтерлейкінів 1, 6, 8 та ін., підвищенням синтезу простагландинів, тромбосану і лейкотрієнів, які сприяють розвитку перихолангіту. Для розвитку холангіту можуть мати значення гідрофобні і ліпофільні жовчні кислоти – літохолева і дезоксихолева, які здатні викликати деструкцію епітелію жовчних проток з накопиченням вільних радикалів кисню – продуктів переокисного окиснення ліпідів, які зумовлюють процес активації каспаз і зростання процесів апоптозу клітин епітелію жовчних проток. Численні дослідження останніх років указують на значне порушення білкового обміну і важливу роль переокисного окиснення ліпідів клітинних мембран при холангітах, а ураження гепатоцитів при цьому призводить до активації і накопичення продуктів переокисного окиснення ліпідів, що сприяє посиленню ендотоксикозу [63]. Запропоновано цікавий спосіб виявлення зв'язку між кістозними утворами печінки і внутрішньопечінковими жовчними протоками [64]. Автори показали, що при проведенні фіброгастроуденоскопії з одночасним введенням через траспечінковий дренаж збагаченого озоном розчину 1% метиленового синього з'являється забарвлений розчин у великому сосочку дванадцятипалої кишки, що свідчить про зв'язок між кістозними утворами печінки і внутрішньопечінковими жовчними протоками.

Гістологічне дослідження печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток при експериментальному діабеті 2 типу показало наявність виражених структурно-дистрофічних змін організації гепатоцитів, що зумовлює порушення продукції та відтоку жовчі [65]. Описано розширення просвітів жовчних каналців, стінку яких утворюють гепатоцити. Порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у крові та гомогенатах печінки експериментальних тварин із розвитком оксидативного стресу, розлад метаболічних процесів зумовлює зміни морфофункціонального стану печінки. Порушена балкова організація гепатоцитів, гіаліново-крапельна, гідропічна білкова та дрібнокрапельна жирова дистрофія. У цитоплазмі клітин відмічали зменшення вмісту глікогену, в деяких часточках глікоген виявляли лише в цитоплазмі поодиноких клітин. Жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів

мали вигляд дрібних і великих крапель. Розміри клітин різко зростали, контури їх змінювалися, міжклітинні контакти порушувалися, частина клітин гинули, про що свідчила наявність детриту та вогнищевої лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. В окремих клітинах на тлі деструктивних змін цитоплазми гепатоцитів спостерігали ядра з ознаками каріопікнозу та каріолізу. Проте наявність двоядерних клітин свідчили про регенеративну активність гепатоцитів.

Подібні структурні зміни паренхіми печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток спостерігали і при хронічній алкогольній інтоксикації. За умов хронічної алкогольної інтоксикації в експерименті розвивається ушкодження печінки, основою якого є некротично-дистрофічні зміни з переважанням жирової та білкової паренхіматозної дистрофії [66, 67]. Результати проведених досліджень на 120 нелінійних білих щурах показали розвиток структурних змін з порушенням часточкової будови паренхіми печінки. На відміну від контрольних тварин, гепатоцити яких були переважно однакових розмірів, зі збереженими міжклітинними контактами, в експериментальних тварин внаслідок тривалого впливу алкоголю гепатоцити перебували в стані виразної дрібнокрапельної, вогнищевої великокрапельної жирової та паренхіматозної білкової гідропічної дистрофії, деякі з них були деформованими, з нечіткими контурами. Гепатоцити збільшувалися, переважно внаслідок деформації просвітлених ядер та цитоплазматичних включень. Судини порталних трактів були значно розширеними, повнокровними (просвіт судин заповнений еритроцитами). Порушення кровообігу призводило до розвитку периваскулярного набряку, який у поєднанні з лімфо- та гістіоцитарною інфільтрацією поширювався по стромі. Автор відмічає також посилення синтезу колагенових волокон у периваскулярних та парадуктальних зонах. Свідченням посилення регенераторної активності автор вважає появу двоядерних гепатоцитів.

За умов ішемії жовчних каналців та печінки, викликаній перев'язкою власної печінкової артерії в експерименті (гемодинаміку власне печінкової артерії спостерігали за допомогою кольорового доплерівського ультразвуку, морфологічні зміни жовчних каналців та гепатоцитів вивчали методом електронної мікроскопії) спостерігали набряк холангіоцитів і гепатоцитів, їх апоптоз, пошкодження мікрворсинок, жовчні тромби [68], відкладання гомогенної аморфної біло-рожевої речовини між печінковими балками, пошкодження балкової будови часточки, білкову та жирову дистрофію гепатоцитів з ознаками деформації (стоншення до повної їх атрофії) або некроз гепатоцитів із розростанням

сполучної тканини, розширення порталних трактів, у стромі – лімфоцитарну інфільтрацію [69]. Ішемічна реперфузія власної печінкової артерії індукує пошкодження жовчних проток також шляхом зміни експресії ангіогенних факторів. Після 30–хвилинної оклюзії власне печінкової артерії спостерігали апоптоз холангіоцитів та зростання експресії ангіогенних факторів.

