

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

СКОПЈЕ



**ВЛИЈАНИЕТО НА УРСОДЕОКСИХОЛНАТА КИСЕЛИНА
НА ФУНКЦИОНАЛНА РЕСТАВРАЦИЈА НА ЦРНИОТ ДРОБ
КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ОПСТРУКТИВНА ЖОЛТИЦА ПО
ЕНДОСКОПСКИ ТРЕТМАН**

Докторска дисертација

Д-р Енвер Фекај

Ментор

Проф Д-р Ники Матвеева

СКОПЈЕ, 2017

СОДРЖИНА

КРАТЕНКИ.....	5
РЕЗИМЕ.....	7
ABSTRACT.....	9
1 ВОВЕД.....	11
1.1 Епидемиологија.....	12
1.2 Дијагноза на опструктивна жолтица.....	12
1.2.1 Клиничка презентација.....	12
1.2.2 Лабораториски наоди.....	13
1.2.3 Имацинг испитувања.....	14
1.2.3.1 Трансабдоминална ултрасонографија.....	14
1.2.3.2 Ендоскопска сонографија.....	14
1.2.3.3 Компјутерска томографија.....	14
1.2.3.4 Холангиографија со магнетна резонанца (МРЦП).....	15
1.2.3.5 Ендоскопска Ретроградна Холангиографија (ЕРЦП).....	15
1.2.3.6 Перкутана Трансхепатична Холангиопанкреатографија (ПТЦ).....	15
1.3 Диференцијална дијагноза на жолтица.....	15
1.4 Компликации асоцирани со опструктивна жолтица.....	17
1.4.1 Интестинална пермеабилност при опструктивна жолтица.....	17
1.4.2 Пореметувања на хемостаза кај пациенти со опструктивна жолтица.....	18
1.4.3 Опструктивна жолтица и бубрежна дисфункција.....	19
1.4.4 Опструктивна жолтица и црнодробна дисфункција.....	20
1.5 Модалитети на третман.....	21
1.5.1 Ендоскопска Ретроградна Холангиографија (ЕРЦП).....	21
1.5.2 Хируршки третман.....	21

1.6 Урсодеооксихолна киселина и нејзини својства.....	22
1.6.1 Механизми на делување на УДХК.....	23
1.6.1.1 Заштита од страна на УДХК против клеточна смрт индуцирана од цитотоксични билијарни киселини.....	23
1.6.1.2 Модулација на експресија на хепатални транспортери и ензимски системи од страна на УДХК.....	24
1.6.1.3 Модулација на холангиоцитен транспорт и дуктален билијарен протек од страна на УДХК.....	24
1.6.1.4 Имуносупресивни и антиинфламаторни својства на УДХК.....	24
2 ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	26
2.1 Општа цел.....	26
2.1 Специфични цели.....	26
3 МЕТОДИ/ДИЗАЈН.....	27
3.1 Објективи на студијата.....	27
3.2 Дизајн на студијата.....	27
3.2.1 ЕРЦП процедура.....	27
3.2.2 Биохемиско тестирање.....	28
3.2.3 Инклузиони критериуми.....	28
3.2.4 Ексклузиони критериуми.....	28
3.2.5 Администрирање на УДХК.....	29
3.2.6 Јачина на студијата.....	29
3.2.7 Извори на податоци и стратегија на истражување.....	29
3.2.8 Исходи.....	30
3.2.9 Рандомизирање.....	30
3.2.10 Етички дилеми.....	30
3.2.11 Собирање на податоци и статистичка анализа.....	30

4 РЕЗУЛТАТИ.....	32
4.1 Ефектот на УДХК во однос на полот на пациентите.....	57
4.2 Ефектот на УДХК во однос на етиологија на опструктивна жолтица.....	83
4.3 Ефектот на УДХК во однос на возраста на пациентите.....	109
5 ДИСКУСИЈА.....	134
6 ЗАКЛУЧОЦИ.....	147
7 РЕФЕРЕНЦИ.....	148

КРАТЕНКИ

УДХК	Урсодеоксихолна киселина
ИГ	Испитна група
КГ	Контролна група
АЛТ	Аланин трансаминаза
АСТ	Аспартат трансаминаза
ГГТ	Гама-глутамил трансептидаза
АЛФ	Алкална фосфатаза
Н/Л	Неутрофили/лимфоцити
ЕРЦП	Ендоскопска Ретроградна Холангиопанкреатографија
ПСХ	Примарен склерозантен холангит
AIDS	Синдром на стекната имунодефициентност
ПВ	Протромбинско време
СВД	Холедох
КТ	Компјутеризирана Томографија
МРЦП	Холангиопанкреатографија со магнетна резонанца
МРИ	Магнетна резонанца
ПТХ	Перкутана трансхепатична холангиопанкреатографија
CD4+	Кластер на диференцијација 4
CD8+	Кластер на диференцијација 8
CDCA	Хенодеоксихолна киселина
TGF- β 1	Фактор на трансформација на раст- β 1

TNF- α	Фактор на туморска некроза- α
ДНК	Дезоксирибонуклеинска киселинаж
ПБЦ	Примарна билијарна цироза
ИЛ	Интерлеукин
ОК	Отстранување на камења
АС	Аплицирање на стент
СД	Стандардна девијација
УК	Улцерозен колит
ИХБ	Интрахепатална холестаза во бременост
КК	Колична киселина
ВЖК	Вкупни жолчни киселини
САМе	С-аденозилметион
НАМЗЦД	Не-алкохолно масно заболување на црниот дроб
ТПИ	Тотална парентерална исхрана
КРК	Колоректален карцином

РЕЗИМЕ

Вовед: Најчести причини за опструктивна жолтица се холедохолитијаза, структури на билијарниот тракт, холангиокарцином, карцином на панкреасот, панкреатитис, паразити и примарен склерозирачки холангитис. Кога е дијагностицирана механичка билијарна опструкција, најчесто се препорачува хируршка, ендоскопска или радиолошка интервенција. Целта на оваа студија беше да се оцени влијанието на УДХК на функционалната реставрација на црниот дроб кај пациенти со опструктивна жолтица во раниот период по ендоскопската интервенција. Специфичните цели се состојат од евалуација на ефектот на УДХК, во однос на етиологијата на опструктивни жолтици, полот и на возраста на пациентите.

Методи: Во оваа проспектива, рандомизирана, отворена и контролирана студија, вкупно беа вклучени 62 пациенти. По дијагнозата, подобните пациенти со опструктивна жолтица, кои ги исполнија критериумите за вклучување во студијата, беа поделени по случаен избор во испитната група ($n = 31$), во која беше администрирана УДХК, и во контролната група ($n = 31$). Администрацијата на УДХК започна 24 часа по ендоскопскиот третман. Тоа беше спроведено со доза од 750 mg / ден, поделена во три дневни дози и траеше 14 дена. Тестирање на серумот на пациентите со опструктивна жолтица вклучуваше одредување на билирубин (вкупен и директни фракции), аланин трансминаза (АЛТ), аспартат трансминаза (АСТ), гама-глутамил транспептидаза (ГГТ), алкална фосфатаза (АЛФ), албумин, сооднос неутрофили/лимфоцити (сооднос Н/Л), уреа, гликоза, и креатинин. Овие параметри се определени еден ден пред ендоскопската интервенција, и на 5-от, 10-от, и 15-от ден по ендоскопска интервенција. Примарната мерка за резултати во оваа студија беа вредностите на билирубинот, алкалната фосфатаза и стапката на намалување на серумските нивоа на ГГТ. Секундарниот резултат беше проценка на функционалните параметри на црниот дроб во кои, третманот со УДХК, имаше поголемо влијание.

Резултати: Разликата на просечните вредности на вкупниот и директниот билирубин меѓу групите беше статистички значајна на ден 0 ($p < 0.05$), но во другите денови на евалуацијата не беше статистички значајна. Разликата на средните вредности на АЛТ, АСТ, ГГТ, алкална фосфатаза, во сооднос со Н/Л, уреата, глукозата и креатининот меѓу групите не беше статистички значајна ($p > 0.05$). Разликата на просечните вредности на албуминот, меѓу групите, беше статистички значајна во деновите 5, 10 и 15 ($p < 0.05$). Стапката на намалувањето на вкупниот билирубин, директниот билирубин, ГГТ и соодносот на Н/Л на ден 15 во споредба со денот 0, беше поголема кај ИГ отколку кај КГ (вкупен билирубин; 72,6% наспроти 67,6%, директен билирубин; 78,1% наспроти 71%, ГГТ; 71,5% наспроти 63,4%, а соодносот Н/Л; 29% наспроти 17%), додека стапката на намалување на АЛТ, АСТ и АЛФ е повисока во КГ отколку во ИГ (АЛТ; 69.8% наспроти

67.7%, АСТ; 62.2% наспроти 59.5%, АЛФ; 50,8% наспроти 49%, соодветно). Нивото на уреата и креатининот беа зголемени во двете групи, но разликата на просечните вредности на овие параметри меѓу групите, не беше статистички значајна. Стапката на растот на уреа е повисока во КГ отколку во ИГ (22,6% наспроти 8,1%, соодветно), додека стапката на растот на креатининот е повисока во ИГ отколку во КГ (14,7% наспроти 13%, соодветно). Разликата меѓу просечните вредности на сите параметри во ИГ според пол (машки наспроти женски) не беше статистички значајна ($p > 0.05$). Полот немаше значително влијание на вредноста на вкупниот и директниот билирубин во сите денови на евалуација во ИГ, но имаше во КГ ($p = 0,022365$; $p = 0,038479$, соодветно). Исто така, полот немаше значително влијание врз вредностите на АЛТ, АСТ, ГГТ, алкалната фосфатаза, албуминот, соодносот Н/Л, уреата, глукозата и креатининот во двете групи. Од друга страна, етиологијата имаше значително влијание врз вредностите на вкупниот билирубин, директниот билирубин, алкалната фосфатаза, и соодносот Н/Л во двете групи (вкупен билирубин: $p = 0,003774$; $p = 0,000533$, директен билирубин: $p = 0,005922$; $p = 0.000022$, ALP: $p = 0.006942$; $p = 0.012625$, сооднос Н/Л: $p = 0.014420$; $p = 0.000331$). Етиологијата имаше значително влијание врз вредностите на АСТ во ИГ ($p = 0,004172$), но не и во КГ, а немаше никакво влијание врз вредностите на АЛТ, GGT, албумин и креатинин во двете групи. Исто така, етиологијата немаше значително влијание врз вредноста на уреата во двете групи и немаше никакво влијание на глукозата во ИГ, но имаше во КГ ($p = 0,044487$). Возраста на пациентот немаше никакво влијание врз вредностите на вкупниот билирубин во сите денови на евалуација во ИГ, но имаше во КГ ($p = 0,008696$). Возраста не влијаеше врз вредностите на директен билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, алкалната фосфатаза и глукозата во групите. Исто така, возраста немаше значително влијание врз вредностите на албуминот, уреата и креатининот и на соодносот Н/Л во ИГ, но имаше во КГ ($p = 0,010772$; $p = 0,003102$; $p = 0,023777$; $p = 0,001387$).

Заклучоци: УДХК го забрза намалувањето на нивото на вкупниот билирубин, директниот билирубин, ГГТ и соодносот неутрофили/лимфоцити, но не го намали нивото на АЛТ, АСТ и алкалната фосфатаза и не предизвика зголемување на нивото на албуминот. УДХК имаше поголемо влијание врз ГГТ отколку на други функционални параметри на црниот дроб. Ефектот на УДХК не зависи од полот и возраста на пациентите, туку зависи од етиологијата на опструктивна жолтица. Таа повеќе беше ефикасна кај пациенти со холедохолитијаза отколку кај пациенти со малигна стеноза на жолчните патишта.

Клучни зборови: опструктивна жолтица, урсоедехисхолна киселина, третман со УДХК

The influence of ursodeoxycholic acid in liver functional restoration in patients with obstructive jaundice after endoscopic treatment

ABSTRACT

Background: The most common causes of obstructive jaundice are choledocholithiasis, strictures of the biliary tract, cholangiocarcinoma, carcinoma of pancreas, pancreatitis, parasites and primary sclerosing cholangitis. When mechanical biliary obstruction is diagnosed, surgical, endoscopic or radiologic intervention is usually recommended. The aim of this study was evaluation of the effect of UDCA in liver functional restoration of patients with obstructive jaundice in the early period after endoscopic intervention. Specific aims consisted on the evaluation of the effect of UDCA in relation to etiology of obstructive jaundice, to gender, and to age of patients.

Methods: In this prospective, randomized, open-labeled, and controlled study, 62 patients were enrolled. After diagnosis, eligible patients with obstructive jaundice who met inclusion criteria were randomly divided in the investigation group (n= 31) in which has been administered UDCA, and in the control group (n= 31). UDCA administration started twenty-four hours after endoscopic treatment. It was administered at 750 mg/day, divided into three daily doses and lasted fourteen days. Serum-testing in patients with obstructive jaundice included determination of bilirubin (total and direct fractions), alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), gama-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), albumin, neutrophil/lymphocyte ratio (N/L ratio), urea, glucose, and creatinine. These parameters were determined one day prior endoscopic intervention, and on the fifth, tenth, and fifteenth days after endoscopic intervention. The primary outcome measure in this study was bilirubin, alkaline phosphatase, and GGT serum levels decreasing rate. The secondary outcome was assessment liver functional parameters in which, treatment with UDCA, have had greater impact.

Results: The difference of the average values of total and direct bilirubin, between the groups, was statistically significant at day 0 ($p<0.05$), but at other evaluation days was not statistically significant, while the difference of the average values of ALT, AST, GGT, ALP, N/L ratio, urea, glucose, and creatinine, between the groups, was not statistically significant ($p>0.05$). The difference of the average values of albumin, between the groups, was statistically significant at the days 5, 10, and 15 ($p<0.05$). The decrease rate of total bilirubin, direct bilirubin, GGT, and N/L ratio, between the day 15 compared to day 0, was higher in the IG than in the CG (total bilirubin; 72.6 % vs 67.6 %, direct bilirubin; 78.1 % vs 71 %, GGT; 71.5 % vs 63.4 %, and N/L ratio; 29 % vs 17 %, respectively), while the decrease rate of ALT, AST, and ALP was higher in the CG than in the IG (ALT; 69.8 % vs 67.7 %, AST; 62.2 % vs 59.5 %, ALP; 50.8 % vs 47.9 %, respectively). The albumin level, in the IG, between the day 15 compared to day 0, was decreased 3.9%, while in the CG the albumin level was increased 5.4%. The levels of urea and creatinine were increased in both groups, but the difference of the average values of these parameters, between the groups, was not statistically significant. The increase rate of urea was

higher in the CG than in the IG (22.6 % vs 8.1 %, respectively), while creatinine was higher in the IG than in the CG (14.7 % vs 13 %, respectively). The difference between the average values of all parameters according gender (female vs male) was not statistically significant in the IG ($p > 0.05$). Gender had no significant impact on the values of total and direct bilirubin at all evaluation days in the IG, but had in the CG ($p = 0.022365$; $p = 0.038479$, respectively). Also, gender had no significant impact on the values of ALT, AST, GGT, ALP, albumin, N/L ratio, urea, glucose, and creatinine in both groups. On the other hand, etiology had a significant impact on the values of total bilirubin, direct bilirubin, ALP, and N/L ratio in the two groups (total bilirubin: $p = 0.003774$; $p = 0.000533$, direct bilirubin: $p = 0.005922$; $p = 0.000022$, ALP: $p = 0.006942$; $p = 0.012625$, N/L ratio: $p = 0.014420$; $p = 0.000331$, respectively). Etiology had a significant impact on the values of AST in the IG ($p = 0.004172$), but had no in the CG, while had no impact on the values of ALT, GGT, albumin, and creatinine in the groups. Also, etiology had no significant impact on the value of urea in both groups, and had no impact on the glucose in the IG, but had in the CG ($p = 0.044487$). Patient age had no impact on the values of total bilirubin at all evaluation days in the IG, but had in the CG ($p = 0.008696$). Age had no impact on the values of direct bilirubin, ALT, AST, GGT, ALP, and glucose in the groups. Also, age had no significant impact on albumin, urea, and creatinine levels and N/L ratio in the IG, but had in the CG ($p = 0.010772$; $p = 0.003102$; $p = 0.023777$; $p = 0.001387$, respectively).

Conclusions: UDCA has accelerated reducing the level of total bilirubin, direct bilirubin, GGT, and neutrophil/lymphocyte ratio, but did not decrease the level of ALT, AST, and alkaline phosphatase, and did not induce increasing of albumin level. UDCA had greater impact on GGT than in other functional liver parameters. The effect of UDCA did not depend on the gender and the age of patients, but did depend on the etiology of obstructive jaundice. It was more effective in patients with choledocholithiasis than in patients with malign stenosis of biliary tree.

Keywords: obstructive jaundice, ursodeoxycholic acid, treatment with UDCA

1 ВОВЕД

Опструктивна жолтица е резултат на билијарна опструкција, која претставува блокирање на било кој канал кој носи од жолчката од црниот дроб до жолчното кесе, а потоа во тенкото црево [1].

Најчестите причини за опструктивна жолтица се холедохолитија, структури на билијарниот тракт, холангиокарцином, карцином на панкреас, панкреатит, паразити и примарен склерозирачки холангитис [2].

Причините за билијарна опструкција може да бидат поделени на интрахепатични и екстрахепатични. Од интрахепатичните причини најчести се хепатитис и цироза. Лековите може да предизвикаат директна штета на хепатоцитите и метаболна опструкција. Причините за хепатитис може да бидат вируси, дрога и алкохол. Поголемиот дел од случаите со цироза на црниот дроб во САД се последици од алкохолен хепатитис или хронични инфекции со хепатитис Б и Ц. Познато е дека лековите, како што се анаболните стероиди и хлорпромазинот, може непосредно да доведат до холестаза. Амоксицилин/клавулонска киселина (Аугментин) е една од најчестите причини за акутна холестатска лезија која можат да ја имитираат билијарната опструкција.

Екстрахепаталните причини можат понатаму да се поделат на оние кои се интрадуктални и оние кои се екстрадуктални. Интрадукталните причини вклучуваат холелитијазата, неоплазми, билијарна стриктура, паразити, примарен склерозантен холангитис (ПСХ), холангиопатија асоцирана со СИДА и билијарна туберкулоза. Екстрадуктална опструкција предизвикана од надворешна компресија на жолчните канали може да биде последица на неоплазми, панкреатитот, или камења во цистичниот дуктус со последователна дистензија на жолчното кесе. Околу 95% од билијарните структури се резултат на хируршка траума и 5% се должат на надворешни повреди на абдоменот или панкреатитот или ерозија на каналот од страна на жолчните камења. Холелитијазата е најчеста причина за билијарни структури кај пациенти кои не биле подложени на операција. Возрасните паразити *Ascaris lumbricoides* можат да мигрираат од цревата во жолчните канали, со што се опструираат екстрахепаталните билијарни патишта. Примарен склерозантен холангитис се карактеризира со дифузно воспаление на билијарниот тракт, предизвикувајќи фиброза и структура на билијарниот систем. Таа обично се манифестира како прогресивна опструктивна жолтица. Билијарна опструкција поврзана со панкреатитис се забележува најчесто кај пациенти со проширени панкреасни канали, поради воспаление или со фиброза на панкреас или псевдоциста. Холангиопатија асоцирана со СИДА се манифестира како болка во стомакот и покачени резултати на тестовите на црнодробната функцијата, што укажува на опструкција. Во однос на етиологијата на ова нарушување, се смета дека е од инфективен карактер (цитомегаловирус, *Cryptosporidium* видови, како и микроспоридија). Билијарната туберкулоза е исклучително ретка. Холелитијазата е најчеста причина за опструктивна жолтица [3, 4].

Камења во заедничкиот жолчен канал се наоѓаат во 10-15% од пациентите со холелитијаза. На овие камења се должат повеќе од 80% од сите камења во заеднички жолчен канал. Имено, тие мигрираат од жолчното кесе и се слични по изглед и хемиски состав на камењата најдени на кое било друго место во билијарното стебло. Примарни камења на жолчните патишта, ретко, може да настанат во заедничкиот жолчен канал многу години по холецистектомија [5].

Преваленцата на камења во жолчното кесе и жолчните канали се зголемува со возраста [6]. Дури до 90% од пациентите со карцином на главата на панкреасот манифестираат знаци и симптоми на опструктивна жолтица во моментот на јавување на преглед [7].

1.1 Епидемиологија

Во САД, инциденцата на билијарна опструкција е околу 5 случаи на 1000 луѓе. Морбидитетот и морталитетот од билијарната опструкција зависи од причината на опструкцијата. Расната предилекција зависи од причината на билијарната опструкција. Жолчните камења се најчеста причина за билијарна опструкција. Лица со шпанско потекло и жителите на Северна Европа имаат поголем ризик од жолчни камења во споредба со луѓе од Азија и Африка.

Сексуалната предилекција зависи од специфичните причини за билијарна опструкција. Жените се со многу поголеми шанси да развијат жолчен камен од мажите. Во шестата декада од животот, скоро 25% од жените во САД имаат камења во жолчка, а дури 50% од жените на возраст од 75 години имаат жолчни камења. Околу 20% од мажите на возраст од 75 години имаат камења во жолчката. Болеста има покомплициран тек доколку се јави кај пациенти со претходна холецистектомија [8].

1.2 Дијагноза на опструктивна жолтица

1.2.1 Клиничка презентација

Клиничките манифестации зависат од главната етиологија на болеста. Вклучуваат зголемување на жолтилото и болки во стомакот во тек на неколку дена, проследено со исчезнување на болката и жолтицата на почетно ниво и повторно зголемување со секоја последователна дезимпакција и повторна импакција на жолчниот камен во заеднички жолчен канал, како и жолтица со константни и прогресивни симптоми, затемнување на урината, анорексија, губење на тежината и nelaгодност кои се јавуваат кај пациенти со малигни заболувања [9].

Без оглед на причината, физичката опструкција предизвикува претежно коњугирана хипербилирубинемија. Генерално, конјунктивален иктерус, е повеќе чувствителен знак на хипербилирубинемија отколку генерализирана жолтица [3].

Недостатокот на билирубинот во интестиналниот тракт е одговорен за бели столици поврзани со билијарната опструкција. Причина за јадеж (чешање), кое е поврзано со билијарна опструкција, не е јасно. Некои веруваат дека може да биде поврзано со акумулација на жолчните киселини во кожата. Други, пак, наведуваат дека тоа може да се должи на ослободување на ендогени опиоиди [4].

1.2.2 Лабораториски наоди

Без разлика на причината за холестаза, серумските вредности на билирубинот (особено директниот) најчесто се покачени. Во раните фази на опструкцијата, со нецелосна или наизменична опструкција, нивото на серумскиот билирубин може да биде само благо покачено.

Алкална фосфатаза (АЛФ): ензим врзан за мембрана, локализиран на хепатоцити, на полот ориентиран кон билијарниот пат, АЛФ е значително покачена кај пациенти со билијарна опструкција. Нивоата на АЛФ се покачени во речиси 100% од пациентите, освен во некои случаи на нецелосни или наизменични опструкции. Вредностите се обично поголеми од три пати над горната граница на референтните вредности. Покачувањето, помалку од три пати над горната граница е доказ кој укажува на некомплетна, екстрахепатична опструкција.

Гама-глутамил транспептидаза (ГГТ): Нејзините вредности се покачени кај пациенти со заболувања на црниот дроб, билијарниот тракт и панкреасот, кога билијарниот тракт е опструиран. Вредностите се паралелни на вредностите на АЛФ во услови на холестаза.

Серумски трансaminaзи: (АЛТ, АСТ): Нивоата на овие ензими, обично се само умерено покачени кај пациенти со холестаза, но понекогаш може да бидат и значително зголемени, особено при постоење на холангит.

Протромбинско време (ПВ): Може да се пролонгира поради мала апсорпција на витамин К. Корекција на ПВ со парентерална администрација на витамин К може да помогне за разликување на хепатоцелуларен дисфункција од холестаза. При корекција со витамин К, кај пациентите со болест на паренхимот на црниот дроб, се јавува незначително или никакво подобрување [10].

1.2.3 Имаџинг иследувања

1.2.3.1 Трансабдоминална ултрасонографија

За избор за дијагноза на присуството на опструкција, и за одредување на степенот на опструкцијата, првична процедура е ултразвукот. Ултрасонографијата може да открие присуство на билијарна опструкција во 78-98% од случаите [11]. Точното одредување на степенот на опструкцијата е можно во 27-95% од случаите, а во многу помала мера и причината за опструкција, околу 23-88% од случаите. Ултрасонографијата има понеквалитетни перформанси при откривањето на камења во заеднички жолчен канал со 25-58% сензитивност и специфичност од 68-91%. За разликување на бенигни од малигни заболувања, нејзината точност е во опсег од околу 47-90%. Сензитивноста на методата за панкреатобилијарни малигни заболувања се движи од 5% за ампуларен карцином до 67-81% за панкреатобилијарни малигноми [11, 12].

1.2.3.2 Ендоскопска сонографија

Ендоскопската ултрасонографија го надминува ограничувањето на евалуацијата на дисталниот дел од заедничкиот жолчен канал, (ЗЖК) во споредба со трансабдоминална сонографија. Таа е многу прецизна во дијагностицирање на камења во ЗЖК со севкупна точност од 96% во споредба со 63% сензитивност на трансабдоминалната сонографија, особено за мали камења, при непостоење на проширени билијарни патишта [13]. Со помош на ендоскопска ултрасонографија може да се прикажат мали, ресектабилни, панкреатобилијани, туморозни маси со висока сензитивност од 93-100% [14].

1.2.3.3 Компјутерска томографија

За утврдување на точната причина и степенот на опструкцијата, традиционално скенирање со компјутеризирана томографија (КТ) се смета за попрецизно од ултрасонографијата. Точноста на конвенционалните КТ во одредување на присуството и степенот на опструкција е 81-94%, т.е. 88-92% [15]. КТ скенот има ограничена вредност во дијагностицирање на камења во заедничкиот жолчен канал, бидејќи многу од нив се радиолуцентни, а КТ скенот може да ги прикаже само калцифицираните камења. КТ холангиографија со техника на спирален КТ најчесто се користи за прикажување на билијарниот систем и овозможува визуелизација на радиолуцентни камења како и друга билијарна патологија [16].

1.2.3.4 Холангиографија со магнетна резонанца (МРЦП) и МРИ

MRCP е неирадијациона, не-инвазивна и уште посензитивна метода на истражување на опструктивните лезии на билијарниот тракт. Таа има сензитивност од 95% и специфичност од 95% кога се одредува степенот и присуството на билијарната опструкција [17]. МРЦП може да се смета како нов златен стандард за истражување на билијарната опструкција и овозможува селекција на пациенти за ERCP кои се со голема веројатност дека ќе имаат потреба од терапевтска интервенција [18].

1.2.3.5 Ендоскопска Ретроградна Холангиопанкреатографија (ЕРЦП)

ERCP е амбулантска постапка која комбинира ендоскопски и радиолошки модалитети за визуелизирање на билијарен и панкреатичен канален систем. Покрај тоа што е дијагностички модалитет, ERCP има терапевтска примена, бидејќи опструкциите потенцијално може да бидат решени со отстранување на камен, сфинктеротомија и поставување на стентови и дренажи. Сензитивноста и специфичноста на ERCP е 90%, односно 98%. Компликациите на оваа техника вклучуваат панкреатит, перфорација, крварење, сепса и несакани дејства од лекови кои се користат за да се релаксира дуоденумот. ERCP се уште се смета за стандарден критериум на истражување на билијарниот систем, особено ако се планира терапевтска интервенција [18].

1.2.3.6 Перкутана Трансхепатална Холангиопанкреатографија (ПТХ)

ПТХ е особено корисна за лезии проксимално од заедничкиот хепатален канал. Точноста на ПТХ во расветлувањето на причината и местото на опструктивната жолтица е 90-100% од причините во рамките на билијарниот тракт [18].

1.3 Диференцијална дијагноза на жолтица

Жолтицата се класифицира во три категории, во зависност од тоа кој дел од физиолошкиот механизам е афициран од постоечката патологија. Трите категории се: пре-хепатална/хемолитична, хепатална/хепатоцелуларна, и пост-хепатална/холестатска жолтица.

Пре-хепатална жолтица е предизвикана од нешто што предизвикува зголемување на стапката на хемолиза. Неконјугиран билирубин доаѓа од распаѓањето на пигментот хем кој се наоѓа во хемоглобинот на црвените крвни клетки. Зголеменото распаѓање на црвените крвни зрна доведува до зголемување на износот на неконјугиран билирубин присутен во крвта, а таложењето на овој неконјугиран билирубин во различни ткива може да доведе до жолтица. Одредени генетски болести, како што се српеста анемија, сфероцитоза, таласемија, недостаток на пируват киназа и гликоза 6-фосфат дехидрогеназа може да доведе до зголемување на лиза на црвени крвни клетки и последователна хемолитична жолтица. При жолтица, следствено на хемолизата, зголеменото производството на билирубин доведува до зголемување на производството на урин-уробилиноген. Билирубинот обично не се пронаоѓа во урината, бидејќи неконјугираниот билирубин не е растворлив во вода, па така, комбинација на зголемување на урин-уробилиноген без присуство на билирубин во урината укажува на хемолитична жолтица [19].

Хепатоцелуларната жолтица може да биде предизвикана од акутен или хроничен хепатит, хепатотоксичност, цироза на црниот дроб, хепатит индуциран од лекови, алкохолни заболувања на црниот дроб и примарна билијарна цироза. Клеточната некроза ја намалува способноста на црниот дроб да го метаболизира и лачи билирубинот, што доведува до зголемување на неконјугиран билирубин во крвта. Неконјугираниот билирубин, влегува во клетките на црниот дроб и станува конјугиран на вообичаен начин. Потоа, овој конјугиран билирубин се враќа на крвта, веројатно со прекин на конгестирани жолчни каналчиња и директно празнење на жолчката во лимфните садови и напуштање на црниот дроб. Така, поголема фракција од билирубинот во плазмата станува од конјугиран, наместо од неконјугиран тип, и овој конјугиран билирубин, кои не оди во тенките цревата за да се претвори во уробилиноген, и дава на урината темна обоеност [20 - 22].