В останні роки істотно підвищилось значення медикаментозно–індукованих уражень печінки та внутрішньопечінкових жовчних проток [70, 71]. Проявами медикаментозного пошкодження печінки та внутрішньопечінкових проток є дистрофія гепатоцитів аж до некрозу, мітохондріальні цитопатії (як гепатоцитів, так і холангіоцитів), стеатоз (макро– і мікроевезикулярний), холестаза. Механізм мітохондріальної токсичності обумовлений блокадою ферментів дихального ланцюга мітохондрій. Мітохондріальна цитопатія може бути наслідком безпосередньої дії інгібіції ферментів дихального ланцюга, а також опосередкованої через зниження продукції АТФ. Вільні жирні кислоти перестають метаболізуватися, порушення аеробного окиснення призводить до накопичення лактату, вільних радикалів. Токсичні метаболіти виводяться жовчю і пошкоджують епітелій жовчних каналців. Порушення функцій мітохондрій супроводжується вираженим порушенням гомеостазу – розвитком гіперамоніємії, лактат–ацидозу, гіперглікемії, приєднанням диспепсичних явищ, синдрому полінейропатії, а також стеатогепатиту, холангіопатії (холестаза у міжчасточкових протоках). До адаптаційних змін відносять гіперплазію гладкої ендоплазматичної сітки та відкладення пігменту в клітинах печінки та жовчних проток. Холестаза, індукований лікарським засобом, може бути діагностичною проблемою через велику диференціальну діагностику, варіабельність клінічної картини та відсутність серологічних біомаркерів, пов'язаних з цим станом. Клінічна картина індукованого лікарським засобом холестазу включає «м'який» холестаза, холестатичний гепатит, вторинний склерозуючий холангіт і синдром зникнення жовчних проток. Смертність внаслідок холестазу сягає 10%, і, таким чином, швидке розпізнавання і знешкодження агента, що порушує відплив жовчі, має важливе значення. Було визначено кілька факторів ризику для індукованого лікарським засобом холестазу, включаючи старший вік, генетичні детермінанти та властивості деяких лікарських засобів.

Все частіше у фаховій літературі трапляються повідомлення про злякисні новоутворення жовчних проток [72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80]. Пошкодження епітелію жовчних проток і обструкція потоку жовчі збільшує трансформацію холангіоцитів,

що, в свою чергу, може лежати в основі патогенезу холангіокарциноми [81, 82, 83, 84]. У лабораторних щурів при дослідженні канцерогенезу встановлено морфологічні стадії формування холангіокарциноми. Процес канцерогенезу можна, на думку авторів, розділити на три морфологічні стадії. Ранні стадії канцерогенезу (від 5 до 9 тижнів) включали проліферацію овальних клітин. Овальні клітини розглядаються авторами як клітини–попередники холангіоцитів, овальні клітини розширюються і диференціюються в холангіоцити. У нормальних клітинах рецептор епідермального фактора росту експресується на відносно низьких рівнях. Гіперекспресія, тобто підвищена активність рецептора епідермального фактора росту є ключовою характеристикою агресивності пухлини і поганого прогнозу. Овальні клітини мали овальні ядра і мало цитоплазми. Жовчні протоки були оточені щільною стромою, яка містила багато фіброblastів, було виявлено атипові холангіоцити. У середній стадії канцерогенезу розвивається холангіофіброз, а також цироз печінки навколо жовчних проток. Заключна стадія полягала у появі злякисних вузликів у печінці. Аденоми внутрішньопечінкових жовчних проток – досить рідкісне захворювання, яке називають ще хамартомами і прижиттєво діагностують лише в 1,3% випадків [85, 86]. Автор описав цитопатологічні, гістологічні та імуногістохімічні особливості епітеліальних клітин слизової оболонки внутрішньопечінкових жовчних проток при їх аденомі: епітеліальні клітини містили пінисту цитоплазму, ексцентрично розташовані гіперхромні округло–яйцеподібні ядра. Спостерігали значне збільшення кількості лімфоцитів і нейтрофілів. Клітини пухлини розташовувалися невеликими групами або навіть поодинокими клітинами. Всередині пухлини було виявлено ділянки фіброзу. Фарбування PAS підкреслювало базальну мембрану, що оточувала вогнища клітин пухлини з інтрацитоплазматичними гранулами. Описано рідкісний випадок патології внутрішньопечінкових жовчних проток у 62–річної жінки – синдром гострого зникнення жовчних каналців (до 60%) [87]. Такий синдром трапляється при лімфомі Ходжкіна, а також як наслідок зловживання лікарськими засобами (антибіотики, ібупрофен, протигрибкові препарати).

Заключення. Глибокі морфологічні зміни структурної організації як позапечінкових, так і внутрішньопечінкових жовчних проток за умов перебігу різних патологічних процесів, негативний ефект застосування медикаментів, прогресуюче руйнування жовчних проток, пов'язане із застосуванням наркотичних середників створюють сьогодні не тільки серйозну медичну та соціальну, але й економічну проблему, яка вимагає подальшого всебічного вивчення і пошуку шляхів вирішення.