Пост-хепатална жолтица е предизвикана поради прекин на дренажа на жолчката која содржи конјугиран билирубин, во билијарниот систем. Најчести причини се жолчен камен, неоплазми, билијарни структури и панкреатит. При комплетна опструкција на жолчните канали, уробилиногенот не се пронаоѓа во урината, со оглед дека билирубинот од жолчните патишта не се дренира во цревата. Во овој случај, присуството на конјугиран билирубин во урината без урин-уробилиноген, сугерира на постоење на опструктивна жолтица, било интра, било пост-хепатална. Присуството на бели столици и темна урина, сугерира на присуство на опструктивна или пост-хепатална жолтица, иако истот може да се случи и при многу други интра-хепатални болести, па затоа претставуваат несигурни клинички карактеристики за разликување на опструкцијата од хепаталните причини за жолтица [23].

Ниту еден тест не може да направи разлика помеѓу различни класификации на жолтица [24]. Комбинација на тестови за функцијата на црниот дроб е од суштинско значење за поставување на дијагнозата (Табела 1).

Табела 1. Дијагностички тест за диференцијална дијагноза на жолтица

Функционален тест	Пре-хепатална жолтица	Хепатална жолтица	Пост-хепатална жолтица
Вкупен билирубин	Нормален/зголемен	Зголемен	Зголемен
Коњугиран билирубин	Нормален	Зголемен	Зголемен
Некоњугиран билирубин	Нормален/зголемен	Зголемен	Нормален
Уробилиноген	Нормален/зголемен	Намален	Намален/негативен
Боја на урина	Нормална	Темна (уробилиноген+ коњугиран билирубин)	Темна (коњугиран билирубин)
Боја на столица	Нормална	Нормална/бледа	Бледа
Ниво на алкална фосфатаза	Нормално	Зголемено	Зголемено
Нивои на АЛТ и АСТ	Нормални	Зголемени	Зголемени
Коњугиран билирубин во урина	Не е присутен	Присутен	Присутен
Спленомегалија	Присутна	Присутна	Отсутна

1.4 КОМПЛИКАЦИИ АСОЦИРАНИ СО ОПСТРУКТИВНА ЖОЛТИЦА

1.4.1 Интестинална пермеабилност при опструктивна жолтица

Гастроинтестиналниот тракт не е само пасивен орган за апсорпција на хранливи материи, туку има дополнителни важни ендокринолошки, имунолошки, метаболни и бариерни

функции. Присуството на жолчката и жолчните киселини во цревниот лумен е поврзано со голем број на позитивни ефекти, што придонесува за нормална функција на цревната бариера. Жолчните киселини имаат позитивен ефект во имунолошката, биолошката и механичката бариера. Експериментални истражувања покажале дека жолчката и жолчните киселини влијаат при вдомување и дистрибуција на Т лимфоцитите во лимфните ткива асоцирани со гастроинтестиналниот тракт, а нејзиниот недостиг резултира со намален број на CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитите [25].

Докажано е дека жолчните киселини го инхибираат растот на одредени бактерии како што се *Bacteroides*, клостридии, *Lactobacillus* и стрептококи. Отсуство на жолчните соли резултира со нарушен цревен бактериски баланс со прекумерен раст на грам негативни бактерии [26]. Покрај тоа, жолчката покажува трофични ефекти врз цревната слузница, зголемувајќи ја густината на ресичките и поттикнувајќи ја хипертрофијата на компонентите на цревниот сид [27]. Сите компоненти на интегритетот на цревната бариера може да бидат зафатени при билијарна опструкција и отсуство на жолчка во цревниот лумен [25].

Променета експресија на интестинални тесни спојки и зголемена интестинална апоптоза се придружени со значителни промени во оксидативна состојба на цревата. Тоа претставува дополнителен фактор во иницирање на цревната повреда при опструктивна жолтица [28, 29]. Зголемената интестинална пермеабилност, се претпоставува дека претставува клучен фактор, кој придонесува за бактериски и транслокација на ендотоксин и патогенеза на септички и бубрежни компликации кај пациенти со екстрахепатична билијарна опструкција [30].

Супримиран капацитет на клиренс на Купферовите клетки, главна популација на макрофаги на црниот дроб, предизвикан поради акумулација на жолчните киселини во црниот дроб, доведува до "прелевање" на ендотоксинот од портална во системска циркулација, со последователно ослободување на проинфламаторни цитокини, потенцијално доведувајќи до развој на т.н. наречен "сепса од интестинално потекло" [25].

1.4.2 Пореметувања на хемостаза кај пациенти со опструктивна жолтица

Како дел од повеќето фактори на улогата на црниот дроб во синтезата на протеините, многу фактори на коагулација (фибриноген, протромбин, фактор V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, прекаликреин), природните антикоагуланти (антитромбин-III, хепарин кофактор-II, протеин Ц, протеинот С), и соединенија на фибринолитичкиот систем (плазминоген, а2 - антиплазмин) се произведуваат во црниот дроб. Продолженото заболување на црниот дроб, било да е билијарна опструкција или заболување на паренхимот на црниот дроб, е асоцирано со абнормалности на хемостазата. Бактериската транслокација игра клучна улога во патофизиологијата на пореметувањето на хемостазата кај пациенти со опструктивна жолтица. Хемостатското пореметувања кај пациенти со опструктивна жолтица зависи од повеќе фактори и е тешко да се процени. Некомплицирана, но

пролонгирана бенигна холестаза ќе доведе до хеморагична дијатеза. Ако септичките компликации и/или инволвирањето на панкреасот се преклопат, нето ефектот врз хемостазата може да доведе до протромботска состојба. Кога станува збор за малигна болест, ситуацијата е посложена. Мукозните аденокарциноми на панкреасот и хепатоцелуларниот карцином може да предизвикаат активирање на хемостазата. Тромбемболиски настани, особено при малигните заболувања, се чести и сериозни компликации што резултираат со лоша прогноза. Некоригирана холестаза може да доведе до постепена дисфункција на црниот дроб и еволуцијата на цироза на црниот дроб. Во овие случаи, се забележани повеќе генерализирани хемостатски нарушувања кои ги зафаќаат практично сите патишта на хемостазата: тромбоцитопенија, намалена синтеза и клиренс на факторите на коагулација и инхибиторите, дисфибриногемиија, хиперфибринолиза и дисеминирана интраваскуларна коагулација, заедно со портална венска стаза и тромбоза што може да настанат кај ист пациент [31].

1.4.3 Опструктивна жолтица и бубрежна дисфункција

Постоечките докази, добиени главно од експериментални модели, укажуваат на тоа дека жолтицата (независно од паренхимска болест на црниот дроб) влијае на интегритетот на кардиоваскуларната функција. Овие ефекти се: 1) намалување на периферниот васкуларен отпор, што резултира со системска хипотензија, 2) депресија на миокардните перформанси, и 3) иницијална и изразена натриуреза и диуреза што може да доведе до намалување на волуменот.

Исто така, повеќето експериментални податоци покажуваат дека ниту билирубинот ниту жолчните киселини немаат директен нефротоксичен ефект, така да, бубрежните компликации при експериментална опструктивна жолтица се должат главно на преренални фактори. Во прилог на штетните ефекти на жолчните киселини врз бубрезите и циркулацијата, јасно е дека, факторите поврзани со оштетувањето на паренхимот на црниот дроб при опструктивна жолтица може да имаат независен придонес во патогенезата на "артериско слабо полнење", што уште повеќе ќе ги предиспонира овие пациенти на преренална инсуфициенција и евентуална акутна тубуларна некроза.

Јасно е дека, периферните и бубрежните хемодинамски ефекти на "хируршката" жолтица се многу поизразени од онаа на "медицинската" жолтица асоцирана со цироза. Оваа разлика може да се должи на повисока преваленца и сериозност на ендотоксемијата при опструктивна жолтица и штетните ефекти на ендотоксинот на двете микроциркулации, периферната и бубрежната. Покрај тоа, зголемени нивоа на циркулирачките жолчни киселини кај опструктивна жолтица придонесуваат за поизразена хемодинамска пертурбанса со директен ефект врз системската циркулација, со кардиодепресорен ефект, а веројатно и со хиповолемичен ефект [32].

1.4.4 Опструктивна жолтица и црнодробна дисфункција

Опструктивната жолтица може да доведе до патофизиолошки пореметувања вклучувајќи ги и функционалните лезии на црниот дроб и бубрезите, функционални нарушувања на коагулација на крвта, повреда на гастрична мукозна мембрана, намалена функција на имунолошкиот систем и дисфункција на регенерацијата на црниот дроб [33].

Последни патофизиолошки истражувања за опструктивна жолтица покажаа дека оштетувањето на црниот дроб, бубрезите, и имунолошкиот систем на пациентите се тесно поврзани со ендотоксемијата [34].

Билијарната опструкција од висок степен предизвикува оштетување на клетките, а доколку не се спречи може да доведе до секундарна билијарна цироза [35]. При опструктивна жолтица, зголемената интестинална пропустливост се претпоставува дека е клучен фактор кој придонесува за транслокација на бактерии и ендотоксинот на мезентеријалните лимфни јазли, порталната циркулацијата и црниот дроб [36].

Кај пациенти со опструктивна жолтица, жолчните киселини може да предизвикаат апоптоза на клетките на црниот дроб. Апоптотична клеточна смрт е високо регулиран механизам кој може да се смета како програм на клеточно самоубиство од витално значење за широк спектар на биолошки процеси [37]. Клетките кои умираат преку апоптоза, презентираат повеќе морфолошки промени кои вклучуваат хроматска кондензација, цитоплазматско намалување, мембрански blebbing, како и генерирање на мали везикули кои содржат апоптотични непроменети цитоплазматски органели, како и нуклеарни остатоци [37]. Иако апоптоза е високо регулиран механизам, аберантни нивоа на апоптоза може да се случат во секое време од ембриогенезата до полнолетството, што резултира со различни патолошки состојби. Процесот на апоптоза може да се случи со помош на неколку молекуларни патишта. Најдобро карактеризиран и најбитниот е интринзичниот, внатрешниот пат, со вклучување на митохондриите, како и надворешниот пат, кој се активира со изумирање на рецепторите на клеточната мембрана [38]. Иако навидум независни, овие две апоптотички патишта може да имаат тесна меѓусебна интеракција преку клучни протеини кои се заеднички за двете патеки [39]. Механизмите со кои жолчните киселини индуцираат апоптоза во хепатоцитите, се уште не се целосно познати. Се смета дека хидрофобните жолчни киселини, како што се глюкохенодеоксихолната и таурохенодеоксихолната киселина, може да индуцираат цитотоксичност со делување како детергенти на клеточна мембрана [40]. Всушност, патофизиолошките концентрации на жолчните киселини индуцираат апоптоза со директно активирање на рецепторите на смрт [41], како и со индуцирање на оксидативно оштетување и митохондријална дисфункција, комбинација, која силно ја сензибилизира апоптозата [42, 43]. Тоа значи дека, хидрофобните жолчни киселини се единствени меѓу природните апоптоични агенси поради нивниот потенцијал да предизвикаат апоптоза преку два начини, со неспецифични детергентски ефекти и преку интеракции со посредство на рецептор [41].

1.5 Модалитети на третман

Кога е дијагностицирана механичка билијарна опструкција, најчесто се препорачува хируршка, ендоскопска или радиолошка интервенција [26]. Синдром на опструктивна жолтица е многу чест и често бара хируршки третман. Нејзината распространетост е зголемена двојно повеќе од 1980 година [44]. И покрај напредокот во предоперативната проценка и постоперативната нега, интервенцијата со која опструктивната жолтица се решава, особено хируршката, се уште носи високи стапки на морбидитет и морталитет, главно заради сепсата и реналната дисфункција [26].

1.5.1 Ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП)

Во пре-ендоскопската и пре-лапароскопската ера, стандарден третман за пациентите кои страдаат од жолчни камења, придружени со камења во заеднички жолчен канал беше отворена холецистектомија и експлорација на заедничкиот жолчен канал. Со воведување на лапароскопски и ендоскопски техники, за лекување на холедохолитијазата, беа развиени некои алтернативни третмани, како што се лапароскопска холецистектомија, предоперативна или постоперативна ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија, ендоскопска сфинктеректомија и лапароскопска експлорација на заеднички жолчен канал. Во изминатите две децении, лапароскопската холецистектомија постепено почнала да се прифаќа како прв избор за третман на холедохолитијаза. Како резултат на тоа, потврдените или суспектните случаи за камења во заеднички жолчен канал рутински се отстранувани со третман во две фази со помош на ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија/ендоскопска сфинктеректомија проследено со лапароскопска холецистектомија [45].

ЕРЦП е дијагностичка и терапевтска алатка за болести на панкреатобилијарен тракт, вклучувајќи и холедохолитијаза. Сепак, дијагностичката вредност на ЕРЦП во болести на билијарниот тракт, особено за бенигните заболувања, значително е намалена заради нејзината инвазивност. Холангиопанкреатографија со магнетна резонанца (МРЦП), постепено стана алтернатива и се смета дека е неинвазивна дијагностичка техника за болести на билијарниот тракт [46].

1.5.2 Хируршки третман

И покрај постигнатиот напредок во дијагностичките процедури во текот на изминатите неколку децении, само кај 20% од пациенти со рак на панкреас се смета дека туморот е ресектабилен во време на дијагностицирањето [47, 48]. Од палијативен аспект, диференцијацијата меѓу карцином на глава на панкреас и дистални билијарни патишта,

често е невозможна. Сепак, и двата овие малигноми обично се аденокарциноми и ги имаат истите симптоми кога ќе достигнат напредна фаза. До 90% од овие пациенти покажуваат знаци и симптоми на опструктивна жолтица во време на дијагностицирањето [49]. Опишани се различни палијативни терапевтски стратегии. Денес, најчести видови на третмани се ендоскопски, со билијарно стентирање и хируршки, со билијарен бајпас со или без истовремена гастројејуностомија. Освен тоа, радиолошки водена, перкутана трансхепатична билијарна дренажа или трансхепатично поставување на стент е обично резервирано за пациенти со неоперабилна болест и пациентите не се во можност да се подложат на ендоскопска дренажа. Главната цел на палијативната терапија кај пациенти со неоперабилен карцином на глава на панкреас или дистален заеднички жолчен канал е решавањето на билијарната опструкција. Се уште постои несогласување во однос на тоа кои од двете палијативни методи, ендоскопската или хируршката палијација, имаат подобар резултат. Постојат голем број на ретроспективни студии кои покажале супериорност и на едниот и на другиот вид третман. Студиите покажаа дека ендоскопското стентирање има помала смртност за време на иницијален пост-процедурален период. Сепак, со продолжување на времетраењето на следењето на пациентите во овие студии, 20-50% од пациентите развиле компликации, како што се холангит или рекурентна жолтица. Меѓутоа, студиите со пациенти кои биле подложени на хепатикојејуностомија, покажаа дека овие пациенти имаат повисоки стапки на смртност за време на првичниот постоперативен период, како и подолг пост-процедурален болнички престој, појава на долгорочни секвели, како што е рекурентна жолтица, беше невообичаено (0-7%).

Неколку автори изјавиле дека прогнозата на пациентот, треба да влијае на одлуката за тоа дали операцијата или поставување стент е клинички соодветна процедура. Тие препорачуваат дека ендоскопското стентирање треба да се изведува кај пациенти со лоша прогноза (на пример, очекуваниот животен век пократок од шест месеци) и дека пациентите со очекувано траење на животот повеќе од шест месеци треба да се третираат со билијарен бајпас поради подобри долготрајни резултати при хируршки третман [50].

1.6 Урсодеоксихолна киселина и нејзини својства

Од аспект на хемиската структура, урсодеоксихолна киселина (УДХК) е 3α , 7β -дихидрокси- 5β - холаноична киселина, нежолчна киселина со две хидрокси групи (ОН) на положбите 3 и 7 во прстенеста структура на холанот, со α и β - соодветна ориентација [51, 52]. УДХК е терциерна жолчна киселина која се повеќе и повеќе се користи во третманот на различни холестатски заболувања. Таа е нормално присутна во човечка жолчка, но во ниска концентрација од само 3% од вкупните жолчни киселини. УДХК е главна компонента на жолчните киселини на жолчката кај црната мечка [53].

УДХК се користи како дел од традиционалната кинеска медицина уште од времето на династијата Танг (618-907 н.е.) за лекување на жолтицата. Се употребувале жолчки од црни мечки за излекување на неколку болести на црниот дроб. Нејзината терапевтска употреба е откриена многу години подоцна од модерната медицина, со првите извештаи за нејзината употреба во Јапонија во 1961 година, а потоа и со објавувањето на првата контролирана студија кај пациенти со примарна билијарна цироза во 1989 година [54].

1.6.1 Механизми на делување на УДХК

1.6.1.1 Заштита од страна на УДХК против клеточна смрт индуцирана од цитотоксични билијарни киселини

Кај холестатски хепатопатии, жолчните киселини се формираат во хепатоцитите, а во случај на опструктивна холестаза во холангиоцитите. Хенодеоксихолната киселина (ХДХК) и нејзините амидни конјугати се ендогени жолчни киселини кои се зголемуваат најмногу при хронични холестатски хепатопатии [55]. Со тоа тие претставуваат главни жолчни киселини кои се одговорни за холестатска штета [51]. Цитотоксични жолчни киселини може да предизвикаат или некроза или апоптоза, во зависност од тежината на холестазата [56]; некрозата ќе биде главен механизам на клеточна смрт при изразена холестаза, додека апоптозата ќе биде доминантна при услови на поблага холестаза [57].

Постои силна поврзаност помеѓу хепатоцелуларната апоптоза и холестазата, а акумулираните жолчни киселини, најверојатно, играат клучна улога. Апоптозата индуцирана од жолчните киселини вклучува активација и на внатрешни и на надворешни патишта [51].

УДХК и/или нејзините конјугирани деривати може да заштитат од оштетување, кое е индуцирано од хидрофобни жолчни киселини, на митохондријалната функција и интегритетот во хепатоцитите, а веројатно и во холангиоцитите, со инхибиција на најважните митохондријални настани кои водат до апоптоза. УДХК инхибира апоптоза индуцирана од соединенија кои не се жолчни киселини. Тие вклучуваат проинфламаторни цитокини TGF- β 1 (трансформиращки фактор на раст- β 1), и TNF- α (тумор некроза фактор- α) [58]. Хидрофобните жолчни киселини може да предизвикаат онкотска некроза со два главни механизми, липидна пероксидација предизвикана од оксидативен стрес и солубилизација на хепатоцелуларна плазматска мембрана. И двата од овие механизми може да бидат спротивни од УДХК. Како и со хепатоцитите, и холангиоцитите се многу изложени на цитотоксични нивоа на жолчните киселина, бидејќи тие се, исто така, во директен контакт со жолчката. УДХК ја намалува и нуклеарната ДНК

фрагментација и нивоата на про-апоптотичен протеин Bcl-2 во билијарните епителни клетки [59].

1.6.1.2 Модулација на експресија на хепатални транспортери и ензимски системи од страна на УДХК

Дел од терапевтските ефекти на УДХК, се врши со намалување на интрацелуларната содржина/цитотоксичност на жолчните киселини и други потенцијално токсични холефилни соединенија акумулирани поради секреторна дисфункција. Во исто време, таа фаворизира отстранување на овие соединенија преку алтернативни патишта, во главно преку уринарниот пат. Ова се постигнува со: 1) попречување на базолатерално навлегување на жолчна киселина, 2) прекумерна експресија на базолатерални пумпи за изнесување и 3) попречување на синтезата на жолчните киселини и фаворизирање на хидроксилација на жолчната киселина [60].

1.6.1.3 Модулација на холангиоцитен транспорт и дуктален билијарен протек од страна на УДХК

Дисфункција на холангиоцитите е честа состојба при многу хронични холестатски болести и може да игра улога во прогресијата на болеста. Недостаток на жолчка богата со бикарбонати, секретирани на ниво на дуктусите може да предизвика концентрирање на потенцијално токсични билијарни состојки, а со тоа да придонесе за оштетување на холангиоцитите. Карактеристичното својство на УДХК за стимулирање на жолчниот проток, во поголема мерка, од она што е за очекување од нејзините осмотски својства (хиперхолереза), може да придонесе за дилуција на овие токсични билијарни раствори [61]. УДХК стимулира секреција на бикарбонат и кај стаорци и кај луѓе. Ова се должи на нејзина карактеристична способност да подлегне на холехапатално шантирање и директно да го стимулира лачењето од страна на холангиоцитите [62].

1.6.1.4 Имуносупресивни и антиинфламаторни својства на УДХК

Кај автоимуни холестатски заболувања на црниот дроб, како што се примарна билијарна цироза (ПБЦ) и примарен склерозирачки холангитис (ПСХ), хуморални и клеточни имунолошките одговори се влошени. Првиот се должи на производство на антитела против одредени автоантигени против кои пациентот ја загубил имунолошката

толеранција. Вториот вклучува директен атак врз хепатоцити и холангиоцити од страна на цитотоксичните Т-лимфоцити, кои се активирани од страна на цитокини произведени од помошните Т-лимфоцити, како што е интерферон- γ и интерлеукин-1 (ИЛ-1), ИЛ -2, ИЛ -4, ИЛ -6.

Се смета дека УДХК го инхибира хуморалниот автоимунитет, како што е сугерирано со нејзината способност да го потисне производството на ИгМ, ИгГ и ИгА од Б-лимфоцитите изложени на бактерии. Исто така, УДХК го атенуира клеточниот имунолошки одговор со инхибиција на ослободување на цитокини произведени од страна на мононуклеари во крвта, како што се ИЛ-2, ИЛ -4 и интерферон- γ [62].

2 ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

2.1 Општа цел

Целта на оваа истражување беше евалуација на ефектот на УДХК на функционална реставрација на црниот дроб кај пациенти со опструктивна жолтица во ран период по ендоскопски третман.

2.1 Специфични цели

Специфичните цели беа:

- Краткорочна оценка на влијанието на УДХК во однос на полот на пациентите
- Краткорочна оценка на влијанието на УДХК во однос на етиологијата на опструктивна жолтица
- Краткорочна оценка на влијанието на УДХК во однос на возраста на пациентите
- Краткорочна евалуација на хепаталните функционални параметри на кои, третманот со УДХК имаше поголемо влијание во смисла на подобрување на истите

3 МЕТОДИ/ДИЗАЈН

3.1 Објективи на студијата

Оваа студија е проспективна, отворена, рандомизирана и контролирана студија. Целта на оваа истражување беше евалуација на ефектот на УДХК на функционална реставрација на црниот дроб кај пациенти со опструктивна жолтица во ран пост-ендоскопски период

3.2 Дизајн на студијата

По дијагнозата, подобните пациенти со опструктивна жолтица кои ги исполнија критериумите за вклучување, беа поделени во две групи: (А) испитната група во која беше администрирана УДХК во рана фаза по ендоскопскиот третман, и (Б) контролната група, во која не е применет третман со УДХК.

Дијагностичките методи беа: клиничка слика, биохемиски наоди, ултразвучен преглед, ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија (ЕРЦП), КТ скен и холангиопанкреатографија со магнетна резонанца (МРЦП).

3.2.1 ЕРЦП процедура

Пациентите со опструктивна жолтица беа третирани со ЕРЦП. ЕРЦП процедури беа вршени под локална фарингеална анестезија со 2% лидокаин, во комбинација со седација (мидазолам 2-3 mg). На пациентите им беше аплицирана интравенска инфузија од 300 до 500 ml 0.9% физиолошки раствор и 10 mg Скополамин бутилбромид (Бускопан). Опремата која се користеше за изведување на ЕРЦП се состоеше од видеодуоденоскоп, модел TJF-Q180F (Олимп), тракционен сфинктеротом, скалпел со игла за вршење на сфинктеротомија, хидрофилна жица-водич низ жолчните канали, Дормиа кошница, балон катетер за екстракција на камења, и нејонски контраст, растворлив во вода, во количество од 20-40 ml со концентрацијата 1:1 (Omnipaque) за опацификација на билијарниот тракт и панкреасните канали. Кај пациенти со дуктални камења, со помош на ERCP, истите се извадени. Кај пациенти со бенигни или малигни стриктури, по сфинктеректомијата и балон дилатацијата, постапката се завршување со пласирање на пластичен стент (Олимп). Сите пациенти беа следени континуирано во текот на постапката, со мерење на срцевата фреквенција, дишењето и артериската сатурација со кислород.

Пациентите беа опсервирани во просторија за опоравување при ендоскопска сала во наредните 24 часа. Тие беа отпуштени дома со препорака да се вратат на контролен преглед и серумско тестирање на црнидробните биохемиски маркери на денот 5, 10 и 15 по ендоскопската процедура.

3.2.2 Биохемиско тестирање

Серумско тестирање на пациенти со опструктивна жолтица вклучуваше одредување на билирубин (вкупен и директни фракции), аланин трансминаза (АЛТ), аспартат трансминаза (АСТ), гама-glutamyltranspeptidase (ГГТ), алкална фосфатаза, албумин, уреа, креатинин, гликемија, и сооднос неутрофили/лимфоцити.

Нормалните вредности на овие биохемиски маркери се земени како што следува: Вкупен билирубин (5.0- 20,0 микромоли / л), директен билирубин (<7,0 mol / l), АЛТ (<42 U / L), АСТ (<37 U / L), ГГТ (М: 11-53 U / L, F: 9-37 U / L), АЛФ (70-306 U / L), албумин (35-53 g / l), гликемија (3,8-6,1 mmol / l), уреа (2,5-8,3 mmol / l), креатинин (М: 70-108 mmol / l, Ф: 44-88 mmol / l). Овие параметри се определени еден ден пред ендоскопската интервенција, и на 5-от, 10-от, и 15-от ден по ендоскопска интервенција.

Ендоскопската постапката која завршила со внатрешна деривација на жолчката беше именувана како внатрешна билијарна дренажа.

3.2.3 Инклузиони критериуми беа:

- Пациенти со опструктивна жолтица: холедохолитијаза, бенигни и малигни стриктури
- Ниво на серумски билирубин поголем од 50 μ mol / L
- Пациенти со возраст од 19+ години
- Писмена информирана согласност

3.2.4 Ексклузиони критериуми беа:

- Холангит
- Акутен панкреатит
- Бремени жени
- Жени во период на доење

- Сомнеж или доказ за постоење на болести на црниот дроб
- Компликации по ендоскопски третман: масивно крварење, акутен панкреатит, холангит
- Членови на моето семејство
- Пациенти кои не беа во можност да ја разберат целта на нашата

3.2.5 Администрирање на УДХК

Администрирањето на УДХК започна 24 часа по ендоскопската постапката за пациентите во испитната група и траеше 14 дена. УДХК беше ординирана во доза од 750 mg/ден, поделени во три дневни дози.

3.2.6 Јачина на студијата

Клинички релевантното подобрување на функционалните тестови на црниот дроб беше дефинирано како подобрување од 70% на функционалните тестови на црниот дроб во испитната група, како и подобрување од 50% во контролната група. Во нашата студија, се покажа дека во секоја од двете групи, требаше да има најмалку по 31 пациент, за да постои 80% шанса (јачина = 0.80), за откривање на разликата помеѓу двете групи во однос на подобрување на функционалните тестови на црниот дроб, за пресметување на јачина за ниво алфа од 0,05.

3.2.7 Извори на податоци и стратегија на истражување

Електронското пребарување беше извршено во базата на податоци PubMed (од 1-ви јануари 1985 до 1-ви септември 2016 година). Комбинацијата на клучните зборови и Mesh термините беше следната: "урсодеоксихолна киселина" и "опструктивна жолтица", "опструктивна жолтица" и "функционални тестови на црниот дроб", "опструктивна жолтица" и "акутна бубрежна инсуфициенција", "опструктивна жолтица" и "примарна билијарна цироза", "опструктивна жолтица" и "примарен склерозантен холангит". Исто така, користев и граници: тип на статија (изборот беше - клиничко истражување, мета-анализи), вид на раси (изборот беше - луѓе, животни), опции околу текстот (избор беше- линкови до бесплатен целосен текст, апстракт), јазици (англиски јазик), пол (машки, женски), возраст (сите возрасни со 19+ години), поле (сите полиња).

3.2.8 Исходи

Примарна мерка за резултат на оваа студија беше билирубинот, алкалната фосфатаза и стапката на намалување на серумските нивои на ГГТ. Секундарниот резултат беше проценка на функционалните параметри на црниот дроб кај кои, третманот со УДХК, имаше поголемо влијание. Измерените вредности на параметрите за време на истражувањето беа одредени пред ендоскопската интервенција, на 5-от, на 10-от, и на 15-от ден по ендоскопската интервенција.

3.2.9 Рандомизирање

Пациентите потпишаа согласност за информирање за вклучување во студијата на денот на ендоскопската процедура, пред третманот со ЕРЦП. Рандомизацијата беше спроведена во моментот на трансфер во ендоскопската сала, во согласност со табела на случајни броеви, која беше формирана пред почетокот на студијата, со користење на генератор на случајни броеви на [http:// www.stattek.com](http://www.stattek.com).

3.2.10 Етички дилеми

Оваа студија е спроведена во согласност со принципите на Хелсиншката Декларација. Протоколот на студијата беше одобрен од страна на Етичкиот и Професионален Комитет при Универзитетскиот Клинички Центар во Косово. Сите учесници во студијата беа информирани и од сите е добиена согласност за учество во студијата.

3.2.11 Собирање на податоци и статистичка анализа

Статистичката анализа е направена со статистички програми: STATISTICA 7.1; SPSS 17.0: Собраните податоци се обработени со користење на следните статистички методи:

- Видовите на податоци се формирани со помош на специфични компјутерски програми за оваа намена. Нивната обработка е извршена со користење на стандардни, дескриптивни и аналитички методи.
- Квалитативните статистички серии се анализирани со одредување на соодносот на односи, пропорции, стапки и детерминирање на статистичка значајност помеѓу откриените разлики – тестот на разликата.

- Квантитативните серии се анализирани со мерки на централна тенденција и мерки на дисперзија на податоци (средна вредност и стандардна девијација).
- Во нумеричките серии во кои немаше отстапување од нормална дистрибуција, сигнификантната разлика беше тестирана со Student t- тест.
- Во нумеричките серии во кои имаше отстапување од нормална дистрибуција, сигнификантната разлика беше тестирана со Mann-Whitney U тест.
- Статистичката значајност на повеќе од две варијабли, се анализирани со Analysis of Variance - ANOVA. Постои голем избор на т.н. пост хок тестови кои се вршени по ANOVA-тестот, кога тој дава статистички значајни резултати. Овие тестови се наречени тестови на мултипла споредба. Нивната цел е да се разбере дека разликите (меѓу повеќето варијабли) се одговорни за севкупни статистички значајни резултати. Студијата го користеше Post hoc Tukey HSD тестот.
- ANOVA -Repeated Measures Analysis of Variance се користеа за мерење на параметри кои се повторуваа повеќе од двапати.
- Со Shapiro-Wilk`s тест се испитуваше нормална алокација-дистрибуција на варијаблите
- CI (интервал на доверба - 95% CI) е дефиниран како ниво на статистичка значајност на грешка помала од 0, 05 (p).
- Резултатите се прикажани во табелите и сликите.

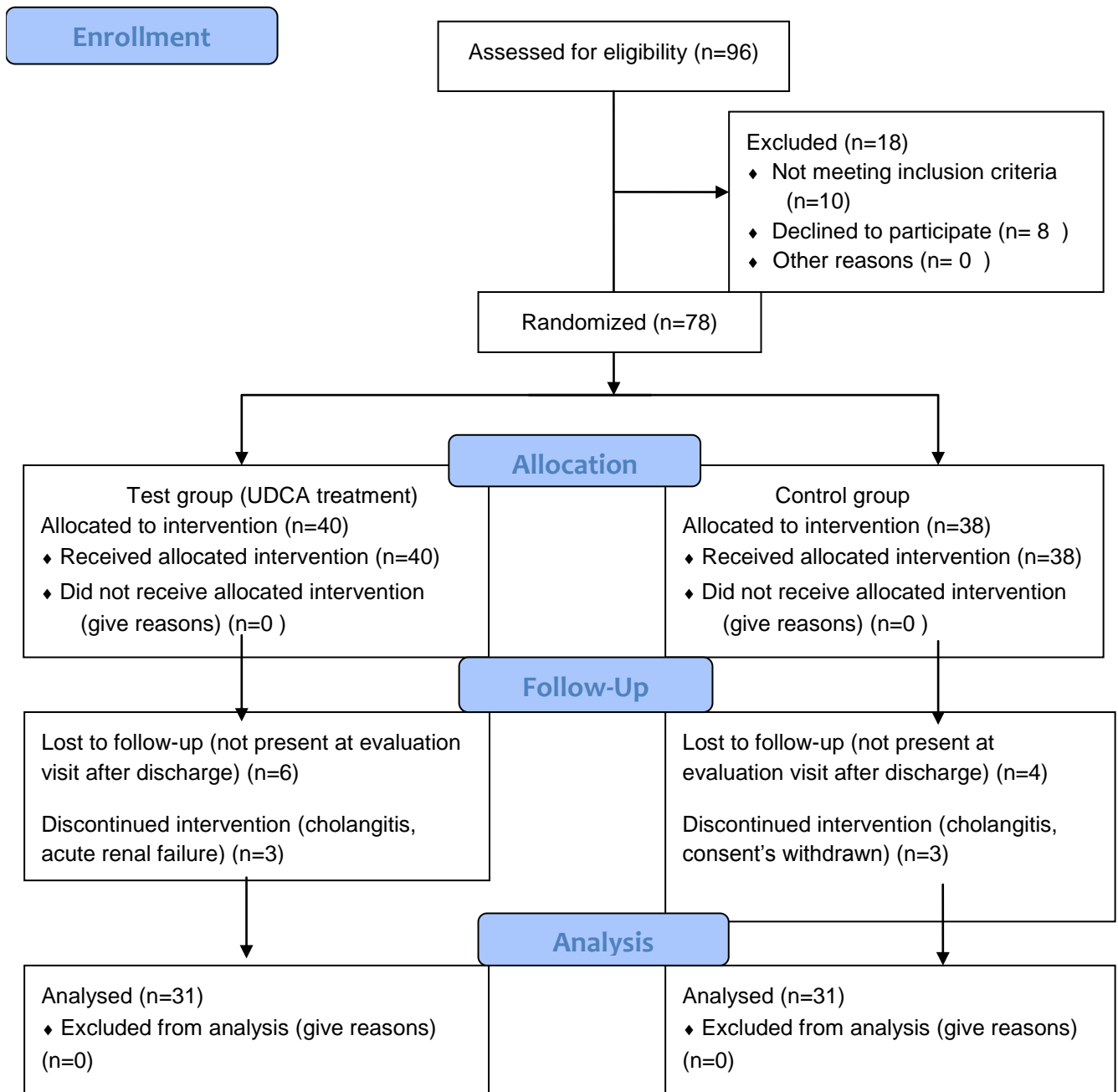
4 РЕЗУЛТАТИ

Вкупно 96 пациенти со опструктивна жолтица, беа евалуирани за да се одреди кои од нив се погодни пациенти и ги исполнуваат критериумите за да учествуваат во студијата. 18 пациенти беа исклучени од студијата: 10 пациенти заради нивото на серумскиот билирубин кој бил помал од 50 микромоли/л, а 8 пациенти одбиле да учествуваат во студијата.

Од 78 пациенти кои беа вклучени во студијата, 40 од нив беа рандомизирани во испитната група (ИГ), а 38 во контролната група (КГ). Од 40 пациенти рандомизирани во ИГ, 31 се целосно анализирани. 6 пациенти не беа присутни за понатамошна евалуација по отпуштање од болницата. Кај 3 пациенти се прекина истражувањето: 2 пациенти заради холангит, а кај 1 пациент заради акутна ренална инсуфициенција. Од 38 пациенти рандомизирани во контролната група, 31 се целосно анализирани. 4 пациенти не беа присутни за понатамошна евалуација по отпуштање од болницата. Кај 3 пациенти се прекина истражувањето: кај 1 пациент заради холангит, а 2 ја повлекле согласноста за учество во истражувањето (Слика 1). Пациентите од испитната група (ИГ) беа третирани со урсодеоксихолната киселина (УДХК) во раната фаза по ендоскопски третман, додека пациентите во контролната група не беа третирани со УДХК.

Примарна причина за опструктивна жолтица е како што следи: холедохолитијаза кај 31 пациент (13 пациенти во ИГ и 18 во КГ) и малигна стеноза на екстрахепатално билијарно стебло кај 31 пациент (18 пациенти во ИГ и 13 во КГ); холангиокарцином кај 19 пациенти; рак на панкреас кај 11 пациенти; и карциномот на Ватерова-та ампула кај 1 пациент.

Figure 1 Flow diagram of the trial. Distribution of patients included in the study

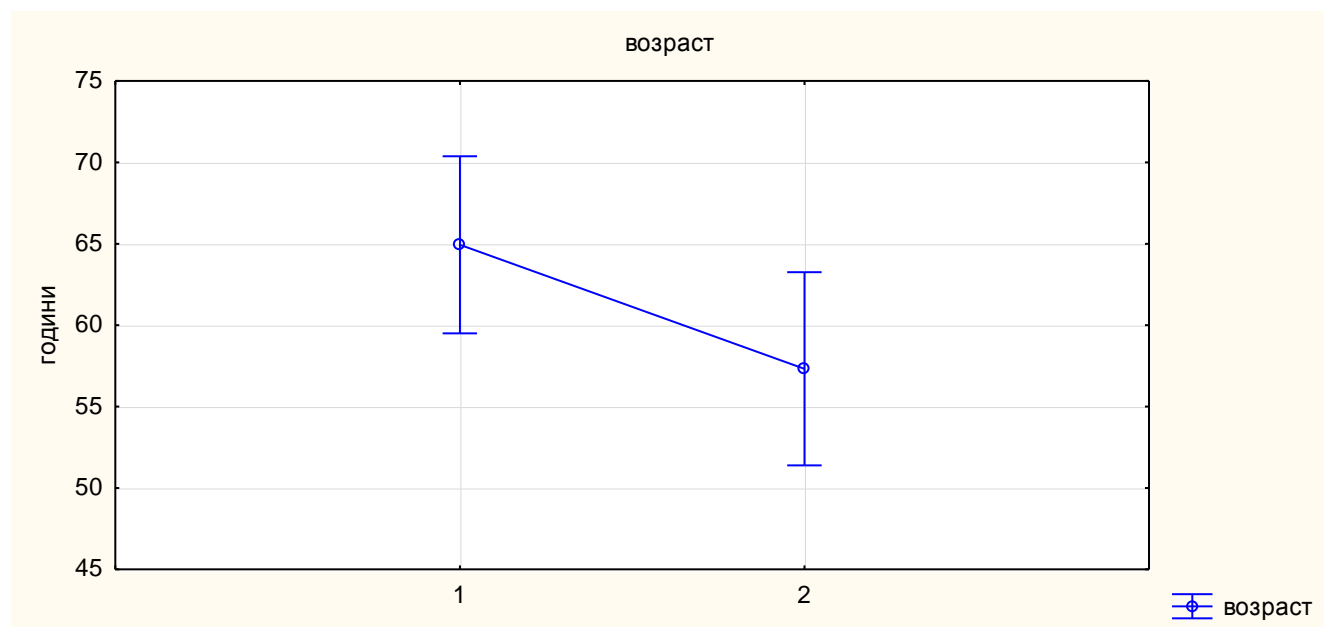


Табела 2 . Просечна возраст на пациенти од двете групи и т-тест

	просек - КГ	просек - ИГ	t- вредност	P	N – КГ	N – ИГ	SD- КГ	SD- ИГ
Возраст	57.3	64.9	1.93183	0.058107	31	31	16.16867	14.83225

ИГ-испитна група, третирали со УДХК
КГ-контролна група, третман без УДХК

Графикон бр 2 Просечна возраст на пациентите во двете групи



*1-Испитувана група-ИГ

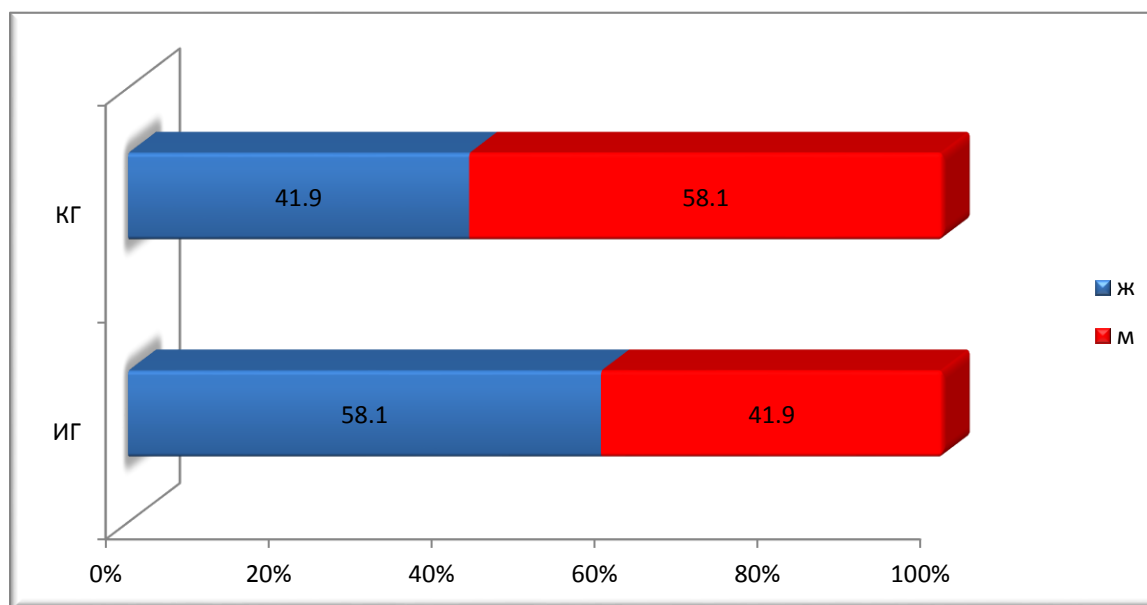
*2-Контролна група-КГ

Просечната возраст на пациентите во ИГ беше 64,9 години, а во КГ беше 57,3 години. Според т-тестот разликата на просечната возраст на пациентите меѓу двете групи не е статистички значајна за $p > 0,05$ ($p = 0,058107$) (Табела 2 и Слика 2).

Табела 3 Дистрибуција на пациенти според полот во двете групи

пол	ИГ/ третман со УДХК		КГ/ третман без УДХК	
	Број	%	број	%
женски	18	58.1	13	41.9
машки	13	41.9	18	58.1
Вкупно	31	100.0	31	100.0

Графикон бр 3 Дистрибуција на пациентите според пол во двете групи



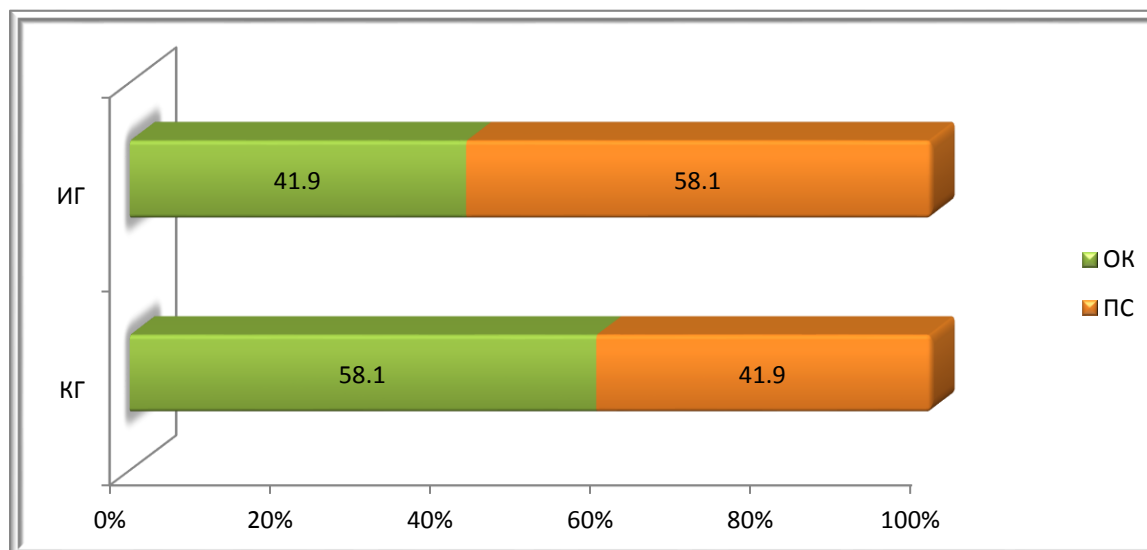
Во ИГ жените беа претставени со 58,1%, а мажите со 41,9%. Во КГ процентот на жени беше 41,9%, а на мажи 58,1%. Според тестот на разликата, разликата во проценти помеѓу половата застапеност во двете групи не беше статистички значајна за $p > 0,05$ ($p = 0,2020$) (Табела 3 и Слика 3).

Во КГ, процедурата на отстранување на жолчен камен беше извршена кај 58,1% од пациентите, а поставување на стент кај 41,9%. Во ИГ, процедурата на отстранување на жолчен камен беше извршена кај 41,9% од пациентите, а поставување на стент кај 58,1%. Според тестот на разликата, разликата во проценти помеѓу застапеноста на процедурите во двете групи не беше статистички значајна за $p > 0,05$ ($p = 0,2020$) (Табела 4 и Слика 4).

Табела 4 Дистрибуција на пациенти според процедурата во двете групи

процедура	КГ/третман без УДХК		ИГ/ третман со УДХК	
	Број	%	број	%
Отстранување на камен(ОК)	18	58.1	13	41.9
Поставување стент(ПС)	13	41.9	18	58.1
Вкупно	31	100.0	31	100.0

Графикон бр 4 Дистрибуција на пациентите според процедурата во двете групи



Просечната вредност на **вкупен билирубин** кај пациенти/ИГ беше $224.2\mu\text{mol/L}$ на ден 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше $115.7\mu\text{mol/l}$, на 10-от ден беше $82.7\mu\text{mol/l}$, а на 15-от ден беше $61.5\mu\text{mol/l}$ (Табела 5 и Слика 5) . За време на истражувањето динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **вкупен билирубин** помеѓу 15-от ден во однос на ден 0 (72,6%) во испитната група (ИГ). Просечната вредност на **вкупен билирубин** кај пациенти/КГ беше $170.2\mu\text{mol/L}$ на ден 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше $94.7\mu\text{mol/l}$, на 10-от ден беше $70.9\mu\text{mol/l}$, а на 15-от ден беше $55.2\mu\text{mol/l}$ (Табела 5 и Слика 5). Во текот на истражувањето динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **вкупен билирубин** помеѓу 15-от ден во однос на денот 0 (67,6%) во контролната група (КГ). Разликата помеѓу просечните вредности беше статистички

значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,034706$) на денот 0. Разликата во другите денови не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 6).

Просечната вредност на *директен билирубин* кај пациенти/ИГ беше $142.1 \mu\text{mol/L}$ на ден 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше $64.1 \mu\text{mol/L}$, на 10-от ден беше $45.5 \mu\text{mol/L}$, а на 15-от ден беше $31.1 \mu\text{mol/L}$ (Табела 5 и Слика 5). Во текот на истражувањето динамиката на индексот покажа намалување на нивото на *директен билирубин* помеѓу ден 15 во однос на ден 0 (78,1%) во ИГ.

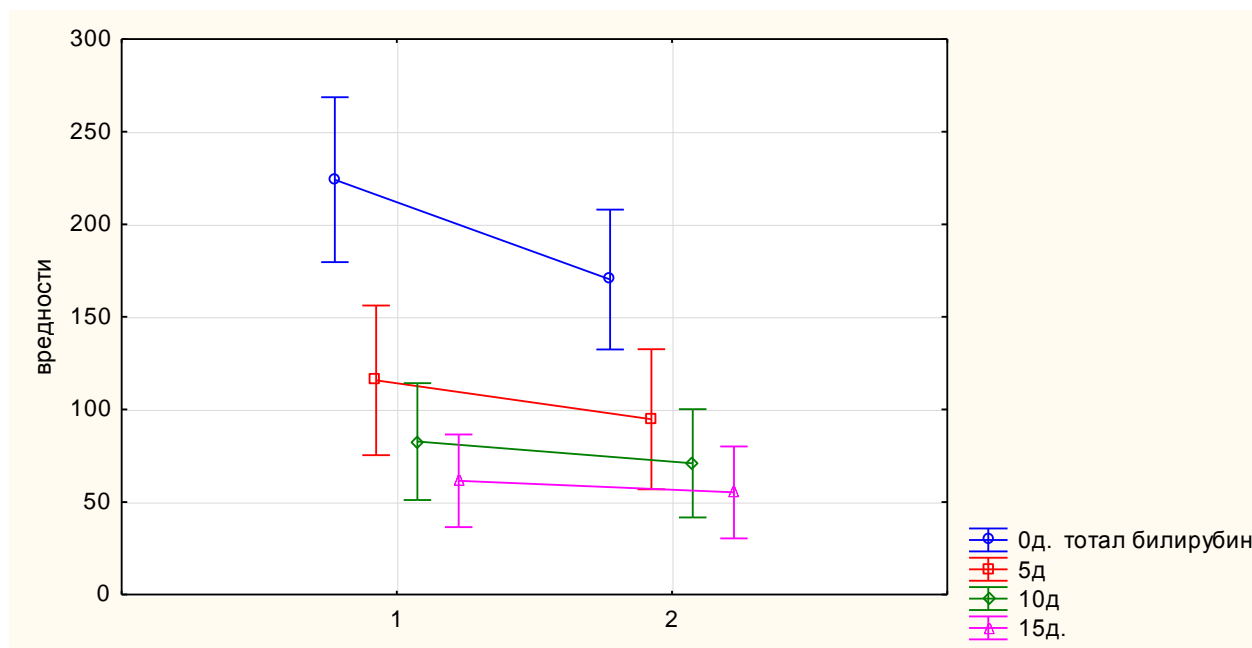
Просечната вредност на *директен билирубин* кај пациенти/КГ беше $85.9 \mu\text{mol/L}$ на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше $48.5 \mu\text{mol/L}$, на 10-от ден беше $37.8 \mu\text{mol/L}$, а на 15-от ден беше $24.9 \mu\text{mol/L}$ (Табела 4 и Слика 4). Во текот на истражувањето динамиката на индексот покажа намалување на нивото на *директен билирубин* помеѓу 15-от ден во однос на денот 0 (71,0%) во КГ.

Разликата помеѓу просечните вредности беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,033173$) во текот на денот 0. Разликата во другите денови не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 6).

Табела 5 Просечни вредности на вкупен и директен билирубин според денови на евалуација во двете групи

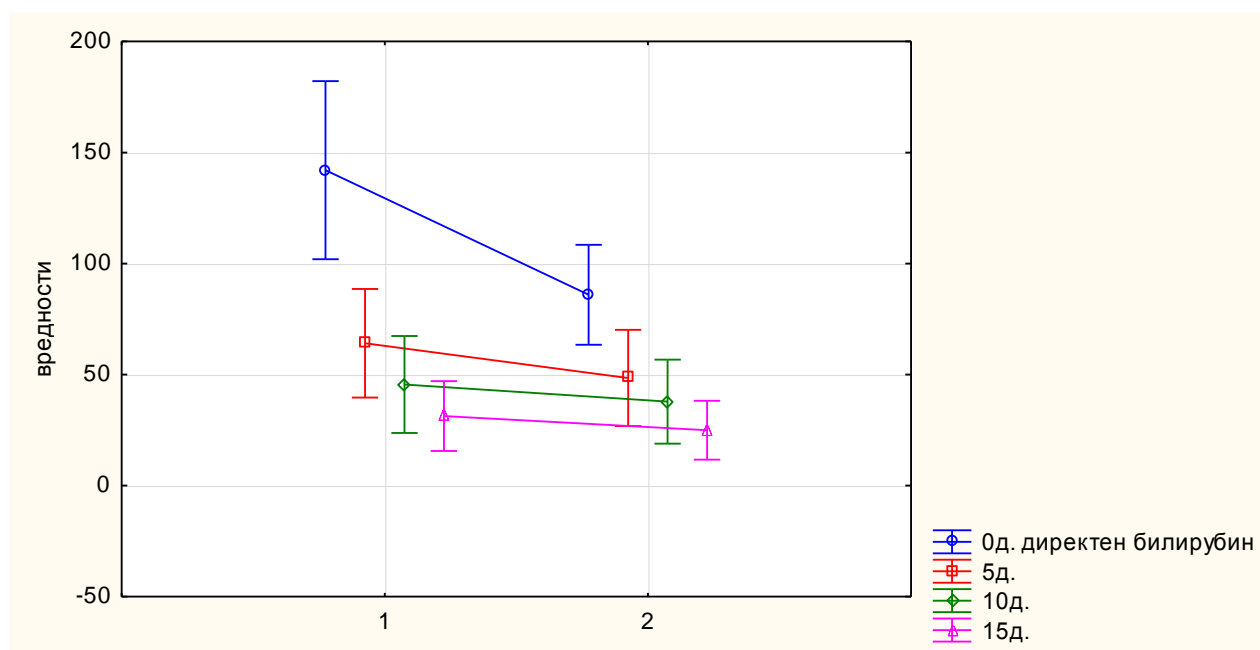
ИГ/ третман со УДХК	број	просек	минимум	максимум	СД
0 ден Вкупен билирубин	31	224.1	72.4	506.7	121.4601
0 ден дирекен билирубин	28	142.1	50.7	445.9	103.3737
5 ден Вкупен билирубин	30	115.7	9.5	476.0	108.2620
5 ден дирекен билирубин	30	64.1	2.1	298.0	65.4191
10 ден Вкупен билирубин	31	82.7	13.5	341.68	86.0599
10 ден дирекен билирубин	31	45.5	2.8	278.0	59.6096
15 ден Вкупен билирубин	31	61.5	10.6	293.0	68.2012
15 ден дирекен билирубин	31	31.3	2.2	216.0	42.9294
КГ/ третман без УДХК	број	просек	минимум	максимум	СД
0 ден Вкупен билирубин	31	170.2	50.0	450.5	102.9929
0 ден дирекен билирубин	28	85.9	10.3	215.6	58.0630
5 ден Вкупен билирубин	31	94.7	7.66	389.58	103.1656
5 ден дирекен билирубин	31	48.5	2.86	264.0	59.0792
10 ден Вкупен билирубин	31	70.9	8.9	290.0	79.7369
10 ден дирекен билирубин	29	37.8	1.5	183.0	49.6957
15 ден Вкупен билирубин	31	55.2	8.2	293.0	67.6517
15 ден дирекен билирубин	31	24.9	1.95	167.0	36.1103

Графикон бр 5 Просечна вредност на тотал и директен билирубин на пациентите во двете групи во текот на посетите



*1-Испитувана група-ИГ

*2-Контролна група-КГ



*1-Испитувана група-ИГ

*2-Контролна група-КГ

Табела 6 Споредба на вредностите на вкупен и директен билирубин на пациенти кои беа третирани со УДХК (ИГ) и пациенти кои не беа третирани со УДХК (КГ)

	Ранг сум - ИГ	Ранг сум - КГ	U	Z	p-вредност
0 ден Вкупен билирубин	1127.000	826.0000	330.0000	2.111786	0.034706
0 ден дирекен билирубин	930.000	666.0000	260.0000	2.154869	0.031173
5 ден Вкупен билирубин	1016.500	874.5000	378.5000	1.240657	0.214733
5 ден дирекен билирубин	1025.000	866.0000	370.0000	1.363280	0.172795
10 ден Вкупен билирубин	1052.000	901.0000	405.0000	1.055893	0.291018
10 ден дирекен билирубин	1021.000	809.0000	374.0000	1.109448	0.267238
15 ден Вкупен билирубин	1044.000	909.0000	413.0000	0.943264	0.345546
15 ден дирекен билирубин	1065.500	887.5000	391.5000	1.245954	0.212782

Просечната вредност на **АЛТ** кај пациенти/ИГ беше 174.3U/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 86,7 U/L, на 10-от ден беше 68,5 U/L, а на 15-от ден беше 56,3 U/L (Табела 7 & Слика 7а). Во текот на истражувањето динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **АЛТ** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (67,7%).

Просечната вредност на **АЛТ** кај пациенти/КГ беше 233.3 U/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 107.8 U/L, на 10-от ден беше 80.1 U/L, а на 15-от ден беше 70.4 U/L (Табела 7 & Слика 7а). Во текот на истражувањето динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **АЛТ** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (69.8%).

Разликата меѓу просечните вредности не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 8).

Просечната вредност на **АСТ** кај пациенти/ИГ беше 115,9 U/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 65,3 U/L, на 10-от ден беше 53,0 U/L, а на 15-от ден беше 46,9 U/L (Табела 7 & Слика 7а). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **АСТ** помеѓу ден 15 во однос на ден 0 (59,5%).

Просечната вредност на **АСТ** кај пациенти/КГ беше 154,5 U / L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 79,5 U/L, на 10-от ден беше 62,7 U/L, а на 15-от ден беше 58,4 U/L (Табела 7 & Слика 7а). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **АСТ** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (62,2%).

Просечната вредност на **ГГТ** кај пациенти/ИГ беше 407.8U / L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 228,2 U/L, на 10-от ден беше 172,6 U/L, а на 15-от ден беше 116.3 U/L (Табела 7 & Слика 7б). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **ГГТ** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (71,5%).

Просечната вредност на **ГГТ** кај пациенти/КГ беше 434,4 U/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 268,2 U/L, на 10-от ден беше 185,9 U/L, а на 15-от ден беше 159,2 U/L (Табела 7 & Слика 7б). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **ГГТ** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (63,4%).

Разликата меѓу просечните вредности не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 8).

Просечната вредност на **АЛФ** кај пациенти/ИГ беше 905,6 U/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 582,9 U/L, на 10-от ден беше 491,9 U/L, а на 15-от ден беше 461,6 U/L (Табела 7 & Слика 7б). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **АЛФ** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (49%).

Просечната вредност на **АЛФ** кај пациенти/КГ беше 787,6 U/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 570,8 U / L, на 10-от ден беше 453,4 U/L, а на 15-от ден беше 387,1 U/L (Табела 7 & Слика 7б). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **АЛФ** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (50,8%).

Разликата меѓу просечните вредности не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 8).