Література

- Giusto M, Barberi L, Di Sario F, Rizzuto E, Nicoletti C, Ascenzi F, et al. Skeletal muscle myopenia in mice model of bile duct ligation and carbon tetrachloride-induced liver cirrhosis. *Physiol Rep*. 2017; 5(7): e13153. PMID: 28364027. PMCID: PMC5392502. doi: 10.14814/phy2.13153
- Sheen JM, Chen YC, Tain YL, Huang LT. Increased Circulatory Asymmetric Dimethylarginine and Multiple Organ Failure: Bile Duct Ligation in Rat as a Model. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(3): 3989–4006. PMID: 24603538. PMCID: PMC3975379. doi: 10.3390/ijms15033989
- Hatano R, Akiyama K, Tamura A, Hosogi S, Marunaka Y, Caplan MJ, et al. Knockdown of Ezrin Causes Intrahepatic Cholestasis by the Dysregulation of Bile Fluidity in the Bile Duct Epithelium in Mice. *Hepatology*. 2015; 61(5): PMID: 25311759. PMCID: PMC6083834.. 1660–71. doi: 10.1002/hep.27565
- Godlevskyy AI, Savolyuk SI, Losyev VO. Diagnostyka stupenya ryzyku vynyknennya nespromozhnosti biliodygestyvnnykh anastomoziv (BDA) v umovakh gostrogo kholangitu [Diagnosis of the degree of risk of failure of biliary digestive anastomoses (BDA) in conditions of acute cholangitis]. *Zbirnyk naukovykh prat's spivrobitnykiv NMAPO im PL Shupyka*. 2015; 24 (1): 33–9. [Ukrainian]
- Eum YO, Park JK, Chun J, Lee SH, Ryu JK, Kim YT, Yoon YB, et al. Non-surgical treatment of post-surgical bile duct injury: Clinical implications and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(22): 6924–31. PMID: 24944484. PMCID: PMC4051933. doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6924
- Alyeva EA, Ysaev GB. Puty predotvrashchenyia porazhenyia podzheludochnoy zhelezy na fone gnoynogo kholangytya y kholodokholytyaza, oslozhnennykh obturatsyonnoy zheltukhoi: alghorytm dyagnostyky y lechenyia [Ways to prevent damage to the pancreas on the background of purulent cholangitis and choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice: an algorithm for diagnosis and treatment]. *Klinichna khirurgiya*. 2014; 5: 35–7. [Russian]
- Ivanitskyy AI. *Khirurgichna taktyka likuvannya poshkodzen zhovchnykh protok pry laparoskopichnyi kholetsystektomiyi v zalezhnosti vid terminiv yikh dyagnostyky* [Surgical tactics of treatment of damages of biliary ducts at laparoscopic cholecystectomy depending on terms of their diagnostics]. Abstr. PhD. (Med.). Kyiv: Nats. in-t khirurgiyi ta transplantologiyi im OO Shalimova; 2017. 24 p. [Ukrainian]
- Kashtalyan MA, Kolotvin AO, Pavlishyn VV, Kvasnyevskyy OA. Cposoby obrobky kuksy mikhurovoyi protoky y arteriyi pid chas laparoskopichnoyi kholetsystektomiyi u khvorykh na gepatyty ta tsyrozy pechinky [Methods for treating bladder duct and artery stump during laparoscopic cholecystectomy in patients with hepatitis and cirrhosis]. *Shpytalna khirurgiya*. 2015; 3: 87–8. [Ukrainian]
- Cho HJ, Jwa HJ, Kim KS, Gang DY, Kim JY. Urosodeoxycholic Acid Therapy in a Child with Trimethoprim-Sulfamethoxazole-induced Vanishing Bile Duct Syndrome. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013; 16(4): 273–8. PMID: 24511525. PMCID: PMC3915726. doi: 10.5223/pghn.2013.16.4.273
- Gudnason HO, Björnsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2017; 10: 105–11. PMID: 28694703. PMCID: PMC5491618. doi:10.2147/CEG.S115518.
- Waisbourd-Zinman O, Koh H, Tsai S, Lavrut PM, Dang C, Zhao X, et al. The toxin bilitresone causes mouse extrahepatic cholangiocyte damage and fibrosis via decreased glutathione and SOX17. *Hepatology*. 2016; 64(3): 880–93. PMID: 27081925. PMCID: PMC4992464. doi: 10.1002/hep.28599
- Zhou CG1 Wei BJ, Gao K, Dai DK, Zhai RY. Successful treatment of complex cholangiolithiasis following orthotopic liver transplantation with interventional radiology. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(6): 2000–4. PMID: 25684970. PMCID: PMC4323481. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.2000
- Skums AV, Petrusenko VV, Grebenyuk DI, Ivanitskyy AI. Struktura khirurgichnykh vtruchan pry zastarylykh yatrogenykh poshkodzhenyakh pozapechinkovykh zhovchnykh protok [Structure of surgical interventions at outdated iatrogenic lesions of extrahepatic bile ducts]. *Visnyk morfologiyi*. 2017; 23(1): 70–3. [Ukrainian]
- Grytsko RYu, Zadorozhnyy AM, Gerasun OB, Pinyazhko OR, Ivankiv OL, Orfin AY, et al. Gepatotoksychnist likiv [Hepatotoxicity of drugs]. *Gepatologiya*. 2014; 2: 17–28. [Ukrainian]
- Gubergits NB, Fomenko PG, Golubova OO, Byelyayeva NV. Ratsionalnyy vybir ingibitora protonnoyi pompy dlya likuvannya khronichnogo pankreatytu u poyednanni z medykatoznymi urazhennyamy pechinky. Chastyina 1. Vykhidnyy stan pidshlunkovoyi zalozy ta pechinky, metabolichnogo gomeostazu. Yakist zhyttya khvorykh z poyednanoyu patologiyeyu [The rational choice of a proton pump inhibitor for the treatment of chronic pancreatitis in combination with medical lesions of the liver. Part 1. Baseline of pancreas and liver, metabolic homeostasis. Quality of life of patients with combined pathology]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 1: 63–81. [Ukrainian]
- Zhuravlova LV, Shekhovtsova YuO. Medykamentozno-indukovani urazhennya pechinky: taktyka dyagnostyky i likuvannya [Drug-induced liver lesions: tactics for diagnosis and treatment]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2018; 1(99): 47–52. [Ukrainian]
- Tkach SM. Sovremennyye podkhody k lechenyyu bolevoogo syndroma bylyarnogo y pankreatycheskogo geneza [Modern approaches to the treatment of pain of biliary and pancreatic genesis]. *Novosty medytsyny y farmatsyy*. 2015; 4: 11–7. [Russian]
- Farnia MR, Babaei R, Shirani F, Momeni M, Hajimaghsoudi M, Vahidi E, et al. Analgesic effect of paracetamol combined with low-dose morphine versus morphine alone on patients with biliary colic: a double blind, randomized controlled trial. *World J Emerg Med*. 2016; 7(1): 25–9. PMID: 27006734. PMCID: PMC4786494. doi: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2016.01.004

19. Al-Nowfal A, Al-Abed YA. Chronic biliary colic associated with ketamine abuse. *Int Med Case Rep J*. 2016; 9: 135–7. PMID: 27330331. PMCID: PMC4898409. doi: 10.2147/IMCRJ.S100648
20. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017; 1(8): 726–35. PMID: 29404489. PMCID: PMC5678916. doi: 10.1002/hep4.1088
21. Malakhova YG, Shklyayev AE, Utkyn YYu. Ostryy kholangyt, oslozhnenny bylyarnym sepsysom: klyncheskyy sluchay s blagopryyatnym yskhodom [Acute cholangitis complicated by biliary sepsis: a clinical case with a favorable outcome]. *Arkhyv vnutrenney medytsyny*. 2016; 4(30): 65–9. [Russian]
22. DeAngelis C, Marietti M, Bruno M, Pellicano R, Rizzetto M. Endoscopic ultrasound in common bile duct dilatation with normal liver enzymes. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Jul 10; 7(8): 799–805. PMID: 26191344. PMCID: PMC4501970. doi: 10.4253/wjge.v7.i8.799
23. Kozak IO. Kistozna dylyatatsiya vnutrishnopechinkovykh ta pozapechinkovykh zhovchnykh protok [Cystic dilatation of intrahepatic and extrahepatic bile ducts]. *Visnyk morfologiyi*. 2016; 22(1): 191–19 [Ukrainian]
24. Kochevenko OS. Klinichni ta patomorfologichni zminy v organakh i tkanynakh shchuriv pid vplyvom karben-dazymu [Clinical and pathomorphological changes in the organs and tissues of rats under the influence of carben-dazim]. *Naukovyy visnyk Lvivskogo natsionalnogo universytetu veterinaryarnoyi medytsyny ta biotekhnologiy im Gzhytskogo*. 2014; 16(2): 175–9. [Ukrainian]
25. Stepanova YuA, Koroleva AA, Yonkyn DA, Shurakova AB, Solodynyna EN, Vyshnevskyy VA. Kystoznaya transformatsyya zhelchnykh protokov: dyfferentsyalnaya dyagnostyka na etapakh khyrurgicheskogo lechenyya [Cystic transformation of the bile ducts: differential diagnosis at the stages of surgical treatment]. *Annaly khyrurgicheskoy gepatologyy*. 2017; 22(2): 94–103. [Russian]
26. Sheen JM, Chen YC, Hsu MH, Tain YL, Huang YH, Tiao MM, et al. Melatonin Alleviates Liver Apoptosis in Bile Duct Ligation Young Rats. *Int J Mol Sci*. 2016; 17(8): 1365. PMID: 27556445. PMCID: PMC5000760. doi: 10.3390/ijms17081365
27. Walch JD, Nedungadi TP, Cunningham JT. ANG II receptor subtype 1a gene knockdown in the subformal organ prevents increased drinking behavior in bile duct-ligated rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014; 307(6): R597–R607. PMID: 25009217. PMCID: PMC4166751. doi: 10.1152/ajpregu.00163.2014
28. Abshagen K, König M, Hoppe A, Müller I, Ebert M, Weng H, Holzhütter HG, et al. Pathobiochemical signatures of cholestatic liver disease in bile duct ligated mice. *BMC Syst Biol*. 2015; 9: 83. PMID: 26589287. PMCID: PMC4654904. Doi: 10.1186/s12918-015-0229-0
29. Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, Borkham-Kamphorst E, Tolba RH, Tacke F, et al. Bile Duct Ligation in Mice: Induction of Inflammatory Liver Injury and Fibrosis by Obstructive Cholestasis. *J Vis Exp*. 2015; 96: 52438. PMID: 25741630. PMCID: PMC4354634. doi: 10.3791/52438
30. Garrido M, Escobar C, Zamora C, Rejas C, Varas J, Párraga M, et al. Bile duct ligation in young rats: A revisited animal model for biliary atresia. *Eur J Histochem*. 2017; 61(3): 2803. PMID: 29046057. PMCID: PMC5607851. doi:10.4081/ejh.2017.2803
31. Van Thuy TT, Thuy LT, Yoshizato K, Kawada N. Possible Involvement of Nitric Oxide in Enhanced Liver Injury and Fibrogenesis during Cholestasis in Cytoglobin-deficient Mice. *Sci Rep*. 2017; 7: 41888. PMID: 28157235. PMCID: PMC5291093. doi: 10.1038/srep41888
32. Woolbright BL, Jaeschke H. Therapeutic Targets for Cholestatic Liver Injury. *Expert Opin Ther Targets*. 2016; 20(4): 463–75. PMID: 26479335. PMCID: PMC4890577. doi: 10.1517/14728222.2016.1103735
33. Fahmy SR, Mohamed AS. Holoturia arenicola extract modulates bile duct ligation-induced oxidative stress in rat kidney. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015; 8(2): 1649–57.
34. Vartak N, Damle-Vartak A, Richter B, Dirsch O, Dahmen U, Hammad S, et al. Cholestasis-induced adaptive remodeling of interlobular bile ducts. *Hepatology*. 2016; 63(3): 951–64. PMID: 26610202. PMCID: PMC5066759. doi: 10.1002/hep.28373
35. Guerrier M, Attili F, Alpini G, Glaser S. Prolonged administration of secretin to normal rats increases biliary proliferation and secretin-induced ductal secretory activity. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014; 3(3): 118–25. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.04.04
36. Mykolayenko YaO. Atreziya zhovchovyvidnykh shlyakhiv [Biliary tract atresia]. *Materialy III Mizhnar nauk-prakt konf. Aktualni pytannya teoretychnoyi ta praktychnoyi medytsyny. Sumy; 2015 Kvit 23–24*. Sumy: SumDU; 2015. p. 135–136. [Ukrainian]
37. Walther A, Mohanty SK, Donnelly B, Coots A, Lages CS, Lobeck I, Dupree P, et al. Rhesus rotavirus VP4 sequence-specific activation of mononuclear cells is associated with cholangiopathy in murine biliary atresia. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015; 309(6): G466–G474. PMID: 26206856. PMCID: PMC4572408. doi: 10.1152/ajpgi.00079
38. Zhang L, Cheng Y, Du X, Chen S, Feng X, Gao Y, Li S. Swertianlarin, an Herbal Agent Derived from *Swertia mussotii* Franch, Attenuates Liver Injury, Inflammation, and Cholestasis in Common Bile Duct-Ligated Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 2015: 948376. PMID: 26273316. PMCID: PMC4530240. doi: 10.1155/2015/948376
39. Zhang RZ, Zeng XH, Lin ZF, Ming-Fu, Tong YL, Lui VC, et al. Downregulation of Hes1 expression in experimental biliary atresia and its effects on bile duct structure. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(29): 3260–72. PMID: 30090006. PMCID: PMC6079292. doi: 10.3748/wjg.v24.i29.3260