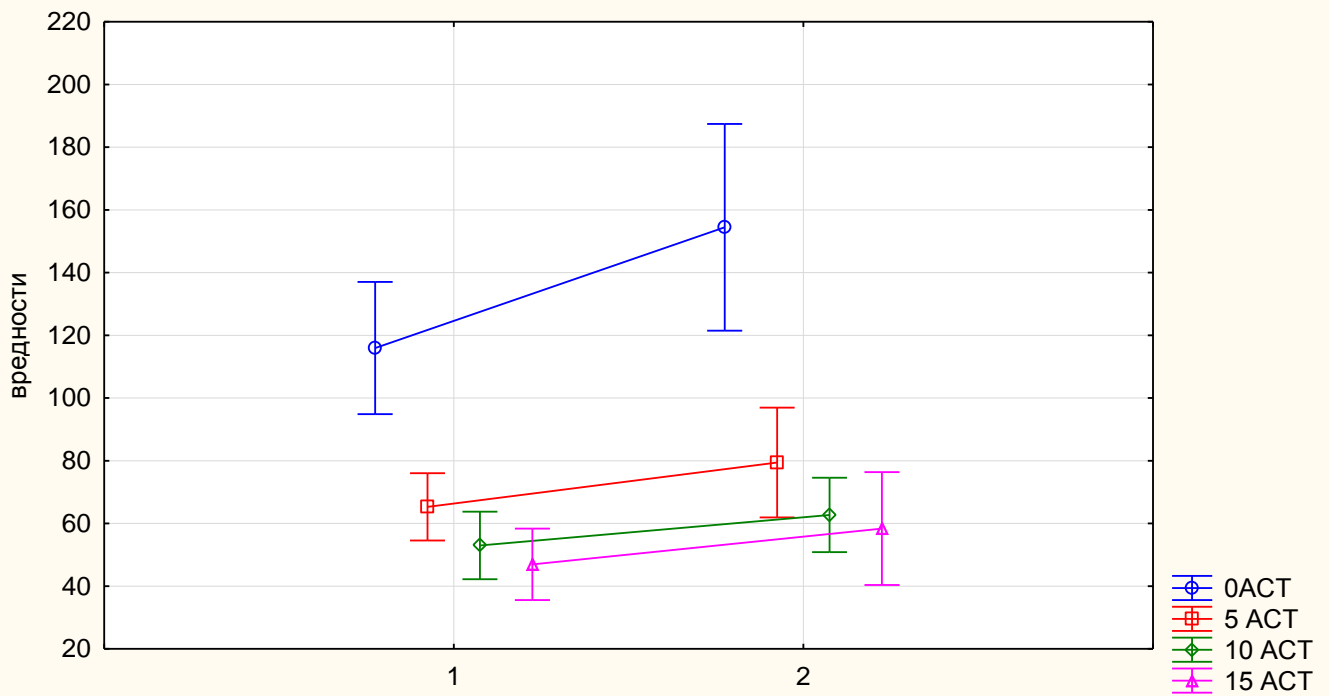
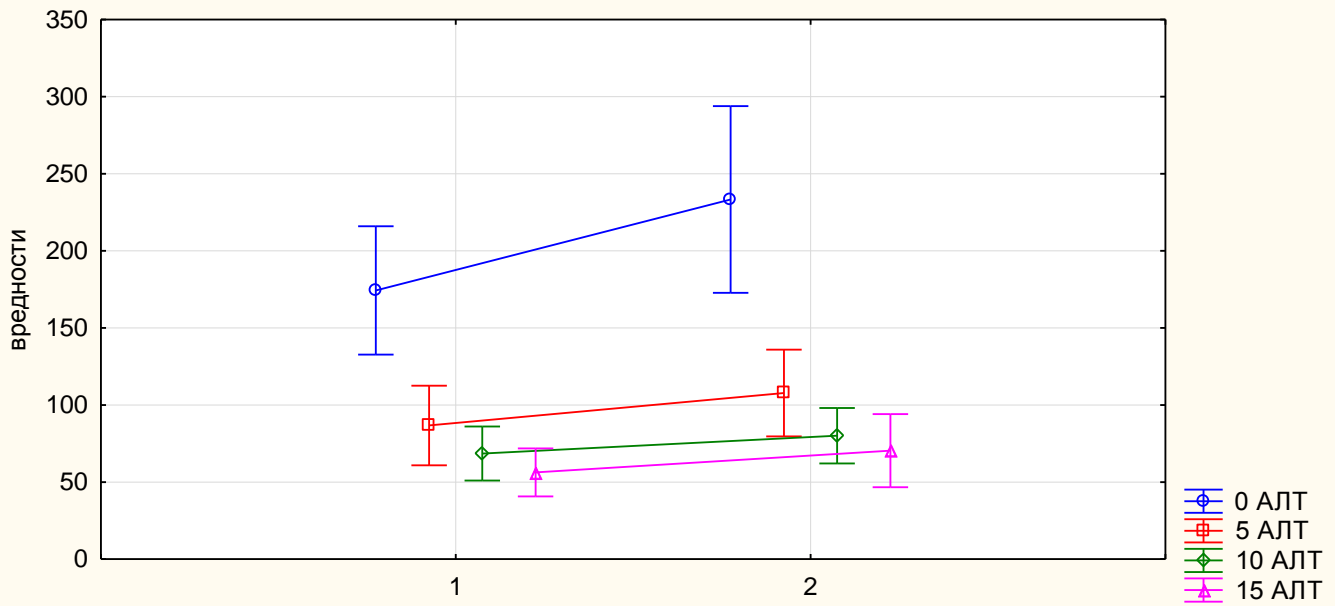
Табела 7 Просечни вредности на АЛТ, АСТ, ГГТ, и АЛФ според денови на евалуација во двете групи

ИГ/ третман со УДХК	број	Просек	Минимум	Максимум	СД
0 ден АЛТ	31	174.3	33.0000	463.000	113.4528
0 ден АСТ	31	115.9	28.0000	247.000	57.4506
0 ден ГГТ	29	407.8	71.5000	972.000	272.3756
0 ден АЛФ	28	905.6	113.0000	3353.200	745.3801
5 ден АЛТ	30	86.7	15.0000	343.000	69.1212
5 ден АСТ	30	65.3	17.0000	121.000	28.7381
5 ден ГГТ	29	228.2	16.8000	718.000	166.5587
5 ден АЛФ	30	582.9	110.6000	1506.000	378.9780
10 ден АЛТ	30	68.5	14.8000	198.000	46.8374
10 ден АСТ	31	53.0	11.6000	131.000	29.3872
10 ден ГГТ	31	172.6	15.9000	897.000	172.3221
10 ден АЛФ	30	491.9	79.8000	1609.000	328.3887
15 ден АЛТ	30	56.3	11.6000	178.000	41.7123
15 ден АСТ	31	46.9	9.9000	134.000	31.0861
15 ден ГГТ	30	116.3	18.7000	596.600	114.0191
15 ден АЛФ	31	461.6	84.8000	1819.000	412.0311
КГ/ третман без УДХК	број	Просек	Минимум	Максимум	СД
0 ден АЛТ	31	233.3	26.0000	616.000	165.0666
0 ден АСТ	31	154.5	30.0000	392.000	89.8719
0 ден ГГТ	30	434.4	88.0	2112.0	410.8447
0 ден АЛФ	27	787.6	111.8	2734.0	636.9884
5 ден АЛТ	31	107.8	22.0	305.0	76.6672
5 ден АСТ	31	79.5	22.0	198.0	47.7248
5 ден ГГТ	31	268.2	42.0	1226.8	245.2529
5 ден АЛФ	30	570.8	121.0	1521.0	400.3219
10 ден АЛТ	30	80.1	26.5	234.0	48.1684
10 ден АСТ	31	62.7	23.0	148.85	32.3363
10 ден ГГТ	31	185.9	23.0	782.5	174.0336
10 ден АЛФ	30	453.4	78.0	1637.0	337.8345
15 ден АЛТ	31	70.4	20.0	344.0	64.6117
15 ден АСТ	31	58.4	14.2	250.0	49.0668
15 ден ГГТ	31	159.2	24.0	1309.0	241.5278
15 ден АЛФ	30	387.1	48.0	1610.0	372.3182

Табела 8 Споредба на вредностите на АЛТ, АСТ, ГГТ и АЛФ на пациенти кои беа третирани со УДХК (ИГ) и пациенти кои не беа третирани со УДХК (КГ)

	Ранг сум. - ИГ	Ранг сум. - КГ	U	Z	p-вредност
0 ден АЛТ	1069.500	883.500	387.5000	1.30227	0.192826
0 ден АСТ	1082.500	870.500	374.5000	1.48529	0.137468
0 ден ГГТ	893.000	877.000	428.0000	-0.09855	0.921493
0 ден АЛФ	712.000	828.000	334.0000	-0.73236	0.463949
5 ден АЛТ	1025.500	865.500	400.5000	0.92328	0.355862
5 ден АСТ	1010.500	880.500	415.5000	0.70689	0.479638
5 ден ГГТ	969.000	861.000	426.0000	0.34023	0.733683
5 ден АЛФ	899.500	930.500	434.5000	-0.22177	0.824496
10 ден АЛТ	1010.500	819.500	354.5000	1.40452	0.160165
10 ден АСТ	1061.500	891.500	395.5000	1.18964	0.234189
10 ден ГГТ	989.500	963.500	467.5000	0.17598	0.860308
10 ден АЛФ	870.000	960.000	405.0000	-0.65791	0.510598
15 ден АЛТ	1011.000	880.000	415.0000	0.71410	0.475166
15 ден АСТ	1038.500	914.500	418.5000	0.86583	0.386583
15 ден ГГТ	938.000	953.000	442.0000	-0.32459	0.745491
15 ден АЛФ	855.000	1036.000	390.0000	-1.07476	0.282485

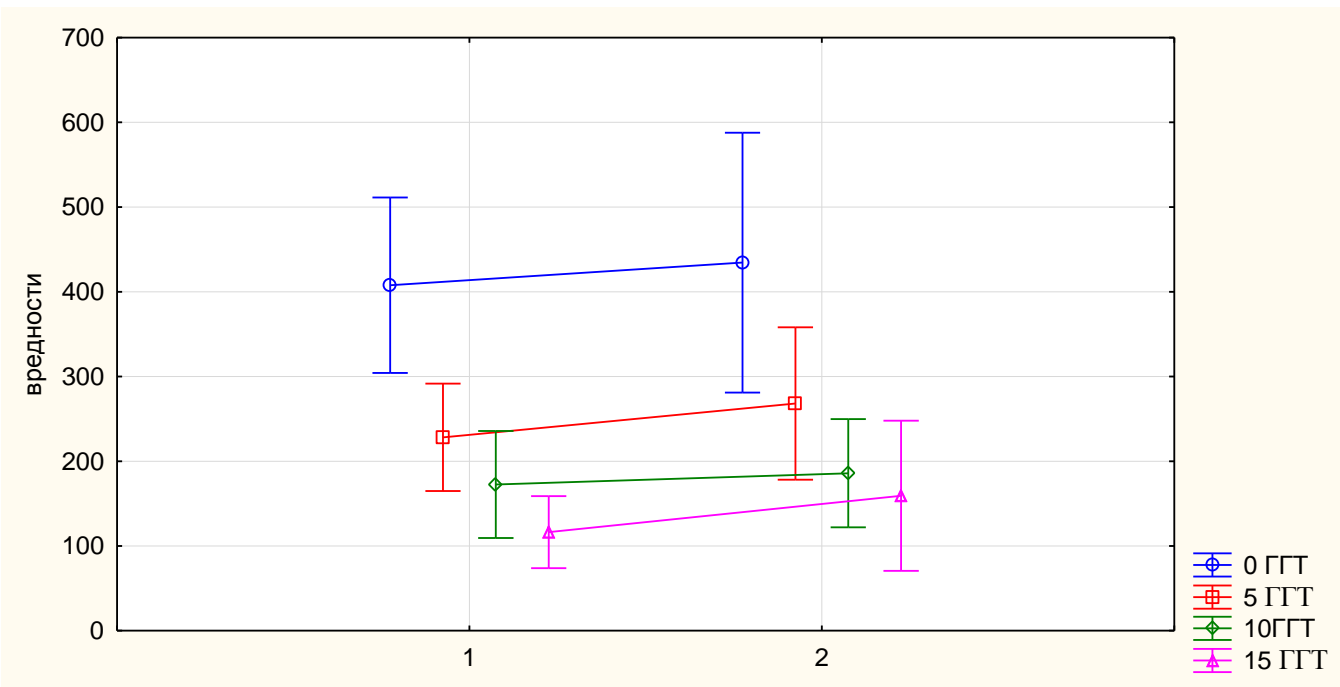
Графикон бр 7а Просечна вредност на АЛТ и АСТна пациентите во двете групи во текот на посетите



*1-Испитувана група-ИГ

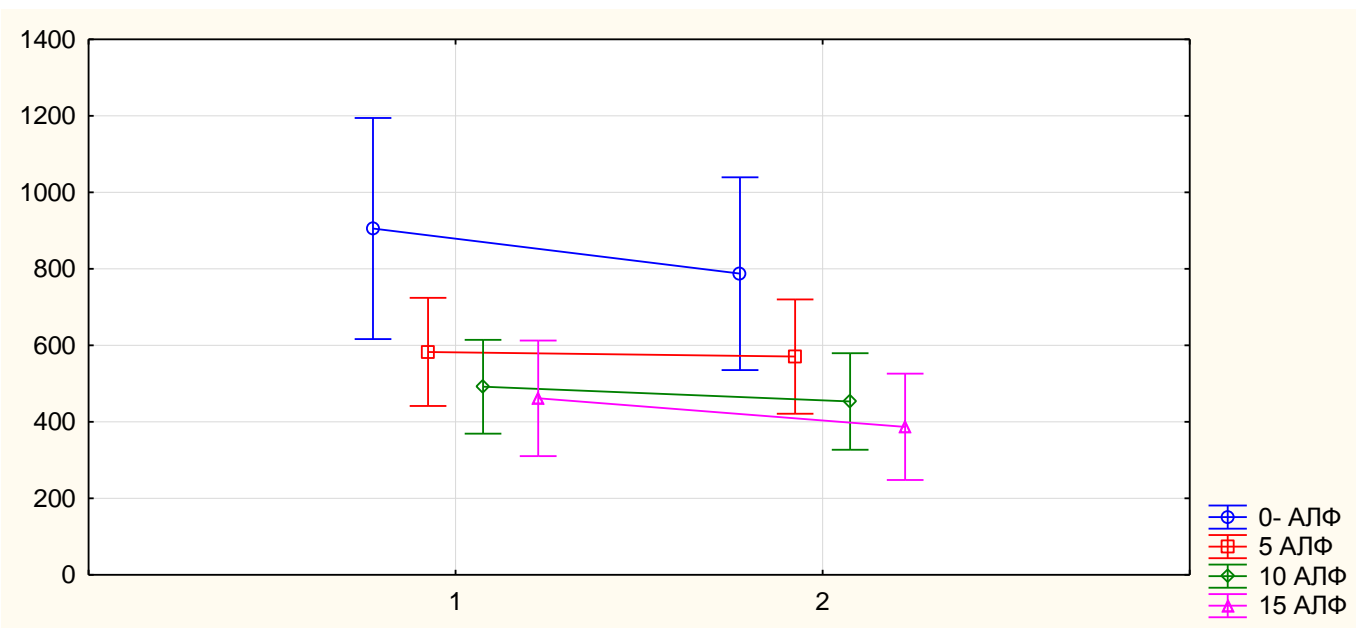
*2-Контролна група-КГ

Графикон бр 76 Просечна вредност на ГГТ и АЛФ на пациентите во двете групи во текот на посетите



*1-Испитувана група-ИГ

*2-Контролна група-КГ



*1-Испитувана група-ИГ

*2-Контролна група-КГ

Просечната вредност на **албуминот** кај пациенти/ИГ беше 38.4g/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 38.3g/l, на 10-от ден беше 38.3g/l, а на 15-от ден беше 36.9g/l (Табела 9 & Слика 9а). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на **албуминот** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (3,9%).

Просечната вредност на **албуминот** кај пациенти/КГ беше 39.0g/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 41.7g/l, на 10-от ден беше 41.1g/l, а на 15-от ден беше 41.1g/l (Табела 9 & Слика 9а). Динамиката на индексот покажа покачување на нивото на **албуминот** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (5.4%).

Разликата помеѓу просечните вредности беше статистички значајна за $p < 0.05$ меѓу вредностите на албуминот во ИГ споредено со КГ, во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката ($p = 0,007722$; $p = 0,020353$; $p = 0,002547$) (Табела 10).

Просечната вредност на **креатининот** кај пациенти/ИГ беше 83,9 mmol/l на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 82.9mmol l, на 10-от ден беше 85.1 mmol/l, а на 15-от ден беше 96.2mmol/l (Табела 9 & Слика 9а). Динамиката на индексот покажа покачување на нивото на **креатининот** помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (14,7%).

Просечната вредност на **креатининот** кај пациенти/КГ беше 83,9 mmol/l на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 90.7mmol/l, на 10-от ден беше 94.6 mmol/l, а на 15-от ден беше 92,8 mmol/l (Табела 9 & Слика 9а). Динамиката на индексот покажа покачување на нивото на **креатининот** помеѓу денот 15 во споредба со денот 0 (13%).

Разликата меѓу просечните вредности не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 10).

Просечната вредност на **соодносот неутрофили/лимфоцити** кај пациенти/ИГ беше 4,8 на денот 0. На 5-от ден беше 3,1, на 10-от ден беше 3,3, а на 15-от ден изнесуваше 3,4 (Табела 9 и слика 9б). Динамиката на индексот покажаа намалување **соодносот неутрофили/лимфоцити** помеѓу денот 15 во споредба со денот 0 (29%).

Просечната вредност на **соодносот неутрофили/лимфоцити** кај пациенти/КГ беше 3,5 на денот 0. На 5-от ден беше 2,9, на 10-от ден изнесуваше 2,6, а на 15-от ден беше 2,9 (Табела 9 и слика 9б). Динамиката на индексот покажа намалување на **соодносот неутрофили/лимфоцити** помеѓу денот 15 во споредба со денот 0 (17%).

Разликата меѓу просечните вредности не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 10).

Просечната вредност на **уреата** кај пациенти/ИГ беше 6,2 mmol/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 5,5 mmol/l, на 10-от ден беше 6.1mmol/l, а на 15-от ден

беше 6.7 mmol/l (Табела 9 и слика 9б). Динамиката на индексот покажа покачување на нивото на *уреа* помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (8.1%).

Просечната вредност на *уреата* кај пациенти/КГ беше 5,3 mmol/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 5.9 mmol/l, на 10-от ден беше 6.1mmol/l, а на 15-от ден беше 6.5 mmol/l (Табела 9 и слика 9б). Динамиката на индексот покажа покачување на нивото на *уреата* помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (22,6%).

Разликата меѓу просечните вредности не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 10).

Просечната вредност на *гликозата* кај пациенти/ИГ беше 6.9 mmol/L на ден 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 6.6 mmol/l, на 10-от ден беше 6.7 mmol/l, а на 15-от ден беше 6.8 mmol/l (Табела 9 и слика 9б). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на *гликоза* помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (1.4%).

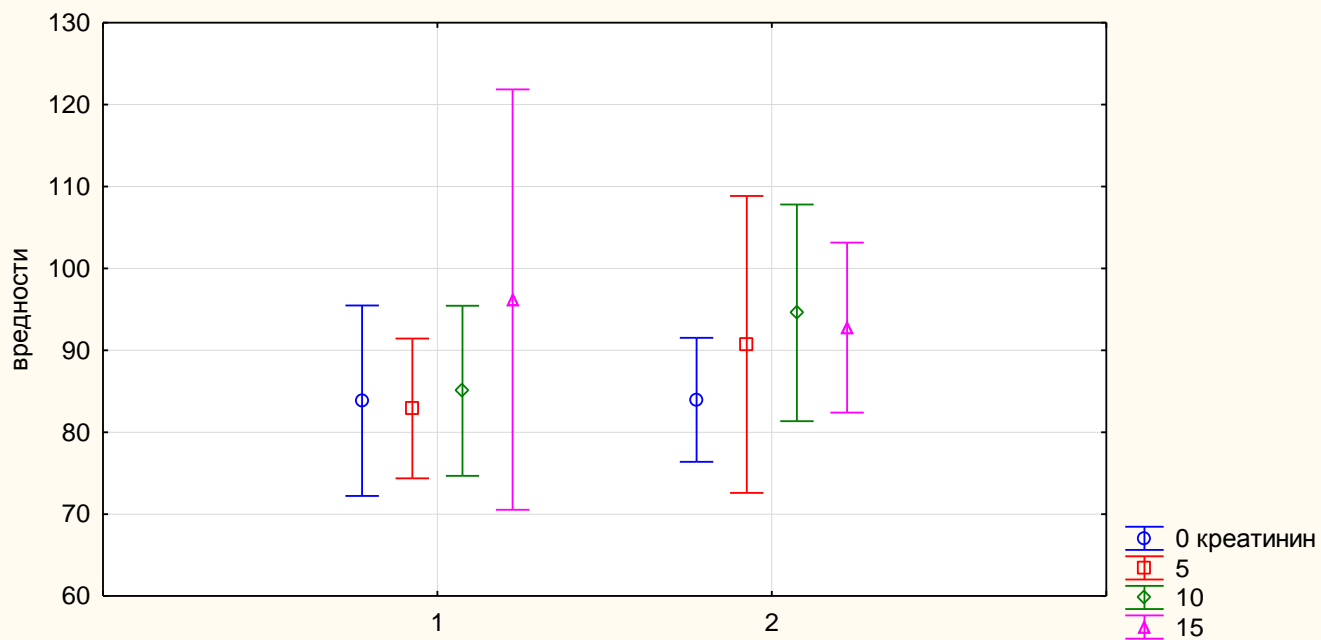
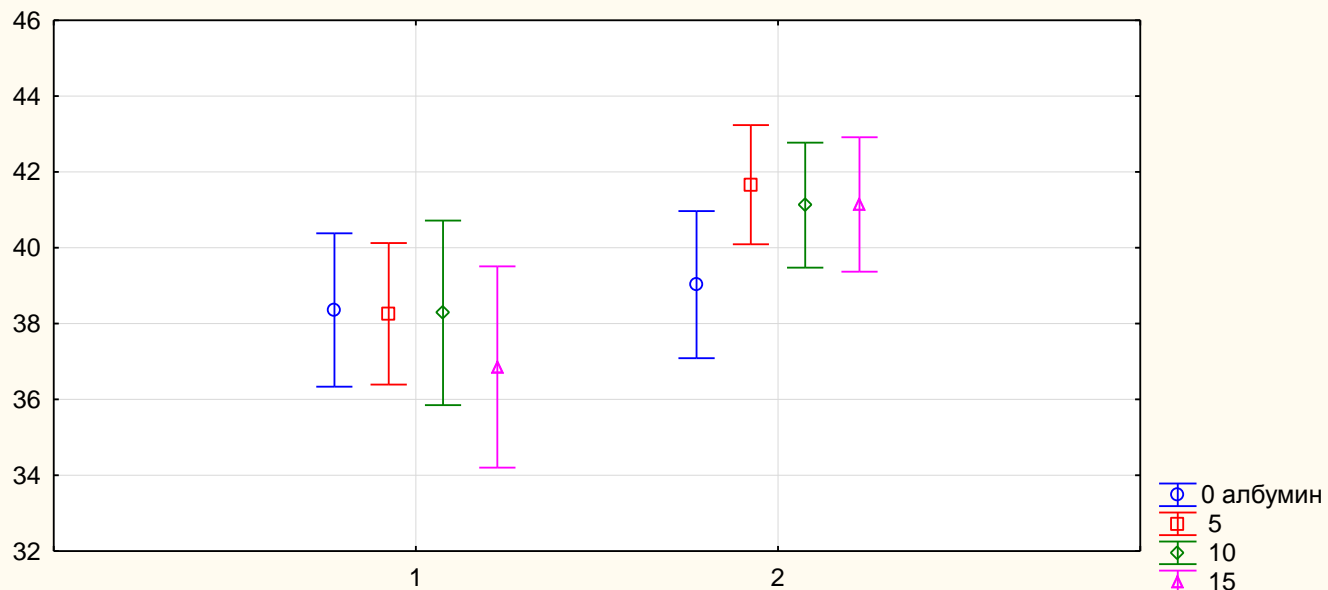
Просечната вредност на *гликозата* кај пациенти/КГ беше 6.4 mmol/L на денот 0. На 5-от ден по завршување на постапката беше 6.6 mmol/l, на 10-от ден беше 6.4 mmol/l, а на 15-от ден беше 6.2 mmol/l (Табела 9 и слика 9б). Динамиката на индексот покажа намалување на нивото на *гликоза* помеѓу денот 15 во однос на денот 0 (3.1%).

Разликата меѓу просечните вредности не беше статистички значајна за $p > 0,05$ (Табела 10).

Табела 9 Просечни вредност на албуминот, соодносот Н/Л, уреата, гликозата и креатининот според денови на евалуација во двете групи

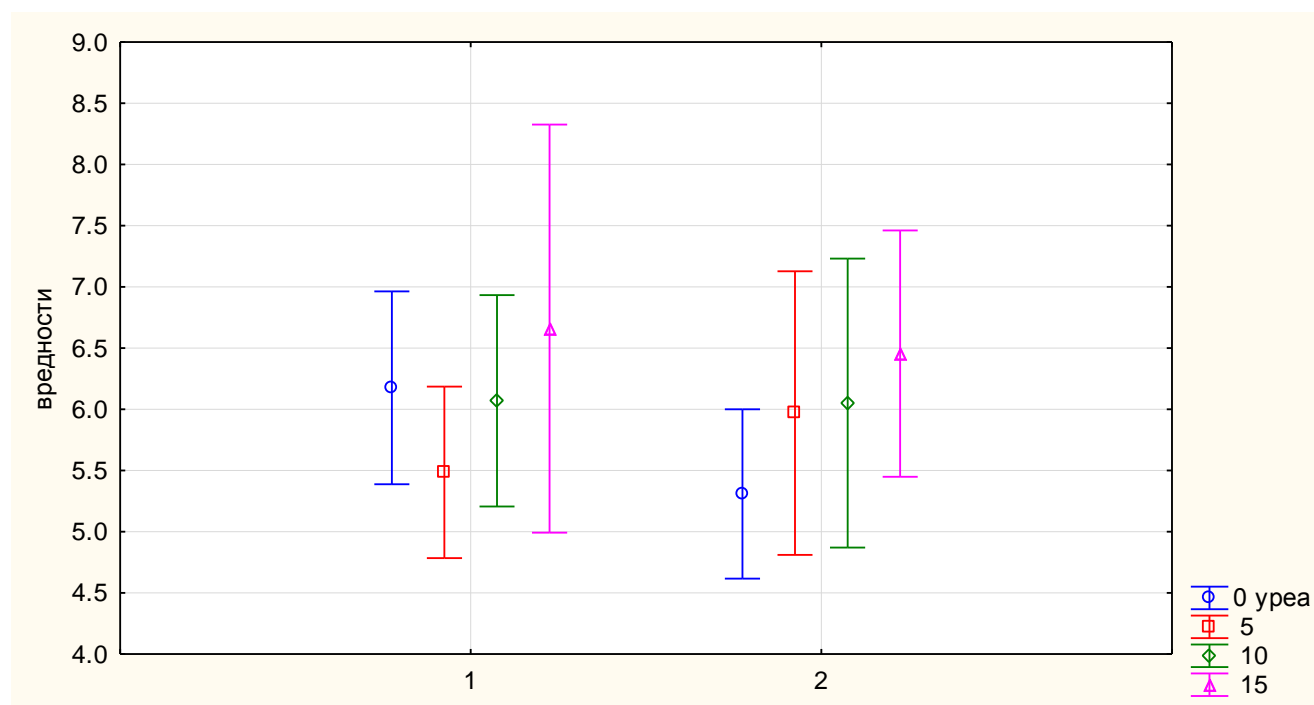
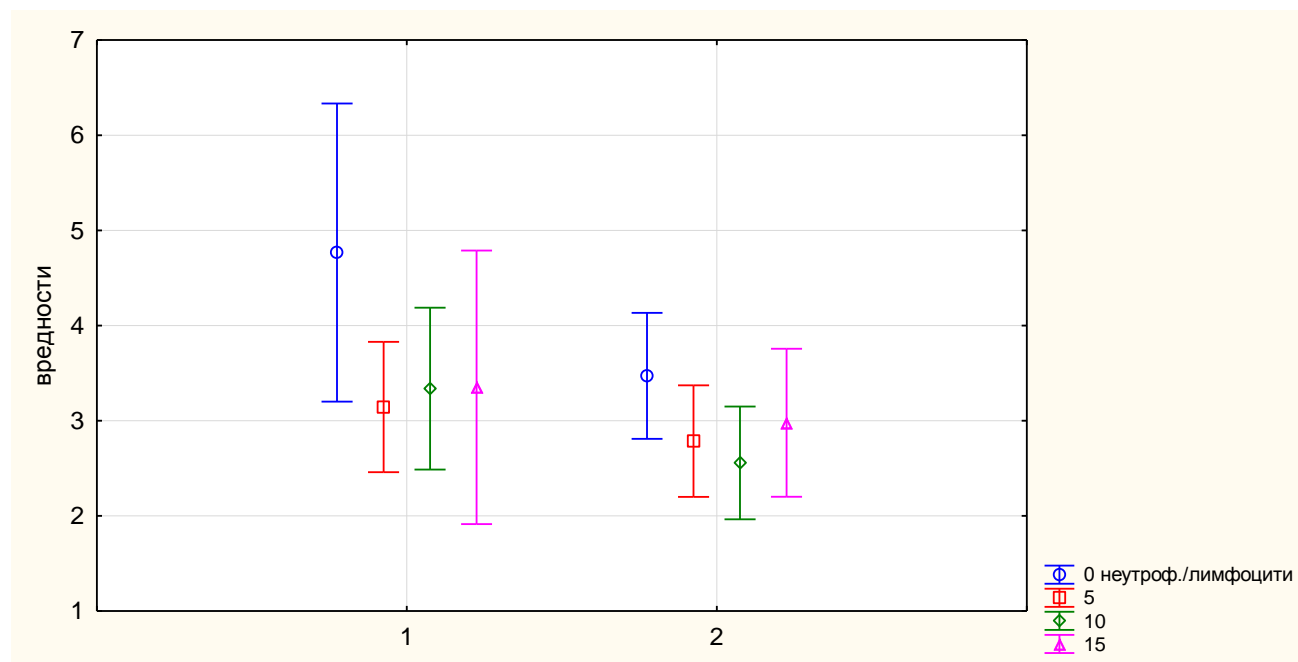
ИГ/третман со УДХК	број	Просек	Минимум	Максимум	СД
0 ден Албумин	28	38.4	28.3	46.5	5.2152
0 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	31	4.8	1.67	23.7	4.2695
0 ден Уреа	31	6.2	3.4	11.1	2.1468
0 ден Гликоза	31	6.9	1.66	18.05	3.2032
0 ден Креатинин	31	83.9	31.6	188.1	31.7048
5 ден Албумин	28	38.3	26.9	49.4	4.8115
5 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	29	3.1	1.2	7.27	1.8009
5 ден Уреа	30	5.5	2.66	11.0	1.8759
5 ден Гликоза	30	6.6	3.1	15.08	2.8734
5 ден Креатинин	30	82.9	49.9	161.0	22.8715
10 ден Албумин	29	38.3	24.0	53.0	6.3945
10 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	29	3.3	1.21	10.1	2.2368
10 ден Уреа	31	6.1	2.9	12.2	2.3546
10 ден Гликоза	31	6.7	3.0	16.1	2.8783
10 ден Креатинин	31	85.1	44.5	190.0	28.3051
15 ден Албумин	29	36.9	17.9	52.1	6.9815
15 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	30	3.4	1.12	21.8	3.8487
15 ден Уреа	31	6.7	2.8	27.3	4.5458
15 ден Гликоза	31	6.8	2.6	21.7	3.6134
15 ден Креатинин	31	96.2	44.9	450.0	69.9691
КГ/ третман без УДХК	број	Просек	Минимум	Максимум	СД
0 ден Албумин	25	39.0	31.0	47.0	4.6997
0 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	30	3.5	0.92	8.33	1.7729
0 ден Уреа	31	5.3	2.4	9.3	1.8849
0 ден Гликоза	31	6.4	3.66	16.5	2.9111
0 ден Креатинин	31	83.9	45.3	149.0	20.6349
5 ден Албумин	31	41.7	32.56	51.2	4.2857
5 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	29	2.9	0.87	6.14	1.5410
5 ден Уреа	31	5.9	2.0	16.2	3.1602
5 ден Гликоза	31	6.6	4.20	25.0	3.8641
5 ден Креатинин	31	90.7	32.0	327.0	49.4195
10 ден Албумин	30	41.1	30.64	49.0	4.4141
10 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	29	2.6	0.63	5.92	1.5560
10 ден Уреа	31	6.1	2.21	14.0	3.2183
10 ден Гликоза	31	6.4	4.25	21.9	3.3046
10 ден Креатинин	30	94.6	53.8	256.1	35.4295
15 ден Албумин	31	41.1	29.26	49.0	4.8317
15 ден Сооднос неутрофили/лимфоцити	31	2.9	0.6	10.3	2.1196
15 ден Уреа	31	6.5	2.8	12.6	2.7434
15 ден Гликоза	31	6.2	4.1	17.9	2.7719
15 ден Креатинин	31	92.8	50.7	176.5	28.2968

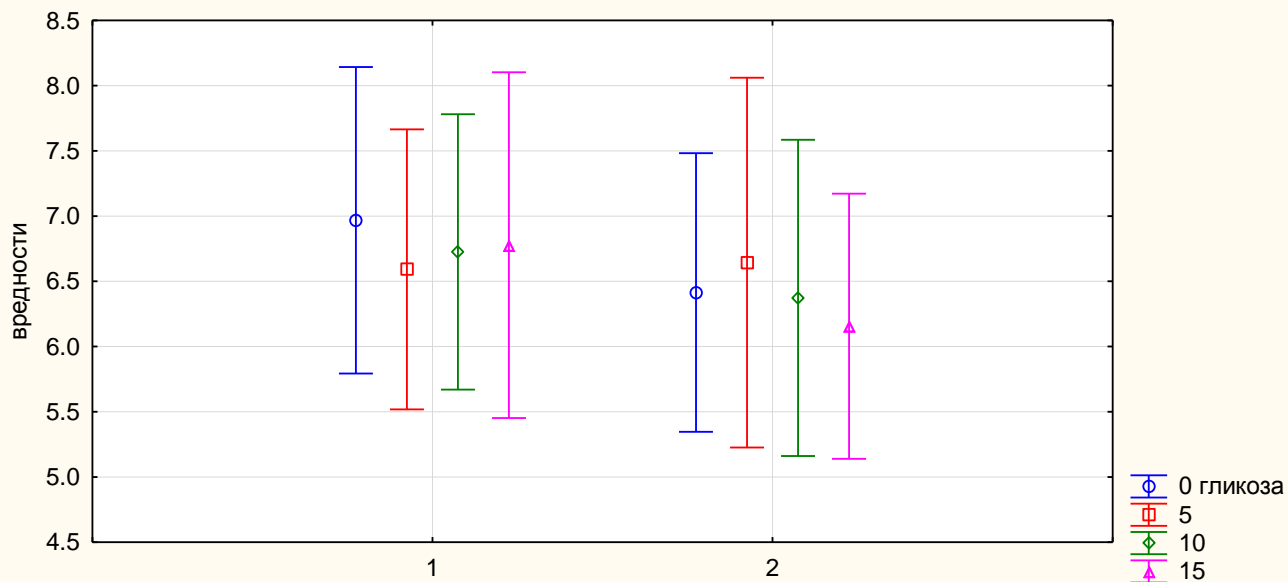
Графикон бр 9а Просечна вредност на албумин и креатинин на пациентите во двете групи
во текот на посетите



*1-Испитувана група-ИГ
 *2-Контролна група-КГ

Графикон бр 9б Просечна вредност на неутрофил/лимфоцити, уреа, и гликоза на пациентите во двете групи во текот на посетите





*1-Испитувана група-ИГ

*2-Контролна група-КГ

Табела 10 Споредба на вредностите на албуминот, соодносот неутрофили/лимфоцити, уреата, гликозата и креатининот меѓу пациенти кои беа третирани со УДХК (ИГ) и пациенти третирани без УДХК (КГ)

	Ранг сум. – ИГ	Ранг сум. – КГ	U	Z	p-вредност
0 ден Албумин	700.500	730.500	324.5000	0.44544	0.656005
0 ден соод. неутроф/лимфоц	853.500	1037.500	388.5000	-1.09639	0.272907
0 ден Уреа	869.000	1084.000	373.0000	-1.50641	0.131964
0 ден Гликоза	914.000	1039.000	418.0000	-0.87287	0.382734
0 ден Креатинин	1011.500	941.500	445.5000	0.48571	0.627173
5 ден Албумин	1106.000	664.000	258.0000	2.66399	0.007722
5 ден соод. неутроф/лимфоц	813.000	898.000	378.0000	-0.65315	0.513657
5 ден Уреа	955.500	935.500	459.5000	-0.07213	0.942498
5 ден Гликоза	935.000	956.000	439.0000	-0.36787	0.712971
5 ден Креатинин	1002.000	889.000	424.0000	0.58426	0.559044
10 ден Албумин	1053.500	716.500	281.5000	2.31978	0.020353
10 ден соод. неутроф/лимфоц	754.000	957.000	319.0000	-1.57068	0.116258
10 ден Уреа	902.000	1051.000	406.0000	-1.04181	0.297499
10 ден Гликоза	942.000	1011.000	446.0000	-0.47867	0.632173
10 ден Креатинин	1042.500	848.500	352.5000	1.61574	0.106152
15 ден Албумин	1150.000	680.000	245.0000	3.01770	0.002547
15 ден соод. неутроф/лимфоц	969.000	922.000	457.0000	0.10820	0.913840
15 ден Уреа	996.500	956.500	460.5000	0.27453	0.783676
15 ден Гликоза	911.500	1041.500	415.5000	-0.90807	0.363843
15 ден Креатинин	1058.500	894.500	398.5000	1.14740	0.251216

Табела 11 Споредба на просечните вредности на функционални тестови на црниот дроб во денови на евалуација во испитната (ИГ) и контролната група (КГ)

	SS – Effect	diff - Effect	MS – Effect	SS – Error	diff – Error	MS – Error	F	P
Вкупен билирубин/ИГ	485748	3	161916	1144207	119	9615.2	16.83961	0.000000
Вкупен билирубин/КГ	241311	3	80436.9	965562	120	8046.4	9.99669	0.000006
Директен билирубин/ИГ	211340	3	70447	574522	116	4952.8	14.22364	0.000000
Директен билирубин/КГ	59726	3	19908.8	304005	115	2643.5	7.53116	0.000121
АЛТ/ИГ	262611	3	87537	638777	117	5459.6	16.03353	0.000000
АЛТ/КГ	525507	3	175169.0	1186271	119	9968.7	17.57197	0.000000
АСТ/ИГ	91509	3	30503	177866	119	1494.7	20.40792	0.000000
АСТ/КГ	186132	3	62043.9	414234	120	3451.9	17.97359	0.000000
ГГТ/ИГ	1406766	3	468922	4121905	115	35842.7	13.08279	0.000000
ГГТ/КГ	1400149	3	466716.4	9358177	119	78640.1	5.93484	0.000830
АЛФ/ИГ	3565980	3	1188660	27386501	115	238143.5	4.99136	0.002725
АЛФ/КГ	2608885	3	869628.4	22526920	113	199353.3	4.36225	0.006027
Албумин/ИГ	45	3	15	3869	110	35.2	0.42871	0.732829
Албумин/КГ	108	3	36.1	2347	113	20.8	1.73966	0.162909
Neutrophil/Lymphocyte Ratio/ИГ	52	3	17	1207	115	10.5	1.63904	0.184231
Neutrophil/Lymphocyte ratio/КГ	13	3	4.5	360	115	3.1	1.43115	0.237334
Уреа/ИГ	21	3	7	1027	119	8.6	0.82164	0.484406
Уреа/КГ	21	3	7.0	943	120	7.9	0.89044	0.448278
Гликоза/ИГ	2	3	1	1187	119	10.0	0.07443	0.973625
Гликоза/КГ	4	3	1.2	1260	120	10.5	0.11823	0.949248
Креатинин /ИГ	3544	3	1181	216231	119	1817.1	0.65005	0.584440
Креатинин/КГ	1991	3	663.8	146466	119	1230.8	0.53929	0.656288

ИГ- со третман со УДХК
КГ- без третман со УДХК

Табела 12 Споредба на вредностите на вкупен билирубин, директен билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, и АЛФ на денови на евалуација во двете групи

а. Вкупен билирубин

	ИГ/ третман со УДХК				КГ/ третман без УДХК			
ден	{1} - M=224.09	{2} - M=115.72	{3} - M=82.654	{4} - M=61.474	{1} - M=170.16	{2} - M=94.693	{3} - M=70.921	{4} - M=55.187
0 {1}		0.000313	0.000137	0.000136		0.006708	0.000285	0.000143
5 {2}	0.000313		0.554205	0.140602	0.006708		0.724424	0.310899
10 {3}	0.000137	0.554205		0.830223	0.000285	0.724424		0.900597
15 {4}	0.000136	0.140602	0.830223		0.000143	0.310899	0.900597	

б. директен билирубин

	ИГ/ третман со УДХК				КГ/ третман без УДХК			
ден	{1} - M=142.09	{2} - M=64.093	{3} - M=45.540	{4} - M=31.329	{1} - M=85.943	{2} - M=48.460	{3} - M=37.812	{4} - M=24.973
0 {1}		0.000402	0.000139	0.000137		0.030534	0.003376	0.000206
5 {2}	0.000402		0.732666	0.270314	0.030534		0.853609	0.279454
10 {3}	0.000139	0.732666		0.856656	0.003376	0.853609		0.768707
15 {4}	0.000137	0.270314	0.856656		0.000206	0.279454	0.768707	

в. АЛТ

	ИГ/ третман со УДХК				КГ/ третман без УДХК			
ден	{1} - M=142.09	{2} - M=64.093	{3} - M=45.540	{4} - M=31.329	{1} - M=233.31	{2} - M=107.79	{3} - M=80.055	{4} - M=70.385
0 {1}		0.000402	0.000139	0.000137		0.000148	0.000136	0.000136
5 {2}	0.000402		0.732666	0.270314	0.000148		0.699716	0.455932
10 {3}	0.000139	0.732666		0.856656	0.000136	0.699716		0.981562
15 {4}	0.000137	0.270314	0.856656		0.000136	0.455932	0.981562	

г. АСТ

	ИГ/ третман со УДХК				КГ/ третман без УДХК			
ден	{1} - M=115.95	{2} - M=65.303	{3} - M=53.005	{4} - M=46.965	{1} - M=154.45	{2} - M=79.453	{3} - M=62.713	{4} - M=58.366
0 {1}		0.000142	0.000136	0.000136		0.000144	0.000136	0.000136
5 {2}	0.000142		0.601528	0.254511	0.000144		0.676955	0.493851
10 {3}	0.000136	0.601528		0.927163	0.000136	0.676955		0.991443
15 {4}	0.000136	0.254511	0.927163		0.000136	0.493851	0.991443	

д. ГГТ

	ИГ/ третман со УДХК				КГ/ третман без УДХК			
ден	{1} - M=407.79	{2} - M=228.23	{3} - M=172.55	{4} - M=116.31	{1} - M=434.43	{2} - M=268.22	{3} - M=185.85	{4} - M=159.22
0 {1}		0.002616	0.000159	0.000137		0.100621	0.004206	0.001261
5 {2}	0.002616		0.666632	0.111181	0.100621		0.655456	0.422805
10 {3}	0.000159	0.666632		0.653249	0.004206	0.655456		0.982160
15 {4}	0.000137	0.111181	0.653249		0.001261	0.422805	0.982160	

f. АЛФ

ден	ИГ/ третман со УДХК				КГ/ третман без УДХК			
	{1} - M=905.63	{2} - M=582.91	{3} - M=491.96	{4} - M=461.60	{1} - M=787.61	{2} - M=570.81	{3} - M=453.41	{4} - M=387.07
0 {1}		0.062690	0.008845	0.003875		0.264647	0.028575	0.005484
5 {2}	0.062690		0.888289	0.766468	0.264647		0.739122	0.386325
10{3}	0.008845	0.888289		0.994999	0.028575	0.739122		0.939314
15 {4}	0.003875	0.766468	0.994999		0.005484	0.386325	0.939314	

Разликата на просечните вредности на *вкупниот билирубин* во ИГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Табела 11).

Според повеќекратна споредба на вредностите на *вкупен билирубин* во ИГ, постоеше целокупна сигнификантност, заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0,000313$, $p = 0,000137$, $p = 0,000136$) (Табела 12а).

Разликата на просечните вредности на *вкупниот билирубин* во КГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,000006$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *вкупен билирубин* во КГ, постоеше целокупна сигнификантност, заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0,006708$, $p = 0,000137$, $p = 0,000136$) (Табела 12а).

Разликата на просечните вредности на *директен билирубин* во ИГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Табела 11).

Според повеќекратна споредба на вредностите на *директен билирубин* во ИГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0,000402$, $p = 0,000139$, $p = 0,000137$) (Табела 12б).

Разликата на просечните вредности на *директен билирубин* во КГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,000121$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на

вредностите на *директен билирубин* во КГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0,030534$, $p = 0,003376$, $p = 0,000206$) (Табела 12б).

Разликата на просечните вредности на *АЛТ* во ИГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *АЛТ* во ИГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0.000402$, $p = 0.000139$, $p = 0.000137$) (Табела 12ц).

Разликата на просечните вредности на *АЛТ* во КГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *АЛТ* во КГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0.000148$, $p = 0.000136$, $p = 0.000136$) (Табела 12ц).

Разликата на просечните вредности на *АСТ* во КГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *АСТ* во КГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0.000144$, $p = 0.000136$, $p = 0.000136$) (Табела 12д).

Разликата на просечните вредности на *ГГТ* во ИГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *ГГТ* во ИГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0.002616$, $p = 0.000159$, $p = 0.000137$) (Табела 12е).

Разликата на просечните вредности на *ГГТ* во КГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.000830$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *ГГТ* во КГ,

постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0.004206$, $p = 0.001261$)(Табела 12е).

Разликата на просечните вредности на *АЛФ* во ИГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.002725$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *АЛФ* во ИГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0.008845$, $p = 0.003875$)(Табела 12ф).

Разликата на просечните вредности на *ГГТ* во КГ помеѓу денот 0 (пред постапката) и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.006027$) (Табела 11). Според повеќекратна споредба на вредностите на *ГГТ* во КГ, постоеше целокупна сигнификантност заради статистичката сигнификантност помеѓу денот 0 наспроти 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по завршувањето на постапката за $p < 0.05$ ($p = 0.028575$, $p = 0.005484$) (Табела 12ф).

Разликата на просечните вредности на *албуминот* во испитната група споредено со контролната група, при 4те мерења, не беше статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Табела 11).

Разликата на просечните вредности на *соодносот неутрофили/лимфоцити* во испитната група споредено со контролната група, при 4те мерења, не беше статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Табела 11).

Разликата на просечните вредности на *уреата* во испитната група споредено со контролната група, при 4те мерења, не беше статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Табела 11).

Разликата на просечните вредности на *гликозата* во испитната група споредено со контролната група, при 4те мерења, не беше статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Табела 11).

Разликата на просечните вредности на *креатининот* во испитната група споредено со контролната група, при 4те мерења, не беше статистички сигнификантна за $p > 0.05$ (Табела 11).

4.1 Ефектот на УДХК во однос на полот на пациентите

Табела 13 Просечни вредности на вкупен билирубин, директен билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, АЛФ, албумин, сооднос неутрофили/лимфоцити, уреа, гликоза и креатини во двете групи според полот

Дескриптивна статистика	Инклузионен услов: ИГ и жени			Инклузионен услов: ИГ и мажи		
	број	Просек	СД	број	Просек	СД
0 Вкупен билирубин	18	232.4	136.1989	13	212.6	101.7680
0 Директен билирубин	17	140.8	115.0363	11	144.1	87.5904
0 АЛТ	18	181.5	96.2841	13	164.5	137.3462
0 АСТ	18	116.3	59.7185	13	115.6	56.5571
0 ГГТ	17	405.5	305.5301	12	411.1	230.3115
0 Алкална фосфатаза	16	954.3	783.3237	12	840.8	720.3993
0 Албумин	16	38.9	5.6817	12	37.6	4.6634
0 Сооднос неутр/лимфоцит	18	4.6	5.0168	13	4.9	3.1355
0 Уреа	18	5.8	1.8886	13	6.7	2.4295
0 Гликоза	18	7.1	3.7219	13	6.7	2.4321
0 Креатинин	18	75.4	24.4113	13	95.6	37.5660
5 Вкупен билирубин	18	125.9	132.1262	12	100.4	59.1063
5 Директен билирубин	18	66.4	77.3468	12	60.6	44.8951
5 АЛТ	18	96.8	86.6616	12	71.6	23.9530
5 АСТ	18	67.6	30.4217	12	61.8	26.9144
5 ГГТ	18	226.7	190.1298	11	230.7	127.3293
5 Алкална фосфатаза	18	598.8	396.5682	12	559.0	366.8264
5 Албумин	17	38.9	5.6659	11	37.2	3.0400
5 Сооднос неутр/лимфоцит	17	3.0	1.6643	12	3.3	2.0418
5 Уреа	18	5.0	1.4906	12	6.2	2.2054
5 Гликоза	18	6.7	2.9815	12	6.4	2.8243
5 Креатинин	18	75.3	16.3607	12	94.3	27.0037
10 Вкупен билирубин	18	88.5	100.9452	13	74.5	62.9075
10 Директен билирубин	18	47.1	68.0755	13	43.3	48.0502
10 АЛТ	17	65.5	49.9740	13	72.5	44.0686
10 АСТ	18	50.8	32.0693	13	56.1	26.1654
10 ГГТ	18	181.1	215.2473	13	160.6	91.3053
10 Алкална фосфатаза	18	537.5	365.7302	12	423.6	262.8546

10 Албумин	17	37.99	7.4638	12	38.7	4.7670
10 Сооднос неутр/лимфоцит	16	3.5	2.6052	13	3.1	1.7637
10 Уреа	18	6.1	2.3644	13	6.0	2.4371
10 Гликоза	18	6.9	2.8089	13	6.4	3.0601
10 Креатинин	18	83.4	33.7826	13	87.4	19.3806
15 Вкупен билирубин	18	73.4	84.7629	13	44.99	30.7132
15 Директен билирубин	18	36.2	53.0063	13	24.6	23.2667
15 АЛТ	17	57.3	42.5480	13	55.0	42.2833
15 АСТ	18	48.9	32.4913	13	44.3	30.1137
15 ГГТ	18	125.3	140.5770	12	102.8	58.3204
15 Алкална фосфатаза	18	532.0	504.2265	13	364.1	215.6362
15 Албумин	17	36.0	8.0639	12	38.1	5.1712
15 Сооднос неутр/лимфоцит	17	3.7	4.8971	13	2.9	1.8651
15 Уреа	18	7.2	5.5498	13	5.8	2.6079
15 Гликоза	18	6.7	2.9117	13	6.8	4.5416
15 Креатинин	18	102.7	90.6851	13	87.2	20.9390
Дескриптивна статистика	Инклузионен услов: КГ и жени			Инклузионен услов: КГ и мажи		
Ден/Варијабли	број	Просек	СД	број	Просек	СД
0 Вкупен билирубин	13	134.5	61.3463	18	195.9	119.9449
0 Директен билирубин	13	80.0	45.9993	15	91.1	68.0251
0 АЛТ	13	284.4	163.4365	18	196.4	160.5884
0 АСТ	13	206.3	94.9691	18	117.0	65.9605
0 ГГТ	12	356.6	192.9441	18	486.3	506.6806
0 Алкална фосфатаза	11	537.0	325.8316	16	959.9	744.8642
0 Албумин	9	37.3	5.7717	16	39.97	3.8617
0 Сооднос неутр/лимфоцит	12	2.9	1.9154	18	3.8	1.6348
0 Уреа	13	4.8	1.3837	18	5.7	2.1328
0 Гликоза	13	5.3	1.3363	18	7.2	3.4863
0 Креатинин	13	76.8	18.9956	18	89.1	20.7416
5 Вкупен билирубин	13	48.8	44.8573	18	127.8	120.7916
5 Директен билирубин	13	24.2	28.8090	18	66.0	69.2558
5 АЛТ	13	92.2	68.4631	18	119.0	82.1341
5 АСТ	13	70.7	42.8581	18	85.8	51.2027
5 ГГТ	13	241.1	206.9137	18	287.8	273.7849
5 Алкална фосфатаза	12	426.9	255.5813	18	666.8	454.6958
5 Албумин	13	42.4	4.8262	18	41.2	3.9120
5 Сооднос неутр/лимфоцит	12	2.6	1.7205	17	2.9	1.4458

5 Уреа	13	4.6	1.6019	18	6.9	3.6702
5 Гликоза	13	5.6	1.0751	18	7.4	4.9215
5 Креатинин	13	75.4	24.0835	18	101.8	59.9296
10 Вкупен билирубин	13	31.6	23.1405	18	99.3	93.8333
10 Директен билирубин	12	14.4	21.2637	17	54.3	57.5535
10 АЛТ	13	70.8	39.5451	17	87.1	53.9491
10 АСТ	13	60.5	23.4506	18	64.3	38.0859
10 ГГТ	13	155.5	116.9086	18	207.7	206.3776
10 Алкална фосфатаза	12	343.4	256.4643	18	526.8	371.3360
10 Албумин	13	40.9	4.6627	17	41.3	4.3546
10 Сооднос неутр/лимфоцит	13	2.1	1.5682	16	2.9	1.4952
10 Уреа	13	5.3	2.7564	18	6.6	3.4921
10 Гликоза	13	5.4	0.8049	18	7.1	4.1815
10 Креатинин	12	83.9	19.9693	18	101.7	41.8367
15 Вкупен билирубин	13	23.6	15.9413	18	77.97	81.1549
15 Директен билирубин	13	9.4	10.8031	18	36.3	43.5617
15 АЛТ	13	72.1	88.2669	18	69.27	43.1720
15 АСТ	13	62.5	65.4095	18	55.3	34.7208
15 ГГТ	13	203.9	347.1237	18	126.96	123.5454
15 Алкална фосфатаза	13	358.3	410.7274	17	409.0	351.4869
15 Албумин	13	42.0	3.6773	18	40.5	5.5378
15 Сооднос неутр/лимфоцит	13	3.1	2.7311	18	2.9	1.6234
15 Уреа	13	6.2	3.0032	18	6.6	2.6155
15 Гликоза	13	5.4	1.0445	18	6.7	3.4609
15 Креатинин	13	87.5	32.4279	18	96.6	25.1857

Разликата меѓу просечните износи на сите вредности според полот (машки наспроти женски) не беше статистички сигнификантна за $p > 0.05$ во ИГ. Разликата меѓу просечните вредности на **вкупниот билирубин** во деновите 5, 10 и 15 по ендоскопски постапка според полот (женски наспроти машки) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,023710$; $p = 0,017224$; $p = 0,015439$) во КГ. Разликата меѓу просечните вредности на **директниот билирубин** во деновите 5, 10 и 15 по ендоскопски постапка според полот (женски наспроти машки) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,023710$; $p = 0,017224$; $p = 0,015439$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **соодносот Неутрофили/лимфоцити** на 10-от ден по процедурата, според полот (женски наспроти машки) беше статистички

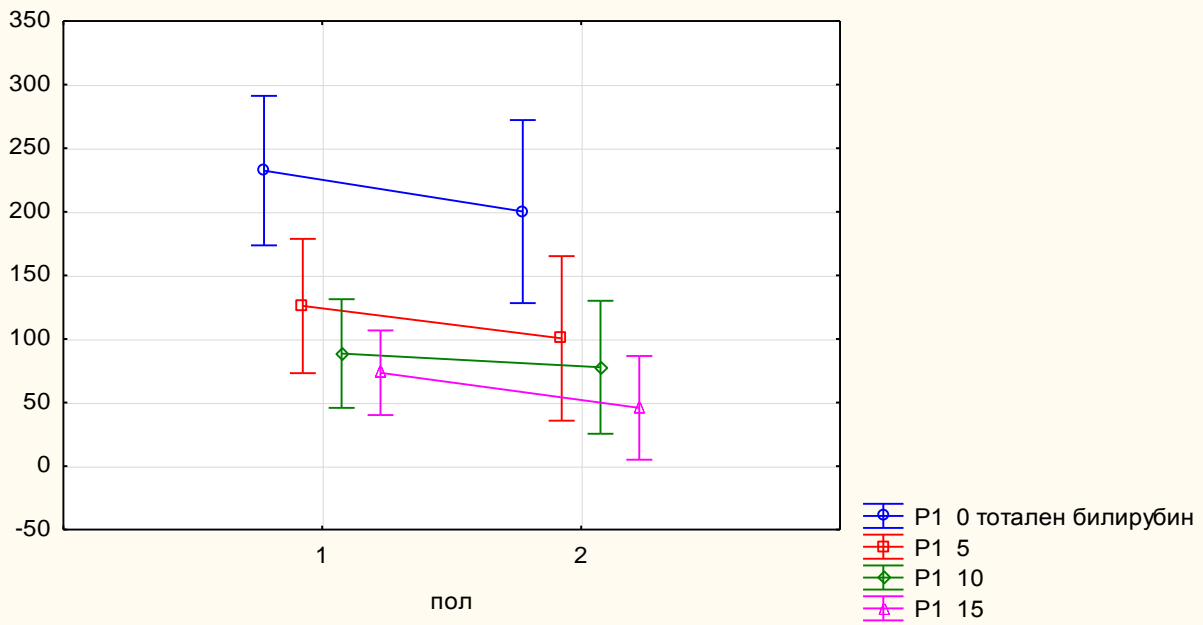
сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.048453$). Разликата меѓу просечните вредности на **АЛТ** на денот 0 по процедурата, според полот (женски наспроти машки) беше статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.048453$) во КГ. Разликата меѓу просечните вредности на **АСТ** на денот 0 по процедурата, според полот (женски наспроти машки) беше статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.006486$) во КГ. Полот немаше значително влијание врз вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и на 5-от, 10-от и 15-от ден по процедурата во ИГ. Полот имаше значително влијание врз вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и на 5-от, 10-от, и 15-от ден по процедурата во КГ ($p = 0,022365$) (Табела 14). Постоеше сигнификантна разлика меѓу вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката во двете групи, и во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 14 и Слика 14а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на **вкупен билирубин** во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ и КГ (табела 14).

Табела 14 Споредба на вредностите на **вкупен билирубин** меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
<i>Вкупен билирубин /0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	1605082	1	1605082	51.28556	0.000000
Пол	16621	1	16621	0.53108	0.472205
Грешка	876315	28	31297		
P1	412186	3	137395	50.86819	0.000000
P1*Пол	1850	3	617	0.22826	0.876480
Грешка	226884	84	2701		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	1032211	1	1032211	46.21913	0.000000
Пол	130044	1	130044	5.82295	0.022365
Грешка	647656	29	22333		
P1	234711	3	78237	36.71617	0.000000
P1*Пол	2478	3	826	0.38757	0.762228
Грешка	185384	87	2131		

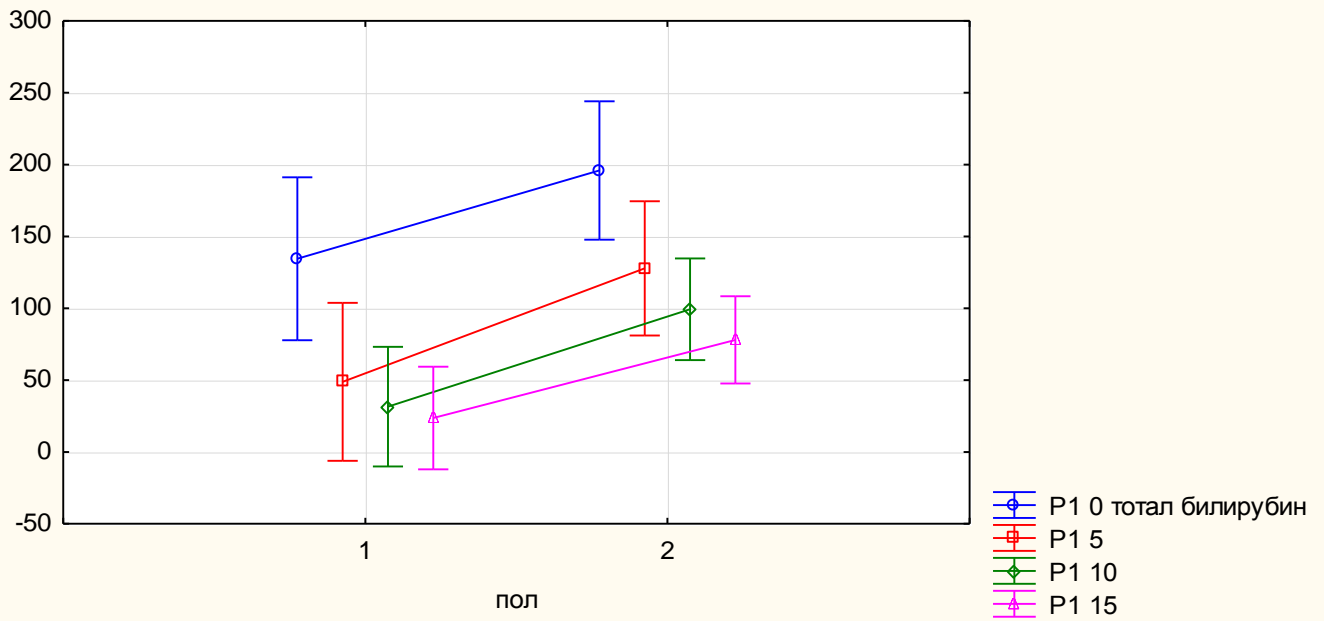
Графикон бр 14 Просечна вредност на тотален билирубин според полот