40. Nychytaylo MYu, Skums AV, Lytvyn OI, Shkarban VP, Mykhalchevskyy VP, Skums AA. Ushkodzhennya zhovchnykh protok pry laparoskopichniy kholetsystektomiyi [Ушкодження жовчних проток при лапароскопічній холецистектомії]. *Odeskyi medychnyy zhurnal*. 2015; 4: 48–50. [Ukrainian]
41. Orel YuM, Dzyubanovskyy OI, Shkrobot LV. Strukturni zminy pechinkovoyi tkanyny v umovakh zmodelovanogo kholestazu i pislyya yogo likvidatsiyi [Structural changes of liver tissue in the conditions of simulated cholestasis and after its elimination]. *Shpytalna khirurgiya*. 2016; 2: 45–9. [Ukrainian]
42. Danylevskaya OV, Lebedev DP, Zabozaev FG. Konfokalnaya lazernaya endomykroskopyya. Dyagnostyka zabolivanyy zhelchnykh protokov [Confocal laser endomicroscopy. Diagnosis of diseases of the bile duct]. *Eksperimentalnaya y klynycheskaya gastroenterologyya*. 2014; 3(103): 25–31. [Russian]
43. Berezenko VS, Mykhaylyuk KhZ, Dyba MB, Tkalyk OM. Syndrom Alazhilya yak prychna kholetazu u ditey rannogo viku (klinichnyy vypadok) [Alazhil's syndrome as a cause of cholesithiasis in children of early age (clinical vipadoc)]. *Perynatologiya i pediatriya*. 2016; 2(66): 89–93. [Ukrainian]
44. Volynets GV, Khavkyn AY, Panfylova VN, Nyktyyn AV, Skvortsova TA, Potapov AS, et al. Dyfferentsyalnaya dyagnostyka vrozhdennykh kholestatycheskykh bolezney u detey [Differential diagnosis of congenital cholestatic diseases in children]. *Eksperimentalnaya y klynycheskaya gastroenterologyya*. 2017; 8: 67–74. [Russian]
45. Thakurdas SM, Lopez MF, Kakuda S, Fernandez-Valdivia R, Zarrin-Khameh N, Haltiwanger RS, et al. Jagged1 heterozygosity in mice results in a congenital cholangiopathy which is reversed by concomitant deletion of one copy of Pglut1 (Rumi). *Hepatology*. 2016; 63(2): 550–65. PMID: 26235536. PMCID: PMC4718747. doi: 10.1002/hep.28024
46. Stepanov YuM, Breslavets YuS. Klinichnyy dosvid zastosuvannya biologichnogo gepatoprotektora progepar u likuvanni khvorykh iz gepatobiliarnoyu patologiyeyu (oglyad) [Clinical experience in the use of biological hepatoprotector progesterone in the treatment of patients with hepatobiliary pathology (review)]. *Gastroenterologiya*. 2015; 57(3): 133–41. [Ukrainian]
47. Okhotnykov OY, Yakovleva MV, Grygorev SN. Rentgenendobylyarnye vmeshatelstva pry vnutrypechenochnom kholangyolytyaze [X-ray endobiliary interventions for intrahepatic cholangiolithiasis]. *Annaly khirurgycheskoy gepatologyy*. 2016; 21(4): 23–9. [Russian]
48. Costi R, Gnocchi A, Di Mario F, Sarli L. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 13382–401. PMID: 25309071. PMCID: PMC4188892. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13382
49. Godlevskyy AI, Savolyuk SI, Losyev VO. Zminy optychnykh parametriv stanu kolagenovykh volokon zagalnoyi zhovchnoy protoky pry rozvytku gostrogo kholangitu yak uskladnennya kholedokholitiazu [Changes in the optical parameters of the state of collagen fibers of the common bile duct during the development of acute cholangitis as a complication of choledocholithiasis]. *Visnyk morfologiyi*. 2015; 21(1): 216–219. [Ukrainian]
50. Molvar C, Glaenger B. Choledocholithiasis: Evaluation, Treatment, and Outcomes. *Semin Intervent Radiol*. 2016; 33(4): 268–76. PMID: 27904245. PMCID: PMC5088099. doi: 10.1055/s-0036-1592329
51. Gavrylyuk OM. Osoblyvosti duktulyarnoyi reaktsiyi pry alkogolnomu, nealkogolnomu steatogepatyti ta virusnomu gepatyti S za rezultatamy imunogistokhimichnogo doslidzhennya [Features of ductular reaction in alcoholic, non-alcoholic steatohepatitis and viral hepatitis C by immunohistochemical study]. *Patologiya*. 2014; 1: 41–4. [Ukrainian]
52. Fickert P, Pollheimer MJ, Beuers U, Lackner C, Hirschfield G, Housset C6, Keitel V, et al. Characterization of animal models for primary sclerosing cholangitis (PSC) Trauner, for the International PSC Study Group (IPSCSG). *J Hepatol*. 2014; 60(6): 1290–303. PMID: 24560657. PMCID: PMC4517670. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.006
53. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Comparison of acute cholangitis with or without common bile duct dilatation. *Exp Ther Med*. 2017; 13(6): 3497–502. PMID: 28587432. PMCID: PMC5450682. doi: 10.3892/etm.2017.4401
54. Yurchenko VV. Ostryy kholangyt v mezhstenoticheskom prostranstve pry dvukhkomponentnom bloke magystralnykh zhelchnykh protokov. Yspolzovanye udalennykh telemedytsynskykh konsultatsyy v medytsynskoy sluzhbe VS RF [Acute cholangitis in the interstenotic space with a two-component block of the main bile ducts. Using remote telemedicine consultations in the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation]. *Sotsyalnaya profylaktyka tuberkuleza v Vooruzhennykh Sylakh*. 2016; 2(2): 31. [Russian]
55. Huang W, Rainbow DB, Wu Y, Adams D, Shivakumar P, Kottyan L, et al. A Novel Pkhd1 mutation interacts with the Nonobese diabetic (NOD) genetic background to cause autoimmune cholangitis. *J Immunol*. 2018; 200(1): 147–62. PMID: 29158418. PMCID: PMC5757511. doi: 10.4049/jimmunol.1701087
56. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Miyabe K, Simizu S, Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(43): 7661–70. PMID: 24282356. PMCID: PMC3837265. doi: 10.3748/wjg.v19.i43.7661
57. Seo N, Kim SY, Lee SS, Byun JH, Kim JH, Kim HJ, et al. Sclerosing Cholangitis: Clinicopathologic Features, Imaging Spectrum, and Systemic Approach to Differential Diagnosis. *Korean J Radiol*. 2016; 17(1): 25–38. PMID: 26798213. PMCID: PMC4720808. doi: 10.3348/kjr.2016.17.1.25
58. Lutz H, Trautwein C, Tischendorf JW. Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2013; 110(51–52): 867–74. PMID: 24529302. PMCID: PMC3928533. doi: 10.3238/arztebl.2013.0867
59. Sheptulyna AF, Shyrokovna EN, Yvashkyn VT. Neynvazyvnye metody dyagnostyky fybroza pecheny u bolnykh pervychnym bylyarnym tsyrozom y pervychnym sklerozyruyushchym kholangyitom: rol nepryamykh syvorotochnykh