а. ИГ



*1 жени
2* мажи

б. КГ



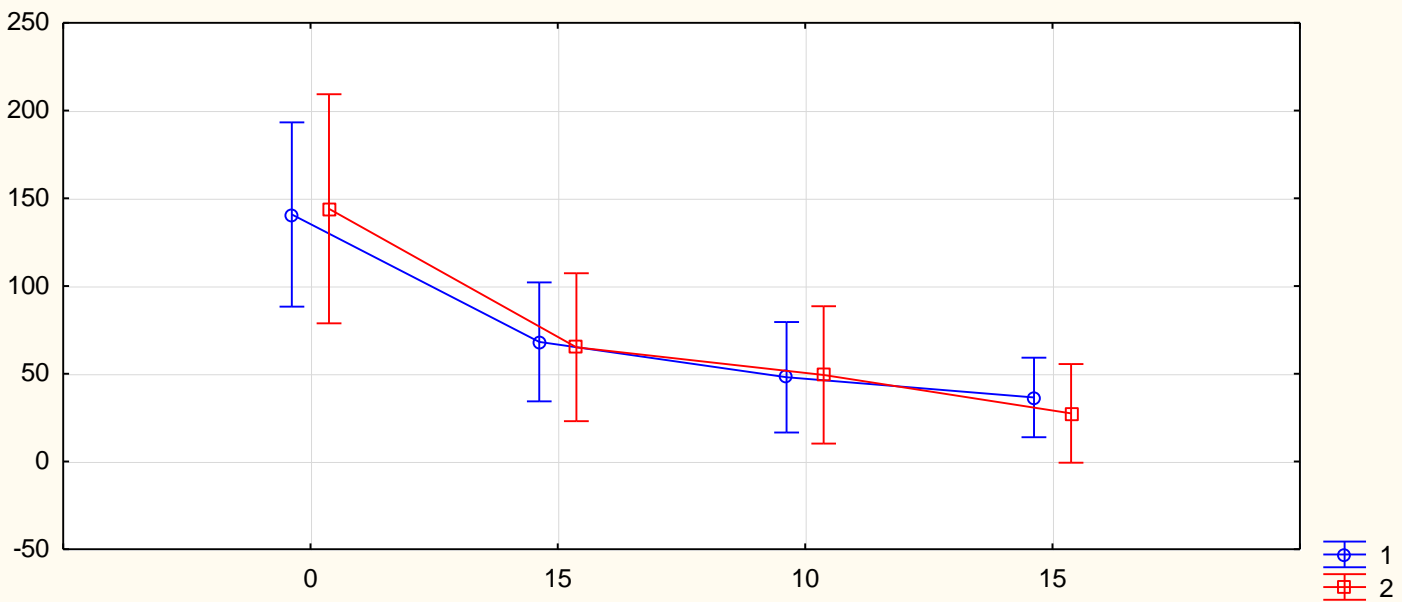
*1 жени
*2 мажи

Табела 15 Споредба на вредностите на директен билирубин меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance , Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК					
Директен билирубин /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	560927.5	1	560927.5	33.87891	0.000004
Пол	96.0	1	96.0	0.00580	0.939897
Грешка	430477.7	26	16556.8		
P1	190537.4	3	63512.5	36.58407	0.000000
P1*Пол	601.2	3	200.4	0.11543	0.950818
Грешка	135413.4	78	1736.1		
Repeated Measures Analysis of Variance, Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	214686.9	1	214686.9	43.07455	0.000001
Пол	23904.2	1	23904.2	4.79612	0.038479
Грешка	119617.9	24	4984.1		
P1	61477.3	3	20492.4	25.92799	0.000000
P1*Пол	1790.1	3	596.7	0.75499	0.523053
Грешка	56905.9	72	790.4		

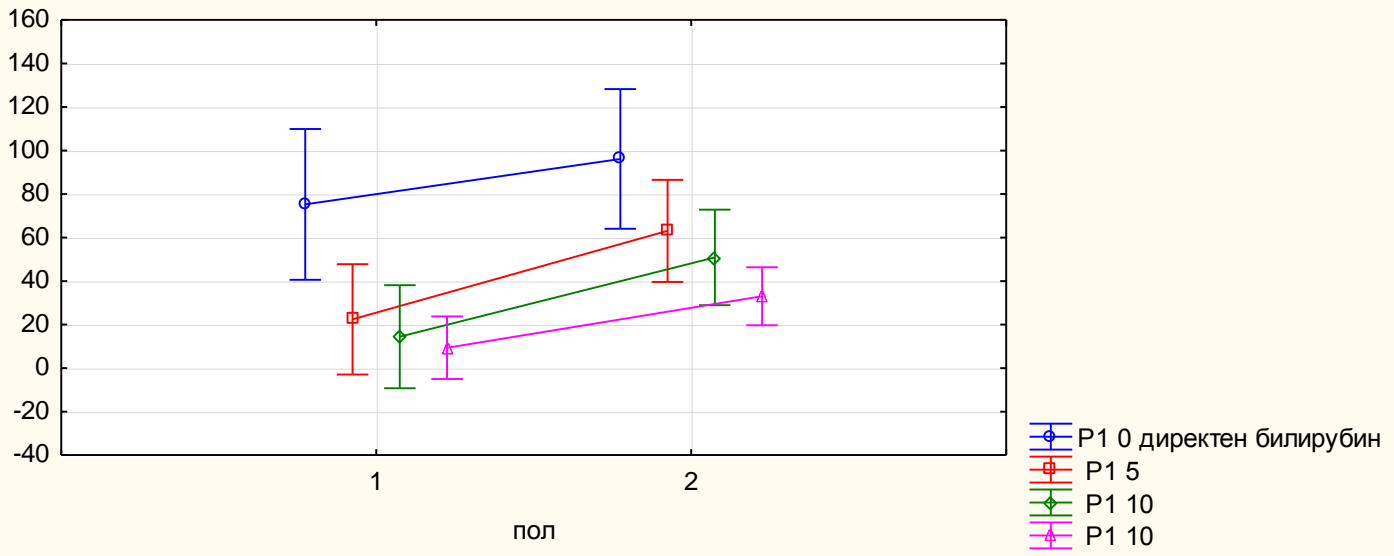
Графикон бр 15 Просечна вредност на директен билирубин според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

б. КГ



*1 жени

*2 мажи

Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на директен билирубин денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 по завршување на постапката во ИГ. Полот имаше значително влијание врз вредностите на директен билирубин во КГ ($p = 0,038479$) (Табела 15).

Постоше сигнификантна разлика помеѓу вредностите на директен билирубин на денот 0 споредено со деновите 5, 10 и 15 во двете групи, во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 15 и Слика 15а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу директен билирубин во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ и КГ (Табела 15).

Полот немаше сигнификантно влијание на вредностите на АЛТ на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во двете групи, во ИГ и КГ (Табела 16).

Постои значителна разлика помеѓу вредностите на АЛТ на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во двете групи, во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 16 и Слика 16а, б).

Имаше значајна интеракција помеѓу АЛТ на денот 0, а потоа и во деновите 5, 10 и 15 и полот во КГ ($p = 0,048163$) (Табела 16).

Се покажа сигнификантна разлика меѓу односите на АЛТ на денот 0 и женскиот пол, и АЛТ во деновите 5, 10 и 15 и женскиот пол во КГ; сигнификантна разлика помеѓу АЛТ на денот 0 и машкиот пол во КГ, сигнификантна разлика помеѓу АЛТ во деновите 5, 10 и 15

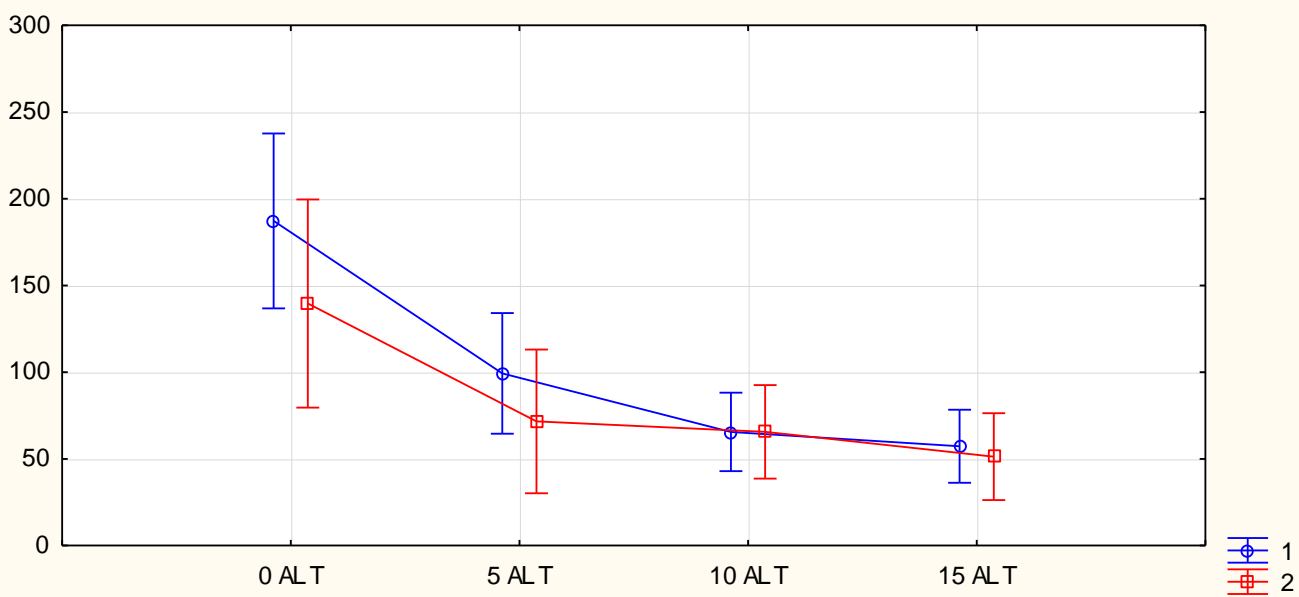
и женскиот пол во КГ; сигнификантна разлика помеѓу АЛТ на денот 0 и машкиот пол во КГ, и АЛТ во деновите 5, 10 и 15 и машкиот пол во КГ (Табела 17).

Табела 16 Споредба на вредностите на АЛТ меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance , <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
<i>АЛТ /0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	956310.2	1	956310.2	91.40539	0.000000
Пол	11619.3	1	11619.3	1.11059	0.301293
Грешка	282482.0	27	10462.3		
P1	204441.9	3	68147.3	23.90630	0.000000
P1*Пол	9998.2	3	3332.7	1.16914	0.326696
Грешка	230898.5	81	2850.6		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	1865329	1	1865329	98.03947	0.000000
Пол	1969	1	1969	0.10347	0.750098
Грешка	532737	28	19026		
P1	572049	3	190683	28.56173	0.000000
P1*Пол	54950	3	18317	2.74358	0.048163
Грешка	560798	84	6676		

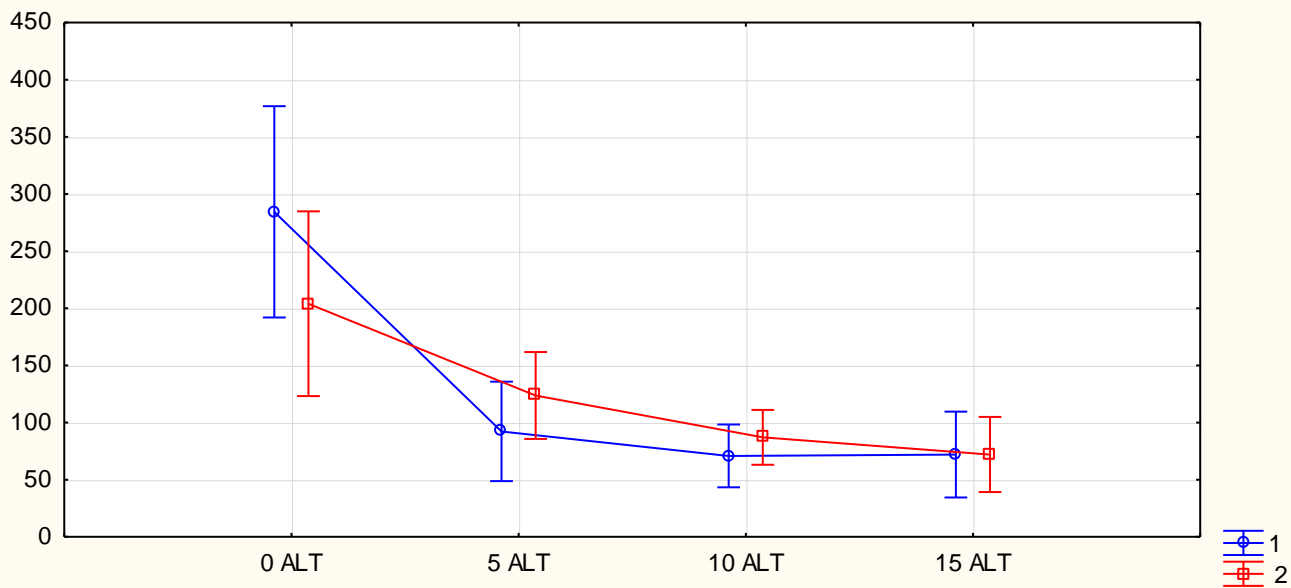
Графикон бр 16 Просечна вредност на *ALT* според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

б.КГ



*1 жени
*2 мажи

Табела 17 Споредба на вредностите на АЛТ во денови на евалуација според полот во контролната група (КГ)

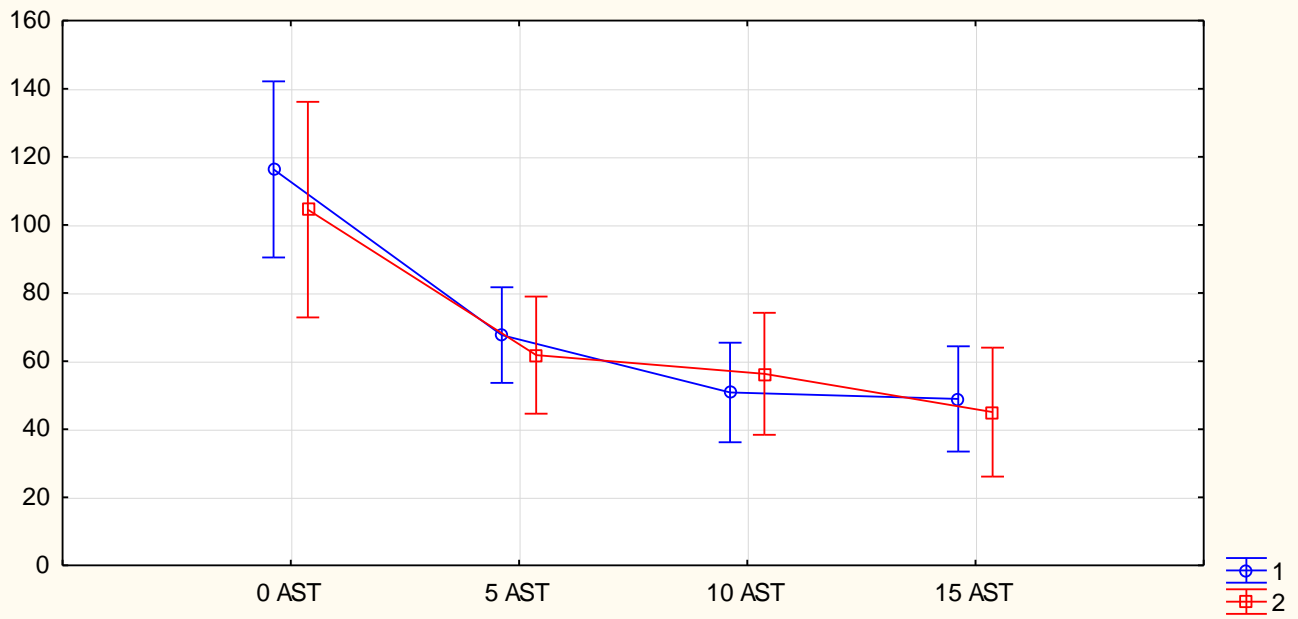
Tukey HSD test; <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>										
	Пол	R1	{1} - 284.41	{2} - 92.246	{3} - 70.832	{4} - 72.058	{5} - 203.96	{6} - 123.72	{7} - 87.109	{8} - 72.069
1	F	0 АЛТ		0.000120	0.000119	0.000119	0.356597	0.000843	0.000129	0.000120
2	F	5 АЛТ	0.000120		0.997650	0.998404	0.055387	0.988453	1.000000	0.999327
3	F	10 АЛТ	0.000119	0.997650		1.000000	0.010038	0.829781	0.999840	1.000000
4	F	15 АЛТ	0.000119	0.998404	1.000000		0.011168	0.846094	0.999906	1.000000
5	M	0 АЛТ	0.356597	0.055387	0.010038	0.011168		0.093627	0.001910	0.000355
6	M	5 АЛТ	0.000843	0.988453	0.829781	0.846094	0.093627		0.894090	0.593224
7	M	10 АЛТ	0.000129	1.000000	0.999840	0.999906	0.001910	0.894090		0.999464
8	M	15 АЛТ	0.000120	0.999327	1.000000	1.000000	0.000355	0.593224	0.999464	

Табела 18 Споредба на вредностите на АСТ меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance , <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
АСТ /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	547001.0	1	547001.0	191.5548	0.000000
Пол	465.3	1	465.3	0.1630	0.689520
Грешка	79956.4	28	2855.6		
P1	70749.7	3	23583.2	25.2552	0.000000
P1*Пол	1113.8	3	371.3	0.3976	0.755076
Грешка	78438.9	84	933.8		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	984995.2	1	984995.2	204.4447	0.000000
Пол	11341.3	1	11341.3	2.3540	0.135802
Грешка	139719.2	29	4817.9		
P1	211274.9	3	70425.0	28.8766	0.000000
P1*Пол	50995.7	3	16998.6	6.9700	0.000294
Грешка	212177.7	87	2438.8		

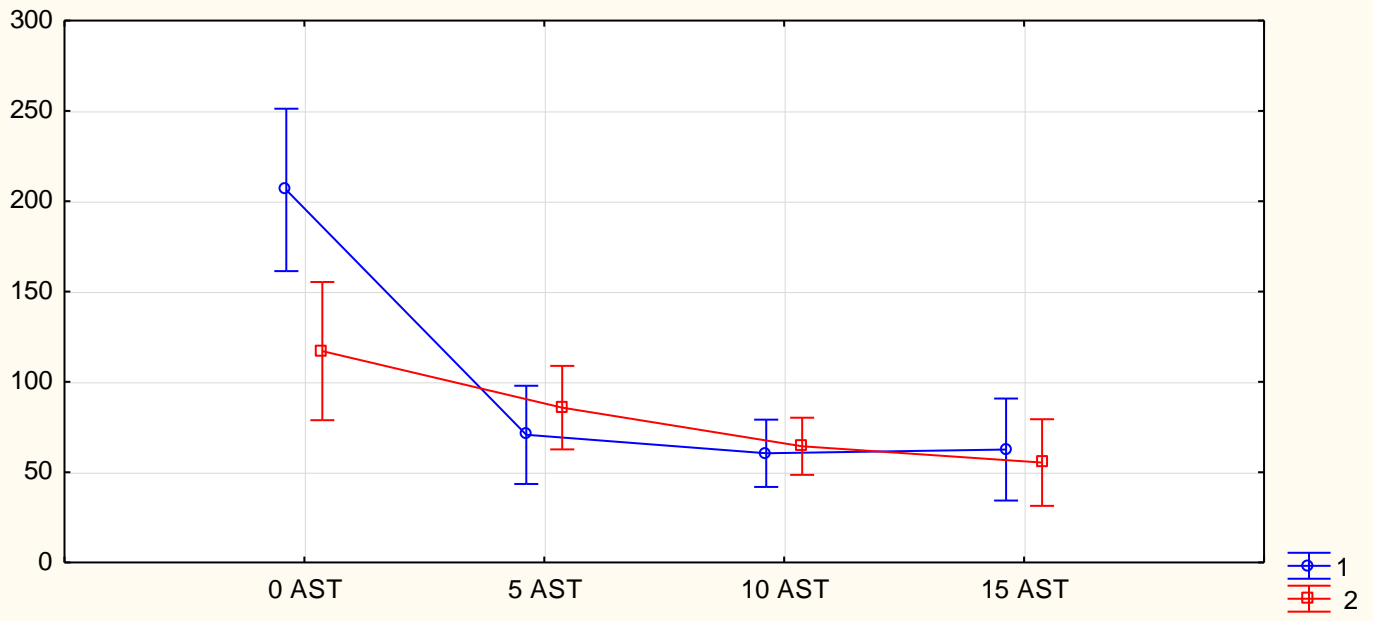
Графикон бр 18 Просечна вредност на *AST* според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

б.КГ



*1 жени
*2 мажи

Табела 19 Споредба на вредностите на АСТ во денови на евалуација според полот во контролната група (КГ)

Tukey HSD test; Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК										
	Пол	P1	{1} - 206.27	{2} - 70.691	{3} - 60.488	{4} - 62.549	{5} - 117.03	{6} - 85.781	{7} - 64.319	{8} - 55.346
1	Ж	0 AST		0.000118	0.000118	0.000118	0.000654	0.000119	0.000119	0.000119
2	Ж	5 AST	0.000118		0.999527	0.999895	0.297585	0.995079	0.999985	0.994545
3	Ж	10 AST	0.000118	0.999527		1.000000	0.101182	0.910728	1.000000	0.999996
4	Ж	15 AST	0.000118	0.999895	1.000000		0.129065	0.941601	1.000000	0.999964
5	М	0 AST	0.000654	0.297585	0.101182	0.129065		0.555945	0.038540	0.007514
6	М	5 AST	0.000119	0.995079	0.910728	0.941601	0.555945		0.895150	0.589128
7	М	10 AST	0.000119	0.999985	1.000000	1.000000	0.038540	0.895150		0.999408
8	М	15 AST	0.000119	0.994545	0.999996	0.999964	0.007514	0.589128	0.999408	

Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на АСТ на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во двете групи, во ИГ и КГ (Табела 18).

Постоеше сигнификантна разлика помеѓу нивот на АСТ на ден 0 и во деновите 5, 10 и 15 во двете групи, во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 18 и Слика 18а, б).

Не беше докажана сигнификантна интеракција помеѓу АСТ во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ, но се докажа сигнификантна интеракцијата помеѓу АСТ во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во КГ ($p = 0.000294$) (Табела 18).

Постоеше сигнификантна разлика меѓу интеракциите на АСТ на денот 0 и женскиот пол и АСТ во деновите 5,10 и 15 и женскиот пол во КГ; значајна разлика помеѓу АСТ на денот 0 и женскиот пол во КГ и АСТ во деновите 5,10 и 15 и машкиот пол во КГ; значајна разлика помеѓу АСТ на денот 0 и машкиот пол во КГ и АСТ во деновите 10 и 15 и машкиот пол во КГ (Табела 19).

Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на ГГТ на денот 0, и на 5-от, 10-от и 15-от ден во двете групи, во ИГ и КГ (Табела 20).

Постоеше сигнификантна разлика меѓу ГГТ на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во двете групи, ИГ и КГ ($p = 0.000000$ и $p = 0,000002$) (Табела 20 и Слика 20а, б).

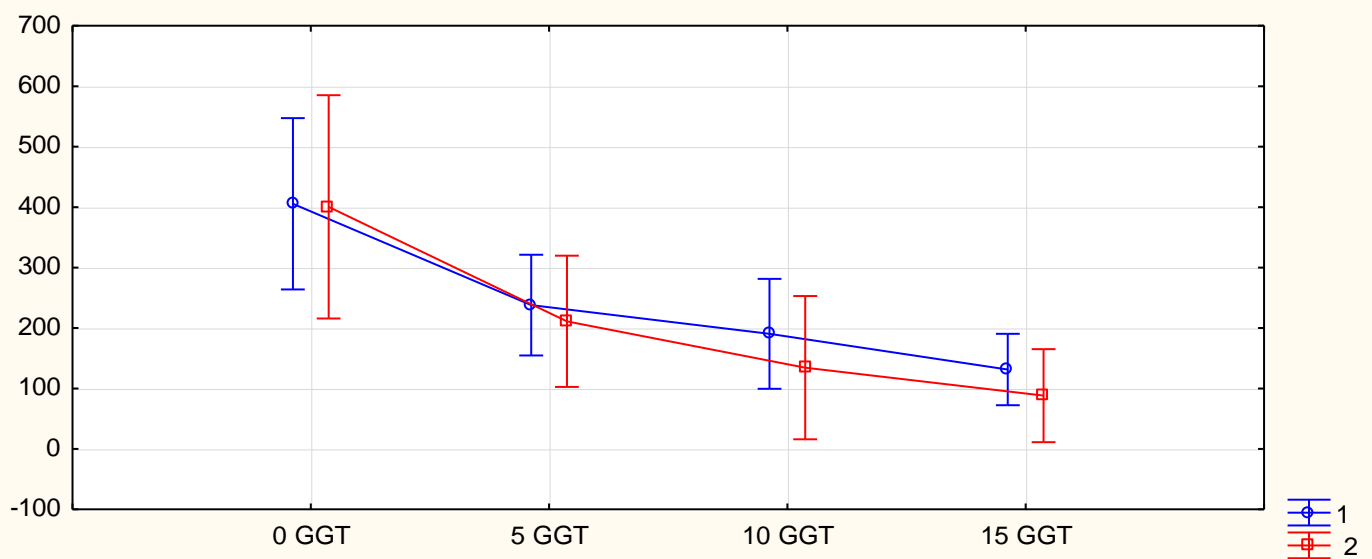
Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу ГГТ во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ и КГ (Табела 20).

Табела 20 Споредба на вредностите на ГГТ меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance , Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
<i>ГГТ</i> /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	5094686	1	5094686	49.89794	0.000000
Пол	27163	1	27163	0.26604	0.610534
Грешка	2552553	25	102102		
P1	1230924	3	410308	23.10641	0.000000
P1*Пол	9137	3	3046	0.17151	0.915322
Грешка	1331799	75	17757		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	7105341	1	7105341	35.20726	0.000002
Пол	95878	1	95878	0.47508	0.496333
Грешка	5650810	28	201815		
P1	1252268	3	417423	11.62329	0.000002
P1*Пол	169517	3	56506	1.57342	0.201877
Грешка	3016660	84	35913		

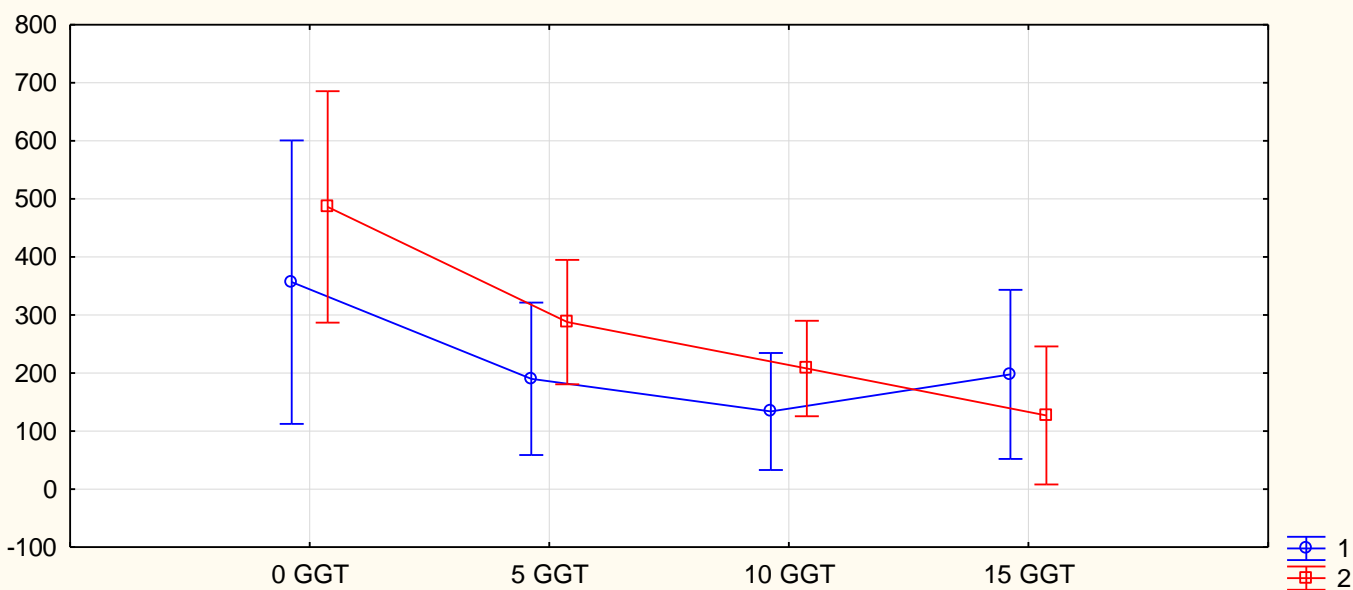
Графикон бр 20 Просечна вредност на **GGT** според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

б.КГ



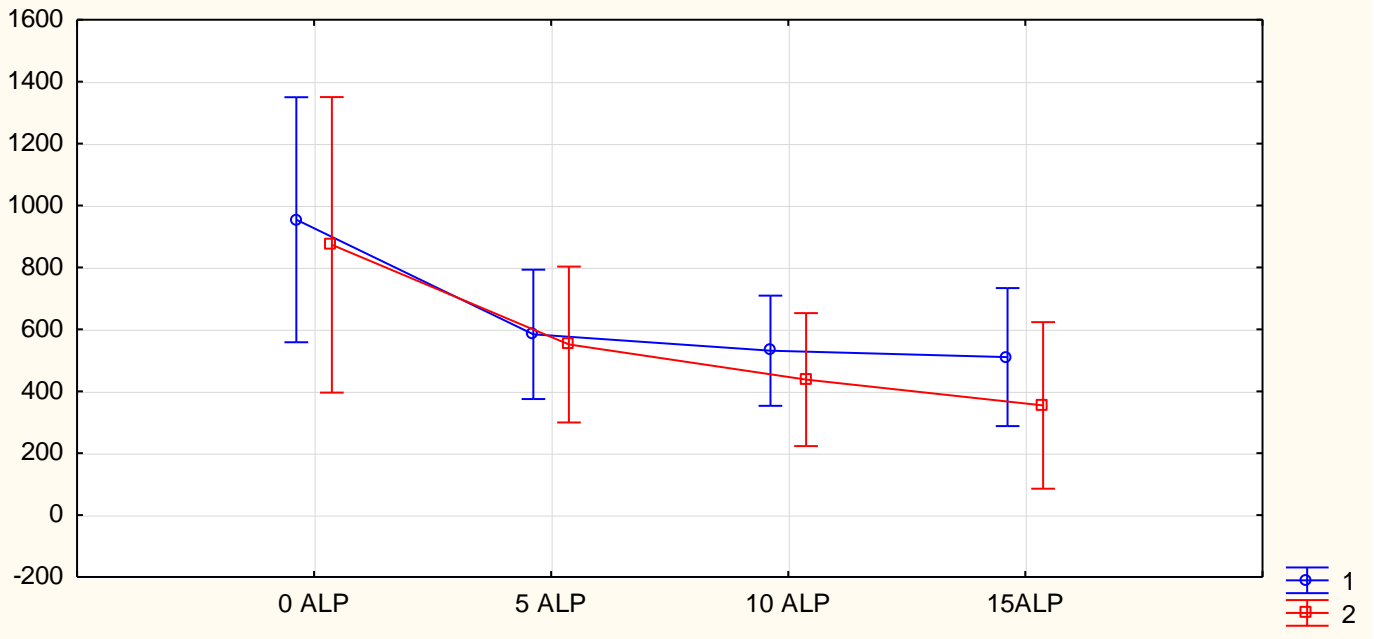
*1 жени
*2 мажи

Табела 21 Споредба на вредностите на АЛФ меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
АЛФ /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	37501249	1	37501249	54.36006	0.000000
Пол	215376	1	215376	0.31220	0.581305
Грешка	17246692	25	689868		
P1	3673662	3	1224554	9.85567	0.000015
P1*Пол	50271	3	16757	0.13487	0.938961
Грешка	9318649	75	124249		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	28378842	1	28378842	40.82005	0.000002
Пол	1122487	1	1122487	1.61458	0.217122
Грешка	15294801	22	695218		
P1	1742380	3	580793	9.27360	0.000034
P1*Пол	648793	3	216264	3.45312	0.021354
Грешка	4133491	66	62629		

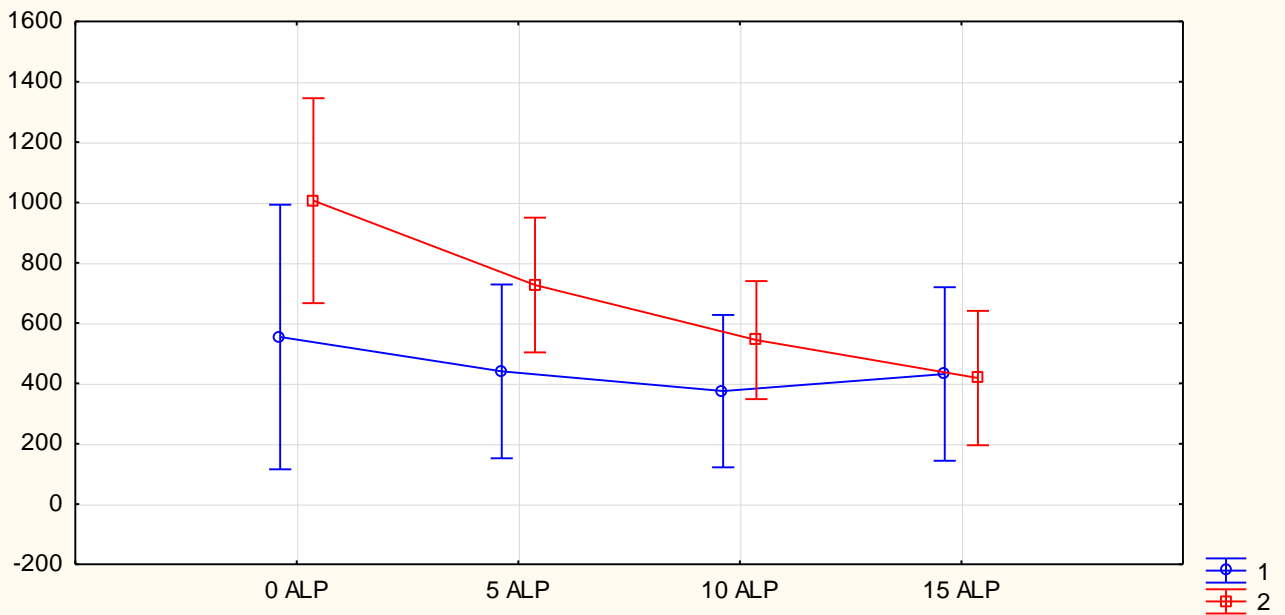
Графикон бр 21 Просечна вредност на АЛФ (ALP) според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

б.КГ



*1 жени
*2 мажи

Табела 22 Споредба на вредностите на АЛФ во денови на евалуација според полот во контролната група (КГ)

Tukey HSD test; <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>										
	Пол	P1	{1} - 553.81	{2} - 440.00	{3} - 374.40	{4} - 431.21	{5} - 1005.7	{6} - 726.13	{7} - 543.51	{8} - 417.47
1	Ж	0 Алкална фосфатаза		0.977860	0.793580	0.966530	0.332199	0.986968	1.000000	0.996849
2	Ж	5 Алкална фосфатаза	0.977860		0.999290	1.000000	0.114021	0.830329	0.999479	1.000000
3	Ж	10 Алкална фосфатаза	0.793580	0.999290		0.999729	0.054510	0.639951	0.988331	0.999999
4	Ж	15 Алкална фосфатаза	0.966530	1.000000	0.999729		0.103755	0.808106	0.999115	1.000000
5	М	0 Алкална фосфатаза	0.332199	0.114021	0.054510	0.103755		0.060009	0.000208	0.000127
6	М	5 Алкална фосфатаза	0.986968	0.830329	0.639951	0.808106	0.060009		0.490848	0.025609
7	М	10 Алкална фосфатаза	1.000000	0.999479	0.988331	0.999115	0.000208	0.490848		0.863395
8	М	15 Алкална фосфатаза	0.996849	1.000000	0.999999	1.000000	0.000127	0.025609	0.863395	

Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на АЛФ на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 21).

Демонстрирана е сигнификантна разлика меѓу АЛФ на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0,000015$, $p = 0,000034$) (Табела 21 и Слика 21a, b).

Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу АЛФ во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ, но постоеше сигнификантна интеракција помеѓу АЛФ во деновите 5, 10 и 15 и полот во КГ ($p = 0,021354$) (Табела 21).

Се покажа сигнификантна разлика меѓу АЛФ на денот 0 во споредба со АЛФ во деновите 10 и 15 години и машкиот пол во КГ; сигнификантна разлика помеѓу вредностите на АЛФ на денот 5 во споредба со АЛФ на денот 15 и машкиот пол во КГ (Табела 22).

Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на албуминот на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 23).

Не постоеше сигнификантна разлика меѓу албуминот измерен на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но се покажа сигнификантна разлика меѓу албуминот измерен на денот 0 и во деновите 5, 10, и 15 во КГ ($p = 0,008075$) (Табела 23 и Слика 23a, b).

Не се докажа сигнификантна интеракцијата помеѓу вредностите на **албумин** во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ, но се докажа сигнификантна интеракцијата помеѓу вредностите на албумин во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во КГ (стр = 0.019355) (Табела 23).

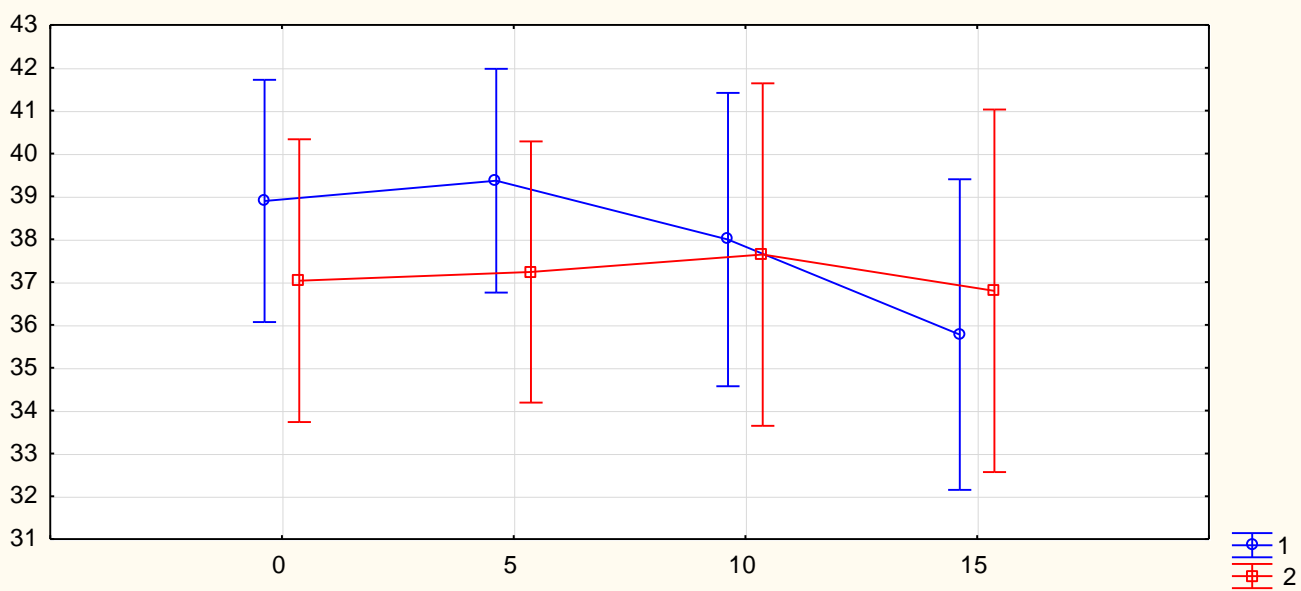
Забележана е сигнификантна интеракција меѓу **албуминот** на денот 0 во споредба со албуминот на 15-от ден и женскиот пол во КГ (Табела 24).

Табела 23 Споредба на вредностите на **албумин** меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance, n <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
<i>албумин</i> /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	143484.1	1	143484.1	1494.775	0.000000
Пол	17.5	1	17.5	0.182	0.673239
Грешка	2303.8	24	96.0		
P1	60.9	3	20.3	1.397	0.250733
P1*Пол	40.7	3	13.6	0.934	0.428999
Грешка	1046.9	72	14.5		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	151875.6	1	151875.6	2644.614	0.000000
Пол	3.8	1	3.8	0.066	0.800110
Грешка	1320.8	23	57.4		
P1	115.2	3	38.4	4.260	0.008075
P1*Пол	95.3	3	31.8	3.525	0.019355
Грешка	621.8	69	9.0		

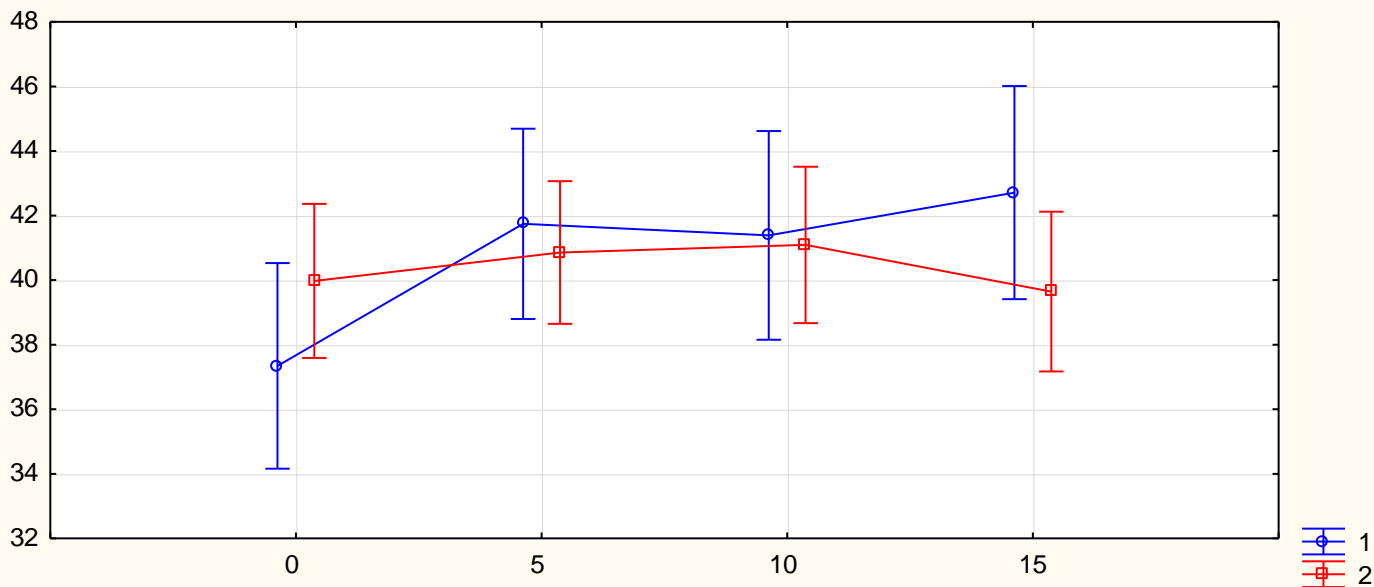
Графикон бр 23 Просечна вредност на *албумин* според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

б.КГ



*1 жени
*2 мажи

Табела 24 Споредба на вредностите на албумин во денови на евалуација според полот во контролната група (КГ)

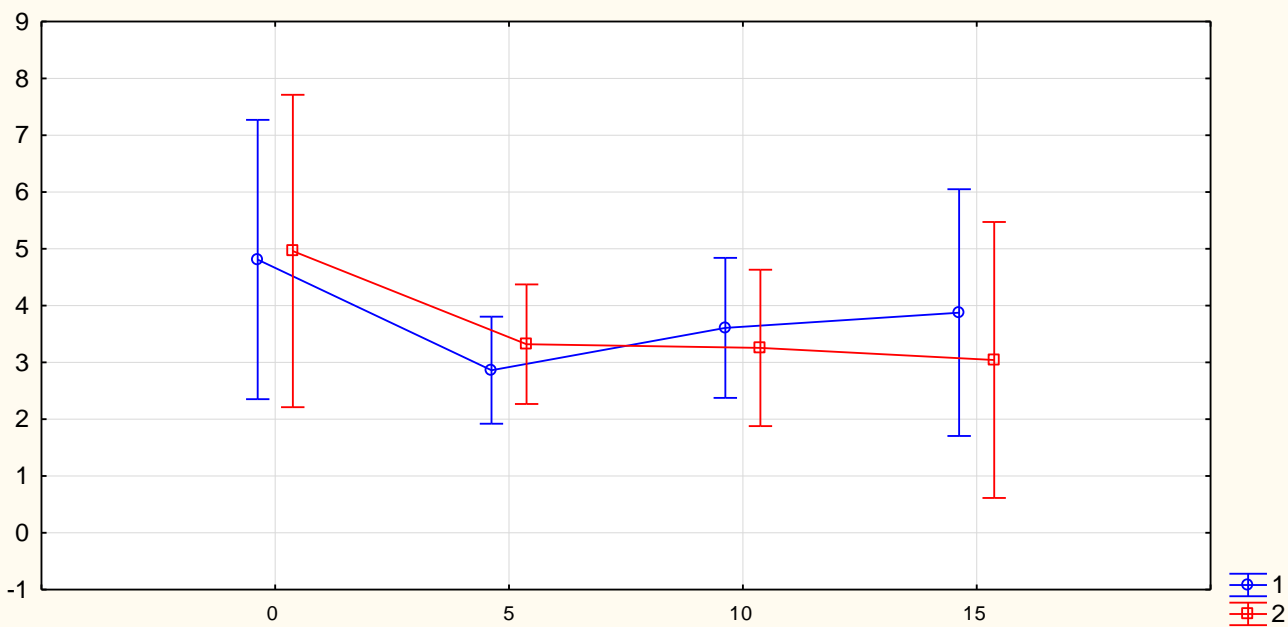
Tukey HSD test; Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК										
	Пол	P1	{1} - 37.344	{2} - 41.744	{3} - 41.389	{4} - 42.711	{5} - 39.976	{6} - 40.857	{7} - 41.093	{8} - 39.646
1	F	0 Албумин		0.052284	0.097734	0.007333	0.864012	0.600786	0.520400	0.927344
2	F	5 Албумин	0.052284		0.999997	0.997252	0.982213	0.999777	0.999972	0.954478
3	F	10 Албумин	0.097734	0.999997		0.981596	0.995335	0.999993	1.000000	0.983603
4	F	15 Албумин	0.007333	0.997252	0.981596		0.839447	0.976739	0.989357	0.747261
5	M	0 Албумин	0.864012	0.982213	0.995335	0.839447		0.990818	0.964390	0.999986
6	M	5 Албумин	0.600786	0.999777	0.999993	0.976739	0.990818		0.999999	0.945174
7	M	10 Албумин	0.520400	0.999972	1.000000	0.989357	0.964390	0.999999		0.870474
8	M	15 Албумин	0.927344	0.954478	0.983603	0.747261	0.999986	0.945174	0.870474	

Табела 25 Споредба на вредностите на соодносот неутрофили/лимфоцити меѓу жени и мажи во двете групи

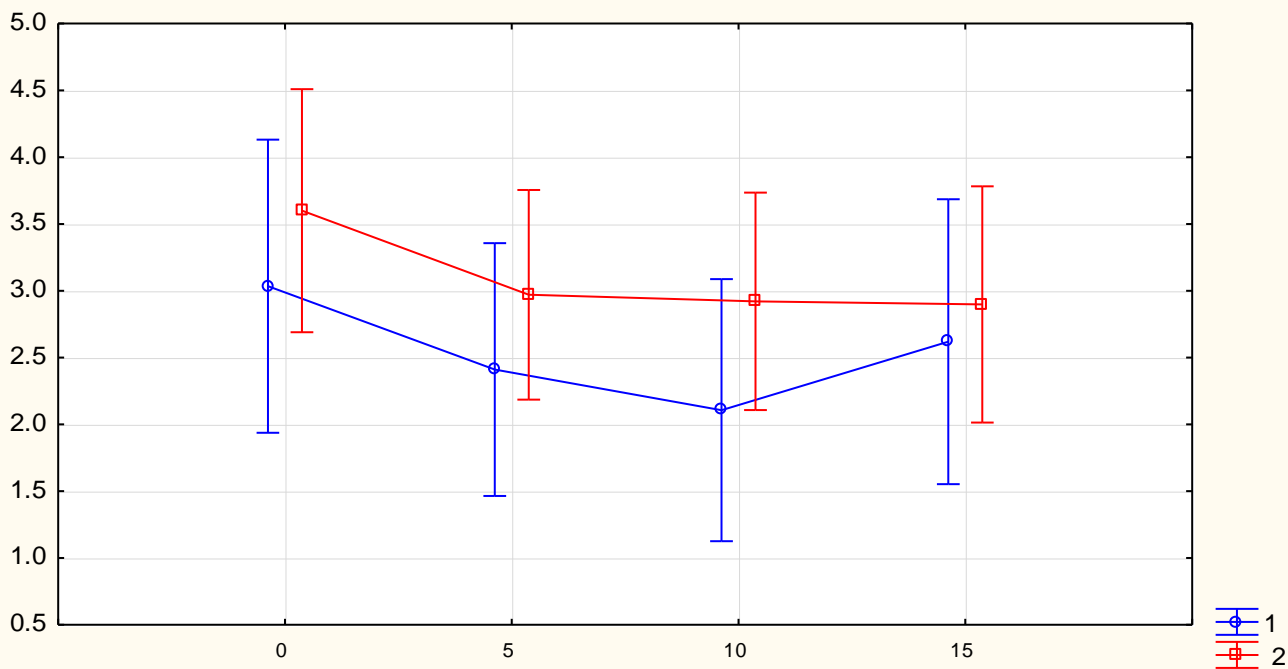
Repeated Measures Analysis of Variance , Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК					
Соодносо неутрофили/лимфоцити /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцент	1473.749	1	1473.749	68.09341	0.000000
Пол	0.560	1	0.560	0.02588	0.873498
Грешка	541.076	25	21.643		
P1	50.806	3	16.935	2.03882	0.115641
P1*Пол	6.454	3	2.151	0.25901	0.854685
Грешка	622.978	75	8.306		
Repeated Measures Analysis of Variance, Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцент	829.3808	1	829.3808	104.4345	0.000000
Пол	8.0159	1	8.0159	1.0093	0.324685
Грешка	198.5408	25	7.9416		
P1	9.4199	3	3.1400	3.1977	0.028162
P1*Пол	0.9374	3	0.3125	0.3182	0.812159
Грешка	73.6464	75	0.9820		

Графикон бр 25 Просечна вредност на *неутрофил/лимфоцити* според полот

а.ИГ



б.КГ



*1 жени
*2 мажи

Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на **соодносот неутрофили/лимфоцити** на ден 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 25). Сигнификантна разлика не беше констатирана помеѓу **соодносот неутрофили/лимфоцити** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ, но сигнификантна разлика е констатирана помеѓу **соодносот неутрофили/лимфоцити** на денот 0 и во деновите 5, 10, и 15 во КГ ($p = 0,028162$) (Табела 25 и Слика 25а, б). Постоеше значајна интеракција помеѓу **соодносот неутрофили/лимфоцити** во деновите 0, 5,10 и 15 и полот во ИГ и КГ (Табела 25).

Полот немаше значително влијание врз вредностите на **уреа** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 26).

Постоеше значителна разлика помеѓу вредностите на **уреа** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 26 и Слика 26а, б).

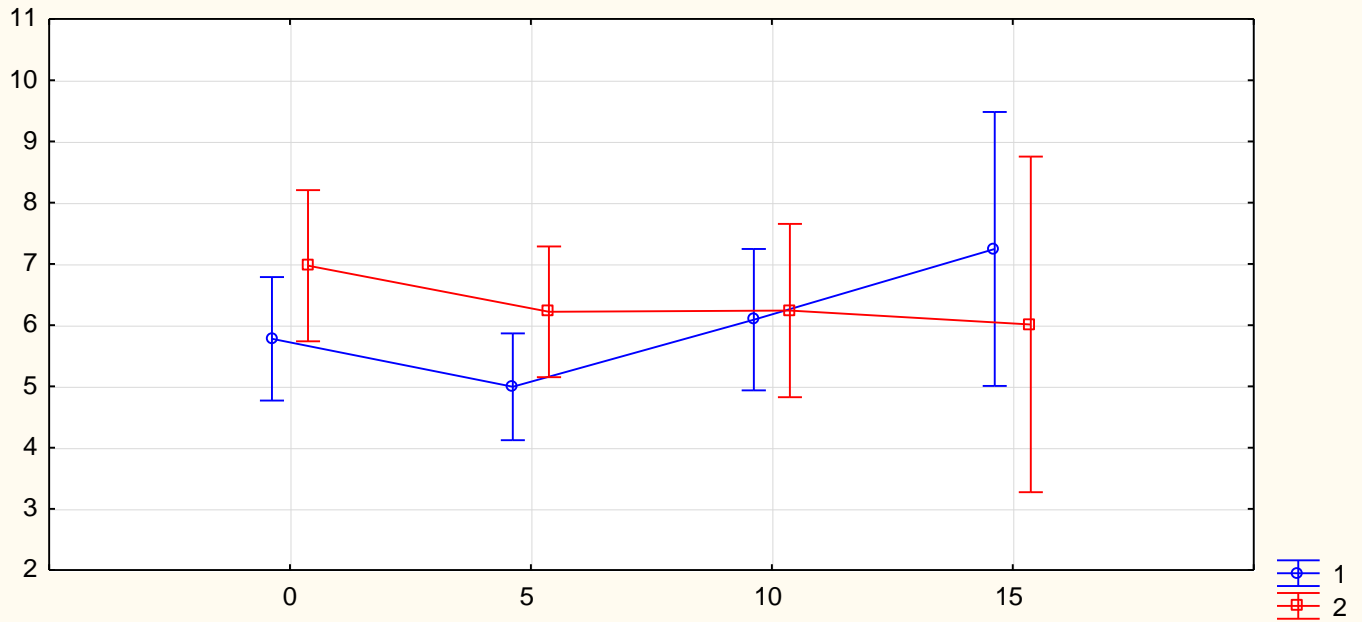
Не се покажа значителна интеракцијата помеѓу вредностите на **уреа** во деновите 0, 5,10 и 15 и полот во ИГ и КГ (Табела 26).

Табела 26 Споредба на вредностите на **уреа** меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance , <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
<i>Уреа</i> /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	4418.919	1	4418.919	249.0273	0.000000
Пол	3.204	1	3.204	0.1806	0.674139
Грешка	496.852	28	17.745		
P1	16.335	3	5.445	0.9575	0.416769
P1*Пол	28.929	3	9.643	1.6958	0.174134
Грешка	477.671	84	5.687		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	4128.697	1	4128.697	193.6467	0.000000
Пол	45.123	1	45.123	2.1164	0.156470
Грешка	618.302	29	21.321		
P1	21.724	3	7.241	2.3790	0.075207
P1*Пол	14.460	3	4.820	1.5835	0.199148
Грешка	264.811	87	3.044		

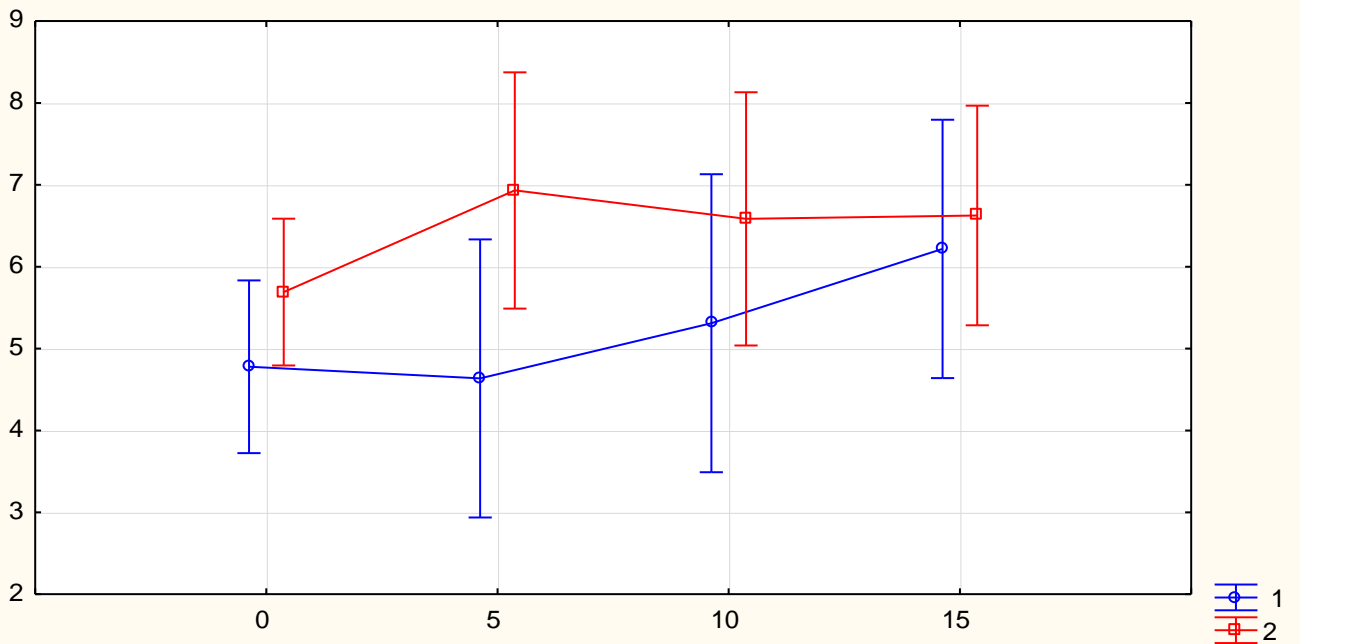
Графикон бр 26 Просечна вредност на *уреа* според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

б.КГ



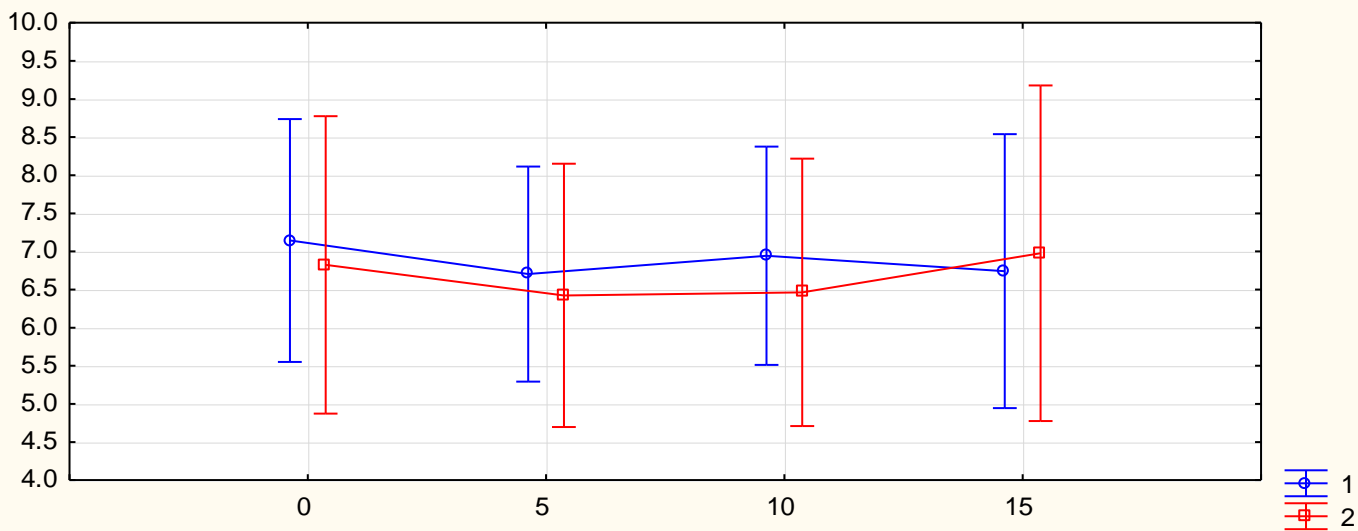
*1 жени
*2 мажи

Табела 27 Споредба на вредностите на **гликоза** меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance , <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
<i>Гликоза /0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	5291.980	1	5291.980	174.2750	0.000000
Пол	1.285	1	1.285	0.0423	0.838489
Грешка	850.239	28	30.366		
P1	2.897	3	0.966	0.2474	0.862945
P1*Пол	2.081	3	0.694	0.1777	0.911238
Грешка	327.852	84	3.903		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	4736.406	1	4736.406	125.7798	0.000000
Пол	83.789	1	83.789	2.2251	0.146582
Грешка	1092.033	29	37.656		
P1	3.213	3	1.071	1.1175	0.346491
P1*Пол	1.091	3	0.364	0.3794	0.768095
Грешка	83.375	87	0.958		

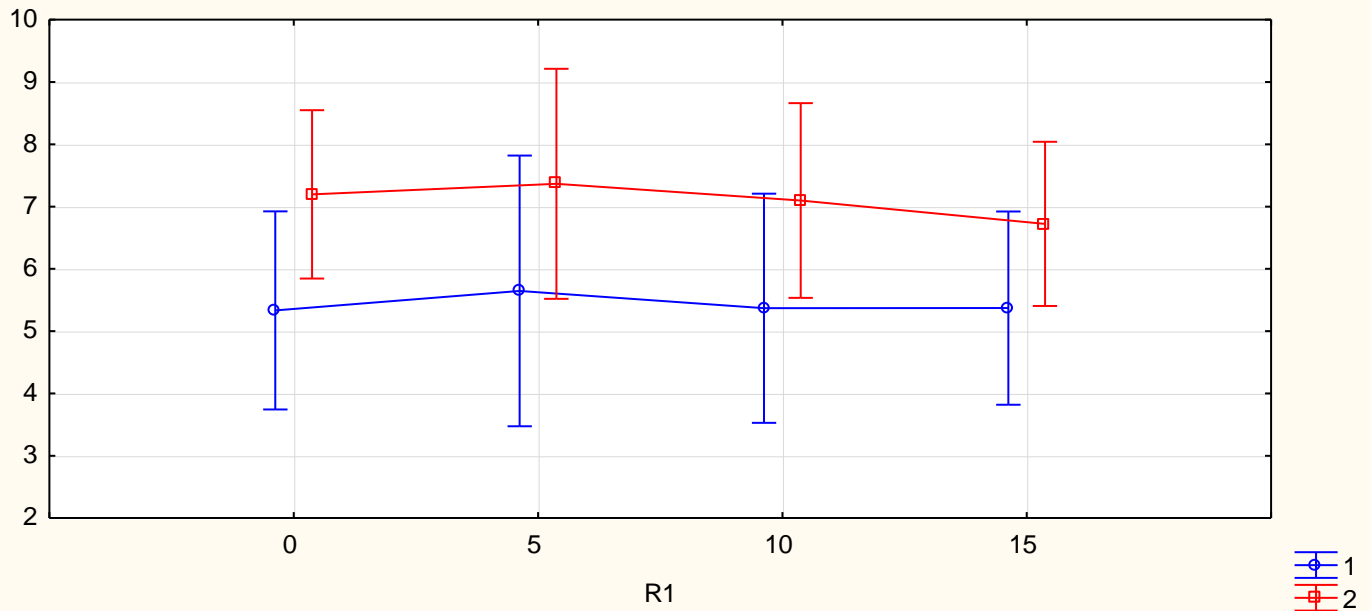
Графикон бр 27 Просечна вредност на **гликоза** според полот

а.ИГ



*1 жени
*2 мажи

Б.КГ



*1 жени
*2 мажи

Полот немаше значително влијание врз вредностите на **гликоза** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 27).