- markerov [Non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: the role of indirect serum markers]. *Rossyyskyy zhurnal gastroenterology, gepatology, kolo-proktology*. 2016; 26(3): 52–63. [Russian]
60. Leonhardt S, Veltzke–Schlieker W, Adler A, Schott E, Hetzer R, Schaffartzik W, et al. Trigger mechanisms of secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Crit Care*. 2015; 19(1): 131. PMID: 25886728. PMCID: PMC4407292. doi: 10.1186/s13054-015-0861-5
 61. Tsymmerman YaS. Pervychnyy sklerozyruyushchyy kholangyt: sovremennyye predstavlenyya [Primary sclerosing cholangitis: current insights]. *Klynycheskaya medytyna*. 2014; 92(1): 5–11. [Russian]
 62. Rungsakulkij N, Sornmayura P, Tannaphai P. Isolated IgG4-related sclerosing cholangitis misdiagnosed as malignancy in an area with endemic cholangiocarcinoma: a case report. *BMC Surg*. 2017; 17: 17. PMID: 28202062. PMCID: PMC5311850. doi: 10.1186/s12893-017-0214-1
 63. Kopchak VM, Duvalko OV, Khomyak IV, Kopchak KV, Zubkov OO. Khirurgichne likuvannya pukhlyn zagalnoyi zhovchnoyi protoky [Surgical treatment of tumors of the common bile duct]. *Nauka i praktyka*. 2014; 1: 105–11. [Ukrainian]
 64. Vakulenko YP, Khatsko VV, Fomyonov VM, Mytroshyn AN, Potapov VV, Zenyn OK. Spособ obnaruzhenyya svyazy mezhdz kystoznyy obrazovanyyamy pecheny y vnutrypechenochnyy zhelchnyy protokamy [A method for detecting a connection between cystic formations of the liver and intrahepatic bile ducts]. *Vestnyk Vytebskogo gosudarstvennogo medytynskogo unyversyteta*. 2018; 17(3): 110–12. [Russian]
 65. Ivankiv Yal, Oleshchuk OM, Datsko TV, Fedonyuk LYa. Osoblyvosti pokaznykiv prooksydantno–antyoksydantnogo gomeostazu, vuglevodnogo obminu ta morfologichni zminy pechinky za umov vvedennyya melatoninu pry eksperymentalnomu diabeti 2 typu [Features of indicators of prooxidant–antioxidant homeostasis, carbohydrate metabolism and liver morphological changes under conditions of administration of melatonin in type 2 experimental diabetes]. *Visnyk morfologiyi*. 2016; 22(2): 253–8. [Ukrainian]
 66. Zadorozhnyya IV, Dregval IV, Rudenko AI. Vplyv ingybitoriv NO–syntazy na krovonapovnennyya pechinky v umovakh alkogolnoyi intoksykatsiyi [Effect of NO synthase inhibitors on hepatic filling in alcohol intoxication]. *Molodyy vchenyy*. 2016; 1(3): 26–9. [Ukrainian]
 67. Rykalo NA, Yarovenko LO. Patomorfologichni zminy pechinky shchuriv riznogo viku za umov khronichnoyi alkogolnoyi intoksykatsiyi ta pry korektsiyi kvartsetynom ta L–argininom L–glutamatom [Pathomorphologic changes in the liver of rats of different ages under conditions of chronic alcohol intoxication and correction with quercetin and L–arginine L–glutamate]. *Visnyk morfologiyi*. 2015; 21(2): 308–12. [Ukrainian]
 68. Wang JZ, Liu Y, Wang JL, Lu L, Zhang YF, Lu HW, Li YM. Hepatic artery bridging lessens temporary ischemic injury to bile canaliculi. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(35): 10113–25. PMID: 26401076. PMCID: PMC4572792. doi: 10.3748/wjg.v21.i35.10113
 69. Zhang Z, Li Z, Zou C, Zhang J, Zhu Y, Miao Y. Angiogenesis and proliferation of bile duct enhances ischemic tolerance in rats with cirrhosis. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(8): 12086–95.
 70. Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, Odin JA, Russo MW, Navarro VM, et al. Clinical Presentations and Outcomes of Bile Duct Loss caused by Drugs and Herbal and Dietary Supplements. *Hepatology*. 2017; 65(4): 1267–77. PMID: 27981596. PMCID: PMC5360519. doi: 10.1002/hep.28967
 71. Liu K, Yan J, Sachar M, Zhang X, Guan M, Xie W, et al. A metabolomic perspective of griseofulvin-induced liver injury in mice. *Biochem Pharmacol*. 2015; 98(3): 493–501. doi:10.1016/j.bcp.2015.09.002
 72. Melekhyna OV, Kulezneva YuV, Efanov MG, Musatov AB. Kombynyrovannyye mynymalno ynvazyvnyy metody v lechenyy patsyentov so zlokachestvennyy novooobrazovanyyamy pecheny y zhelchnyykh protokov [Combined minimally invasive methods in the treatment of patients with malignant neoplasms of the liver and bile ducts]. *Annaly khyrurgicheskoy gepatology*. 2018; 423(2): 26–36. [Russian]
 73. Melkonyan GG, Mumladze RB, Chechenyn GM, Barynov YuV, Lebedev SS. Sovremennyye aspekty lechenyya bolnykh s kholangytom pry zlokachestvennykh opukholyakh gepatopankreatobilyarnoy zony [Modern aspects of the treatment of patients with cholangitis in malignant tumors of the hepatopancreatobiliary zone]. *Rossyyskyy onkologicheskyy zhurnal*. 2014; 19(4): 33–4. [Russian]
 74. Shatveryan GA, Bagmet NN, Ratnykova NP, Chardarov NK, Khrustaleva MV, et al. Vospalytelnaya myofibroblastycheskaya opukhol obshchego zhelchnogo protoka [Inflammatory myofibroblastic tumor of the common bile duct]. *Khyrurgyya. Zhurnal ym NY Pyrogova*. 2018; 7: 51–4. [Russian]
 75. Ahn KS, Kang KJ, Kang YN, Kim YH, Kim TS. Confinement to the intrapancreatic bile duct is independently associated with a better prognosis in extrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC Gastroenterol*. 2016; 16: 21. PMID: 26911927. PMCID: PMC4765136. doi: 10.1186/s12876-016-0444-1
 76. Hachiya H, Kita J, Shiraki T, Iso Y, Shimoda M, Kubota K. Intraductal papillary neoplasm of the bile duct developing in a patient with primary sclerosing cholangitis: A case report. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(42): 15925–30. PMID: 25400480. PMCID: PMC4229561. doi: 10.3748/wjg.v20.i42.15925
 77. Mantel HT, Westerkamp AC, Sieders E, Peeters PM, de Jong KP, Boer MT, et al. Intraoperative frozen section analysis of the proximal bile ducts in hilar cholangiocarcinoma is of limited value. *Cancer Med*. 2016; 5(7): 1373–80. PMID: 27062713. PMCID: PMC4944862. doi: 10.1002/cam4.693