Постои значителна разлика помеѓу вредностите на **гликоза** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 27 и Слика 27а, б).

Не постоеа значителни интеракции помеѓу вредностите на **гликоза** во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ и КГ (Табела 27).

Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на **креатинин** на ден 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 28).

Постоеше сигнификантна разлика помеѓу вредностите на **креатинин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 28 и Слика 28а, б).

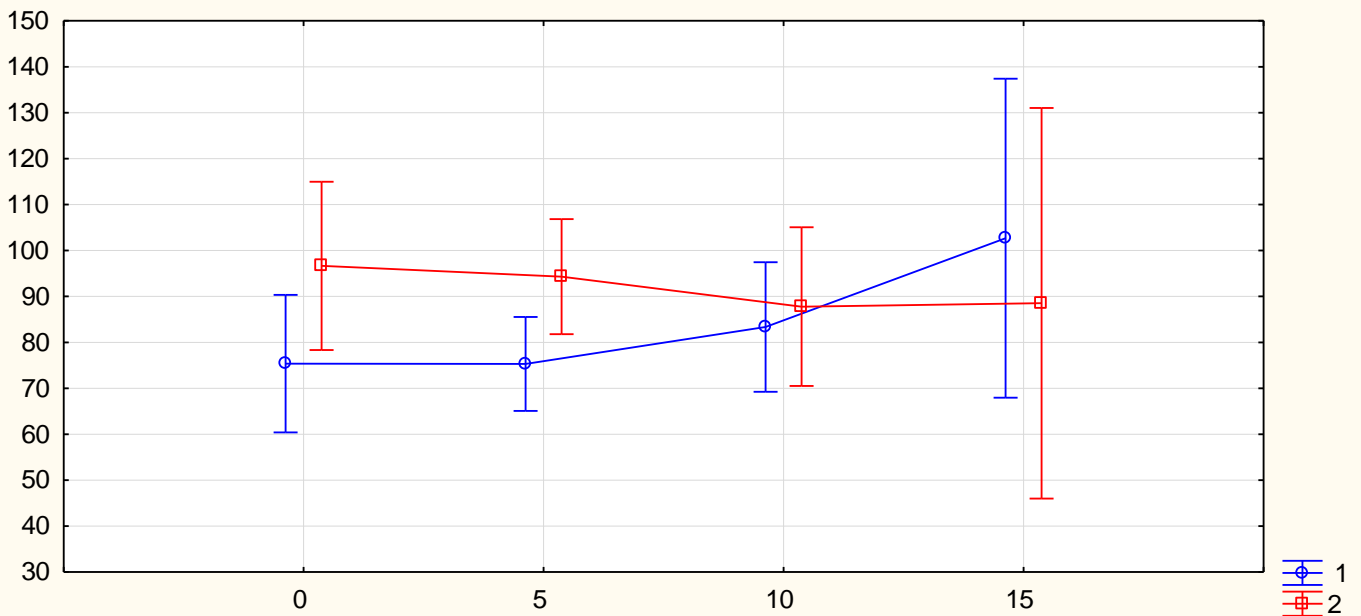
Не се покажа значителна интеракцијата помеѓу вредностите на **креатинин** во деновите 0, 5, 10 и 15 и полот во ИГ и КГ (Табела 28).

Табела 28 Споредба на вредностите на **креатинин** меѓу жени и мажи во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance , <i>Инклузионен услов: ИГ/третман со УДХК</i>					
<i>Креатинин</i> /0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	892073.6	1	892073.6	220.9981	0.000000
Пол	1681.5	1	1681.5	0.4166	0.523913
Грешка	113023.9	28	4036.6		
P1	2241.2	3	747.1	0.6597	0.579159
P1*Пол	5763.0	3	1921.0	1.6962	0.174032
Грешка	95129.5	84	1132.5		
Repeated Measures Analysis of Variance, <i>Инклузионен услов: КГ/третман без УДХК</i>					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	882946.7	1	882946.7	253.3934	0.000000
Пол	10908.8	1	10908.8	3.1307	0.087724
Грешка	97565.7	28	3484.5		
P1	2089.0	3	696.3	1.8652	0.141719
P1*Пол	1166.1	3	388.7	1.0412	0.378698
Грешка	31360.0	84	373.3		

Графикон бр 28 Просечна вредност на **креатинин** според полот

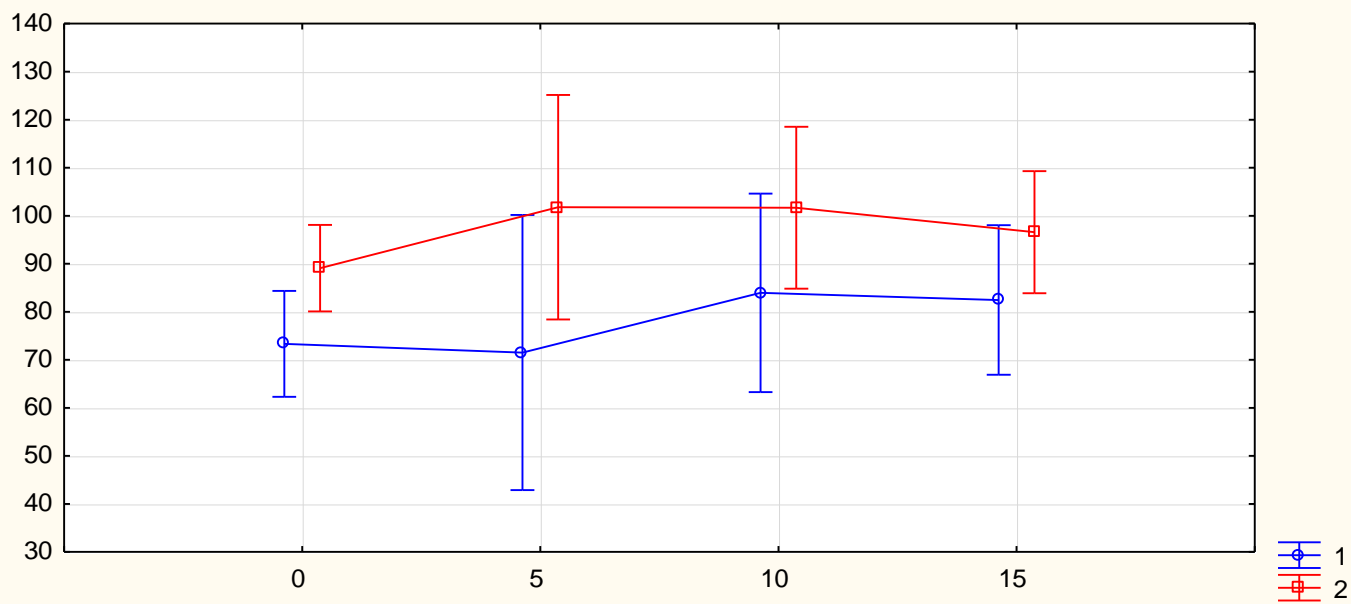
а.ИГ



*1 жени

*2 мажи

Б.КГ



*1 жени
*2 мажи

4.2 Ефектот на УДХК во однос на етиологијата на опструктивната жолтица

Табела 29 Просечни вредности на елевирани функционални параметри на црниот дроб во двете групи според етиологијата

Дескриптивна статистика	Инклузионен услов ИГ и холедохолитијаза			Инклузионен услов: ИГ и малигна стеноза		
	број	Просек	СД	број	Просек	СД
0 Вкупен билирубин	13	175.7	104.1128	18	259.0	123.6710
0 директен билирубин	12	94.0	69.5197	16	178.2	111.5961
0 АЛТ	13	173.1	130.4255	18	175.2	103.4643
0 АСТ	13	104.7	70.2321	18	124.1	46.6573
0 ГГТ	13	362.9	226.6143	16	444.3	306.9768
0 Алкална фосфатаза	13	607.7	345.1299	15	1163.8	903.0860
0 Албумин	12	39.7	3.9923	16	37.4	5.8990
0 Сооднос неутроф/лимфоцит	13	4.1	2.4909	18	5.2	5.2226
0 Уреа	13	6.4	2.8351	18	5.98	1.5380
0 Гликоза	13	7.7	3.5409	18	6.5	2.9373
0 Креатинин	13	79.7	26.6320	18	86.8	35.3675
5 Вкупен билирубин	12	53.9	41.7445	18	156.9	119.8803
5 директен билирубин	12	28.97	36.3835	18	87.5	70.6619
5 АЛТ	12	62.5	29.4420	18	102.9	83.0548
5 АСТ	12	49.4	21.7027	18	75.9	28.4269
5 ГГТ	12	165.6	118.9725	17	272.4	183.8525
5 Алкална фосфатаза	12	385.4	229.5358	18	714.6	406.2024
5 Албумин	11	39.6	3.9685	17	37.4	5.2095
5 Сооднос неутроф/лимфоцит	11	1.9	0.4992	18	3.89	1.8999
5 Уреа	12	5.2	1.7810	18	5.7	1.9618
5 Гликоза	12	6.3	2.0742	18	6.8	3.3420
5 Креатинин	12	82.0	19.2368	18	83.5	25.5347
10 Вкупен билирубин	13	30.0	16.8628	18	120.7	96.0157
10 директен билирубин	13	13.7	12.6315	18	68.6	69.4193
10 АЛТ	12	55.9	36.1126	18	76.9	52.0571
10 АСТ	13	39.6	21.5801	18	62.7	30.9749
10 ГГТ	13	104.1	75.1931	18	221.9	205.5291
10 Алкална фосфатаза	13	282.3	136.1687	17	652.3	344.2733
10 Албумин	12	40.7	5.9693	17	36.5	6.2607
10 Сооднос неутроф/лимфоцит	13	2.2	1.5715	16	4.2	2.3370

10 Уреа	13	5.3	1.5311	18	6.6	2.6991
10 Гликоза	13	6.5	2.3817	18	6.9	3.2453
10 Креатинин	13	80.3	13.4649	18	88.5	35.4336
15 Вкупен билирубин	13	22.7	11.5562	18	89.5	78.2904
15 директен билирубин	13	8.5	7.1761	18	47.8	50.2672
15 АЛТ	12	43.5	20.9317	18	64.8	49.9309
15 АСТ	13	32.3	15.3504	18	57.6	35.4242
15 ГГТ	13	70.8	47.8076	17	151.1	137.4110
15 Алкална фосфатаза	13	230.9	100.5408	18	628.2	471.5735
15 Албумин	12	39.1	4.7963	17	35.2	7.9263
15 Сооднос неутроф/лимфоцит	13	1.7	0.8073	17	4.6	4.7398
15 Уреа	13	4.97	1.4142	18	7.9	5.5959
15 Гликоза	13	6.2	1.7151	18	7.2	4.5232
15 Креатинин	13	79.6	9.2162	18	108.2	90.6542
Дескриптивна статистика	Инклузионен услов: КГ и холедохолитијаза			Инклузионен услов: КГ и малигна стеноза		
Ден/Варијабла	број	Просек	СД	број	Просек	СД
0 Вкупен билирубин	18	132.9	92.0312	13	221.7	97.7924
0 директен билирубин	17	67.3	52.8735	11	114.7	55.9730
0 АЛТ	18	247.9	178.5903	13	213.1	148.9000
0 АСТ	18	174.9	104.2308	13	126.2	57.5611
0 ГГТ	18	347.7	208.0345	12	564.5	589.3721
0 Алкална фосфатаза	14	521.6	396.2184	13	1074.0	733.2087
0 Албумин	12	39.3	5.0079	13	38.8	4.5917
0 Сооднос неутроф/лимфоцит	18	2.9	1.5124	12	4.4	1.8195
0 Уреа	18	4.8	1.6642	13	5.9	2.0415
0 Гликоза	18	5.6	1.1787	13	7.5	4.1160
0 Креатинин	18	80.9	16.9643	13	88.2	24.9698
5 Вкупен билирубин	18	42.9	42.4190	13	166.4	120.2987
5 директен билирубин	18	19.4	24.9208	13	88.7	69.4211
5 АЛТ	18	101.8	69.3950	13	116.1	87.9905
5 АСТ	18	73.3	48.7225	13	87.9	46.8738
5 ГГТ	18	216.7	136.5255	13	339.6	338.3320
5 Алкална фосфатаза	17	417.4	292.2669	13	771.4	443.2658
5 Албумин	18	43.3	3.0718	13	39.4	4.7938
5 Сооднос неутроф/лимфоцит	17	1.96	0.9146	12	3.9	1.5162
5 Уреа	18	4.8	1.4948	13	7.6	4.1252

5 Гликоза	18	5.6	0.9797	13	8.0	5.6624
5 Креатинин	18	77.3	20.8740	13	109.3	69.5899
10 Вкупен билирубин	18	31.5	29.9375	13	125.5	95.2272
10 директен билирубин	17	11.7	14.9442	12	74.9	58.3657
10 АЛТ	18	62.8	26.3005	12	105.9	61.8734
10 АСТ	18	49.3	18.1304	13	81.3	38.7756
10 ГГТ	18	140.9	103.9800	13	248.2	230.5628
10 Алкална фосфатаза	17	306.4	169.6751	13	645.6	408.4262
10 Албумин	17	41.9	2.9481	13	40.1	5.7964
10 Сооднос неутроф/лимфоцит	18	1.8	1.0396	11	3.8	1.4164
10 Уреа	18	5.7	3.1267	13	6.5	3.4231
10 Гликоза	18	5.4	0.7286	13	7.8	4.7928
10 Креатинин	17	85.4	17.2563	13	106.6	48.5611
15 Вкупен билирубин	18	25.9	32.1224	13	95.8	83.0795
15 директен билирубин	18	8.1	8.5041	13	48.4	46.2331
15 АЛТ	18	54.4	45.1028	13	92.5	81.4973
15 АСТ	18	41.3	25.4213	13	82.0	63.6951
15 ГГТ	18	92.6	82.0901	13	251.4	347.0366
15 Алкална фосфатаза	18	265.3	250.8653	12	569.8	455.5260
15 Албумин	18	42.6	3.8602	13	39.1	5.4299
15 Neutrophil/lymphocyte ratio	18	2.1	1.4158	13	4.2	2.3235
15 Уреа	18	5.8	2.7173	13	7.3	2.6419
15 Гликоза	18	5.2	0.8537	13	7.5	3.8564
15 Креатинин	18	87.1	27.6790	13	100.7	28.2817

Разликата меѓу просечните вредности на **вкупниот билирубин** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по ендоскопската процедура согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,0191888$; $p = 0.002147$, $p = 0.000074$, $p = 0.000068$) во испитната група (ИГ).

Разликата меѓу просечните вредности на **директен билирубин** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.004975$; $p = 0.002471$, $p = 0.000143$, $p = 0.000053$) во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **АСТ** на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.019895$; $p = 0.014609$, $p = 0.033864$, $p = 0.000053$) во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **ГГТ** на 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.029129$; $p = 0.006946$) во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **АЛФ** на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.018799$; $p = 0.000600$, $p = 0.002508$) во ИГ

Разликата меѓу просечните вредности на **Соодносот неутрофили/лимфоцити** на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.001531$; $p = 0.000677$, $p = 0.000195$) во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **вкупниот билирубин** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по ендоскопската процедура согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.006103$; $p = 0.0100155$; $p = 0.000068$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **директен билирубин** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.048190$; $p = 0.006770$; $p = 0.000089$; $p = 0.000112$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **Соодносот неутрофили/лимфоцити** на денот 0 и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.014076$; $p = 0.000828$; $p = 0.000297$; $p = 0.002508$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **АСТ** на 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.017224$; $p = 0.017224$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **АЛТ** на 10-тиот и 15-тиот ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.024854$; $p = 0.019188$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **АЛФ** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден (по ендоскопската процедура), согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.010846$; $p = 0.023822$; $p = 0.005741$; $p = 0.011775$) во контролната група (КГ).

Разликата меѓу просечните вредности на **уреа** на 5-от ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.037374$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **креатинин** на 5-от ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.0432170$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **глицерол** на 15-от ден согласно етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза), беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.013818$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на рест вредности не беше статистички сигнификантна за $p > 0.05$ во КГ.

Етиологијата имаше сигнификантно влијание врз вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0,003774$; $p = 0,000533$) (Табела 30).

Постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 30 и Слика 30а, б).

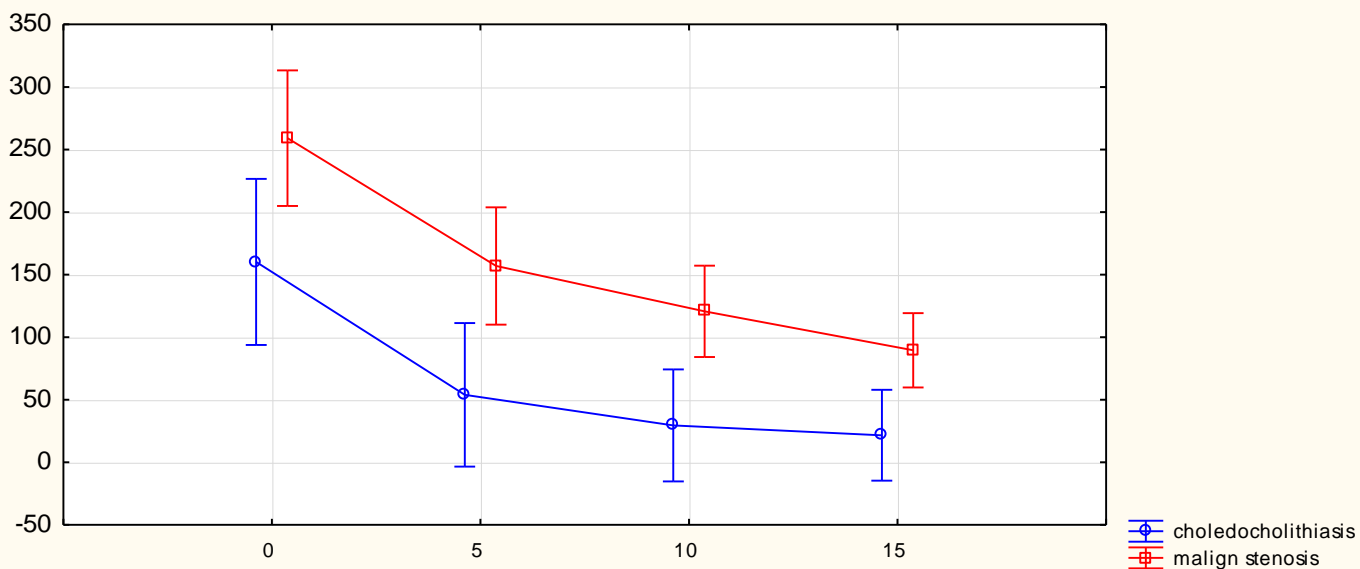
Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на **вкупен билирубин** во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 30).

Табела 30 Споредба на вредностите на **вкупен билирубин** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

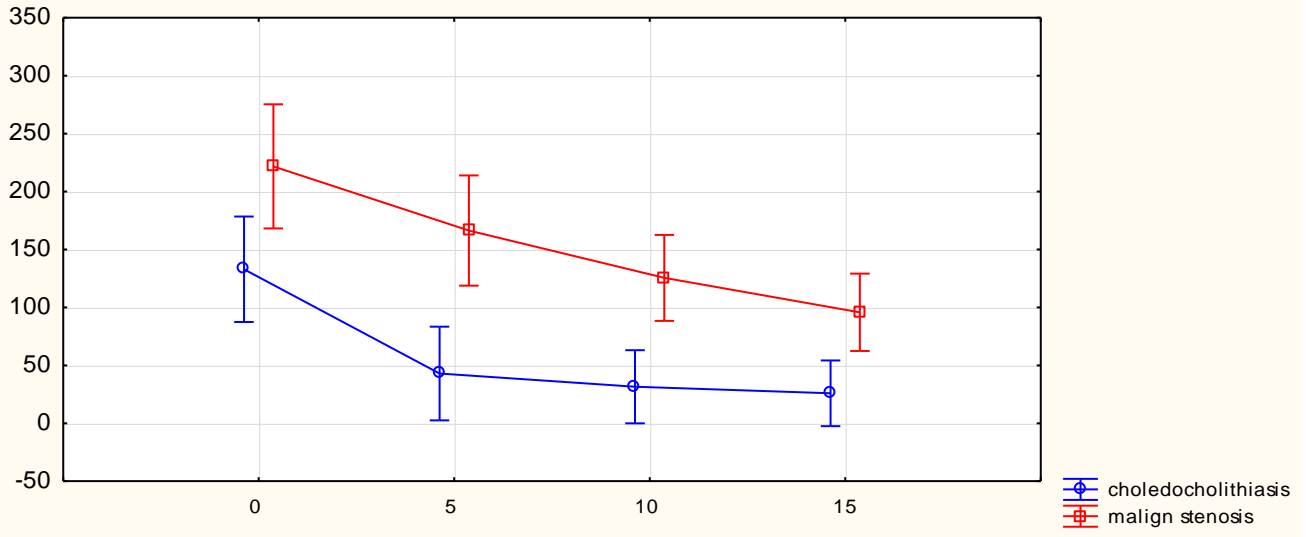
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов ИГ					
Вкупен билирубин/ 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	1429989	1	1429989	60.82422	0.000000
Дијагноза/етиологија	234651	1	234651	9.98081	0.003774
Грешка	658285	28	23510		
P1	406642	3	135547	50.96182	0.000000
P1*Дијагноза	5312	3	1771	0.66572	0.575431
Грешка	223422	84	2660		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов КГ					
Вкупен билирубин/ 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	1339776	1	1339776	76.08215	0.000000
Дијагноза/етиологија	267022	1	267022	15.16342	0.000533
Грешка	510678	29	17610		
P1	238025	3	79342	39.05559	0.000000
P1*Дијагноза	11121	3	3707	1.82472	0.148588
Грешка	176741	87	2032		

Графикон бр 30 Просечна вредност на **тотал билирубин** според етиологија

А.ИГ



Б.КГ

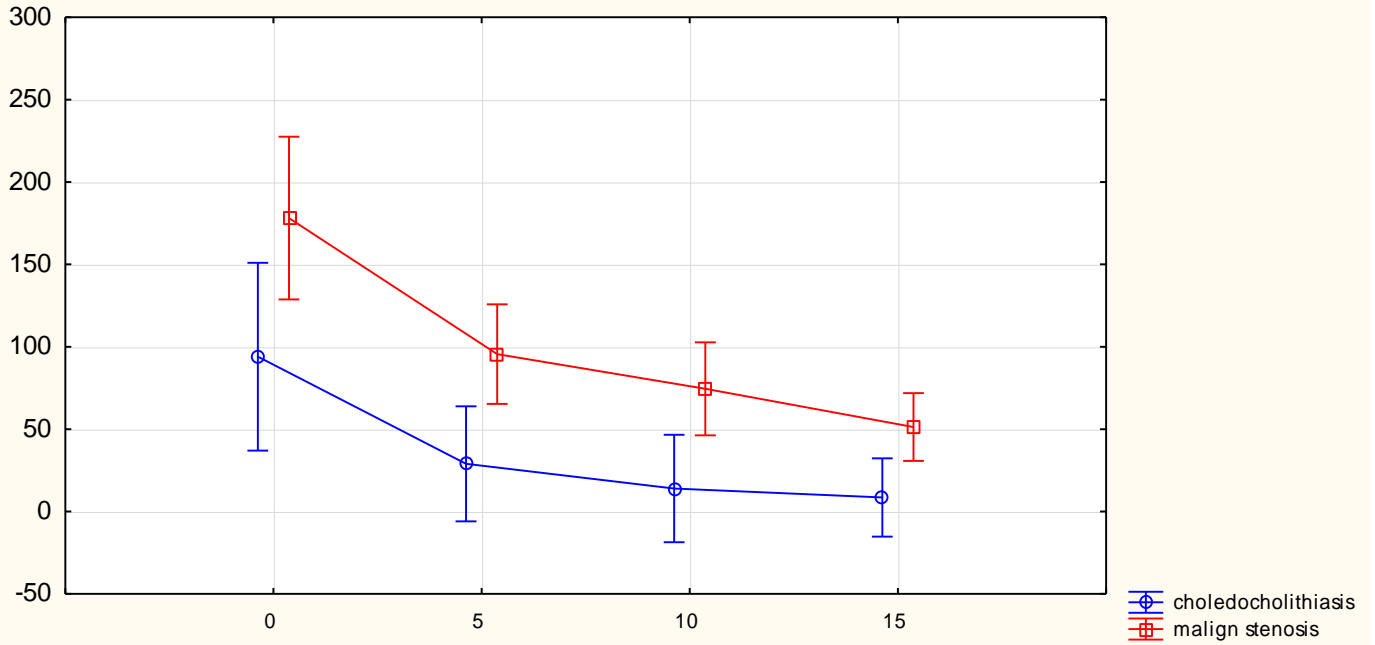


Табела 31 Споредба на вредностите на **директен билирубин** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

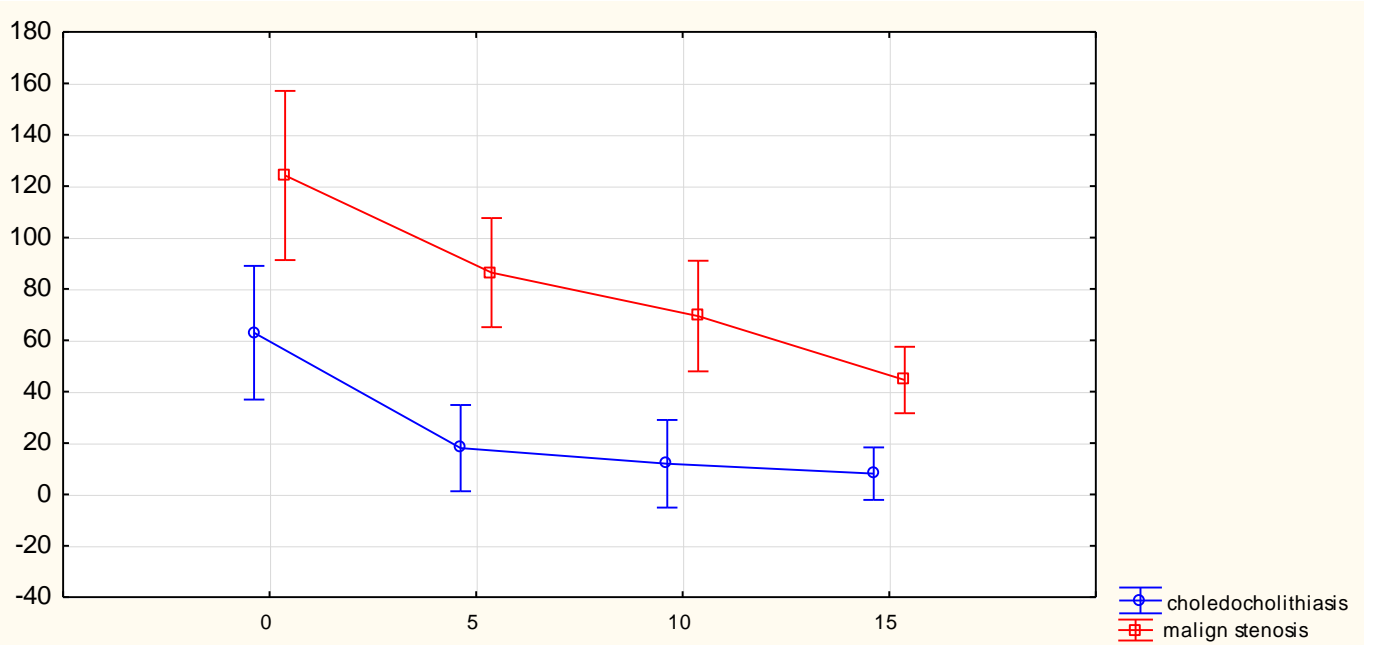
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
Директен билирубин/ 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	509110.6	1	509110.6	41.36585	0.000001
Дијагноза/етиологија	110578.4	1	110578.4	8.98462	0.005922
Грешка	319995.3	26	12307.5		
P1	183304.3	3	61101.4	36.65583	0.000000
P1*Дијагноза	5996.7	3	1998.9	1.19917	0.315693
Грешка	130017.8	78	1666.9		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	278509.4	1	278509.4	100.1952	0.000000
Дијагноза/етиологија	76810.1	1	76810.1	27.6328	0.000022
Грешка	66712.0	24	2779.7		
P1	61760.8	3	20586.9	26.8364	0.000000
P1*Дијагноза	3462.8	3	1154.3	1.5047	0.220624
Грешка	55233.2	72	767.1		

Графикон бр 31 Просечна вредност на *директен билирубин* според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



Етиологијата имаше сигнификантно влијание врз вредностите на *директен билирубин* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.005922$; $p = 0.000022$) (Табела 31).