78. Miyata T, Uesaka K, Nakanuma Y. Cystic and Papillary Neoplasm at the Hepatic Hilum Possibly Originating in the Peribiliary Glands. *Case Rep Pathol.* 2016; 2016: 9130754. PMID: 27656307. PMCID: PMC5021872. doi: 10.1155/2016/9130754
79. Tan Y, Milikowski C, Toribio Y, Singer A, Rojas CP, Garcia-Buitrago MT. Intraductal papillary neoplasm of the bile ducts: A case report and literature review. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(43): 12498–504. PMID: 26604656. PMCID: PMC4649132. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12498
80. Wu Z, Guo K, Sun H, Yu L, Lv Y, Wang B. Caution for Diagnosis and Surgical Treatment of Recurrent Cholangitis: Lessons From 5 Cases of Bile Duct Tumor Thrombus Without a Detectable Intrahepatic Tumor. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(11): e80. PMID: 25192487. PMCID: PMC4616276. doi: 10.1097/MD.0000000000000080
81. Akbarzadeh L, Geramizadeh B, Kazemi K, Nikeghbalian S, Malekhosseini S. Biliary Intraepithelial Neoplasia (BillN) in Primary Sclerosing Cholangitis: The First Report from Iran. *Hepat Mon.* 2016; 16(12): e38726. PMID: 28123440. PMCID: PMC5237577. doi: 10.5812/hepatmon.38726
82. Hong MY, Yu DW, Hong SG. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the bile duct with gastric and duodenal fistulas. *World J Gastrointest Endosc.* 2014; 6(7): 328–33. PMID: 25031793. PMCID: PMC4094992. doi: 10.4253/wjge.v6.i7.328
83. Jain A, Chaturvedi R, Kantharia C, Joshi A, Londhe M, Kekan M, Secondary sclerosing cholangitis in localized hepatobiliary tuberculosis simulating cholangiocarcinoma: a rare case report. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17: 126. PMID: 29179696. PMCID: PMC5704558. doi: 10.1186/s12876-017-0690-x
84. Jang YR, Lee KW, Kim H, Lee JM, Yi NJ, Suh KS. Bile duct invasion can be an independent prognostic factor in early stage hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2015; 19(4): 167–72. PMID: 26693236. PMCID: PMC4683917. doi: 10.14701/kjhbps.2015.19.4.167
85. Chen L, Xu MY, Chen F. Bile duct adenoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol.* 2014; 12: 125. PMID: 24767257. PMCID: PMC4046628. doi: 10.1186/1477-7819-12-125
86. Wu WW, Gu M, Lu D. Cytopathologic, Histopathologic, and Immunohistochemical Features of Intrahepatic Clear Cell Bile Duct Adenoma: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol.* 2014; 2014: 874826. PMID: 24955270. PMCID: PMC4052201. doi: 10.1155/2014/874826
87. Mason M, Adeyi O, Fung S, Millar BA. Vanishing bile duct syndrome in the context of concurrent temozolomide for glioblastoma. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014: bcr2014208117. PMID: 25432915. PMCID: PMC4248108. doi: 10.1136/bcr-2014-208117

УДК 611.367:616.367

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ В УСЛОВИЯХ ПАТОЛОГИИ

Гирняк И. И.

Резюме. В статье приведены результаты анализа современной научной литературы касательно актуальной проблемы медицины – морфологических особенностей внутри– и внепеченочных желчных протоков в условиях патологии гепатобилиарной системы, ведь именно от сохранения структурной организации желчных протоков зависит здоровье основной «фабрики» организма – печени. Повреждение эпителия слизистой оболочки желчных протоков, обусловленное аутоиммунным дисбалансом, вирусной или бактериальной инфекцией, токсическими веществами или аномалиями развития, приводит к тяжелым структурным изменениям печени, обуславливая высокую смертность. Особое внимание исследователи концентрируют на терапевтическом и хирургическом лечении патологии желчных протоков. Количество оперативных вмешательств на желчных протоках за последние 10 лет выросло на 56% (около 4100 оперативных вмешательств в год), при этом послеоперационная летальность составляет 2,1 %.

Целью исследования было проанализировать данные научной литературы о морфологических особенностях желчных протоков при воздействии эндо– и экзопатогенных факторов.

Материал исследования – внутри– и внепеченочные желчные протоки при остром и хроническом холангите, холедохолитиазе, непроходимости желчных протоков, ишемии, сахарном диабете, медикаментозно–индуцированных поражениях желчных протоков. Методы исследования: гистологические, электронномикроскопические, биохимические, иммуногистохимические, 3D (трехмерная) конфокальная визуализация, компьютерная томография, магнитно–резонансная холангиография.

Глубокие морфологические изменения структурной организации как внепеченочных, так и внутрипеченочных желчных протоков в условия различных патологических процессов, негативный эффект применения медикаментов, прогрессирующее разрушение желчных протоков вследствие применения наркотических веществ, создают сегодня не только серьезную медицинскую и социальную, но и экономическую проблему, которая требует дальнейшего всестороннего изучения и поиска путей решения.

Ключевые слова: желчные протоки, структура, патологические состояния.

UDC 611.367:616.367

The Structural Bile Ducts Organization in the Pathological Conditions

Hirniak I. I.

Abstract. The article presents the results of processing the data of modern professional literature on the topical problem of medicine – the morphological condition of the intra– and extrahepatic bile ducts under pathological conditions of the hepato–biliary system, since the health of the main "factory" of the organism – the liver, depends on the preservation of the structural bile duct organization. The epithelium damage of the bile duct mucosa, caused by autoimmune imbalance, viral or bacterial infection, toxic substances or developmental abnormalities, lead to severe structural changes in the liver causing high mortality rate. The researchers focus mainly on the therapeutic and surgical treatment of the bile duct pathology. The number of surgical interventions on the bile ducts has increased by 56 % over the last 10 years (about 4100 surgical interventions per year), with the postoperative mortality rate being 2.1 %.

The purpose of the research was to analyze the scientific literature on the morphological features of bile ducts under the influence of endo– and exopathogenic causes.

Material and methods. The material of the research was intra– and extrahepatic biliary tract in acute and chronic cholangitis, choledocholithiasis, biliary obstruction, ischemia, diabetes mellitus, and drug–induced bile duct lesions. The following research methods were used: histological, submicroscopic, biochemical, immunohistochemical, of 3D (three–dimensional) confocal imaging, computed tomography, magnetic resonance cholangiography.

Conclusion. Profound morphological changes in the structural organization of both extrahepatic and intrahepatic bile ducts in the course of various pathological processes, negative effect of medication, progressive destruction of bile ducts associated with the use of narcotic drugs present not only a serious medical and social problem, but also economic challenge, which requires further thorough study and search for the ways of solution.

Keywords: bile ducts, structure, pathological conditions.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 01.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування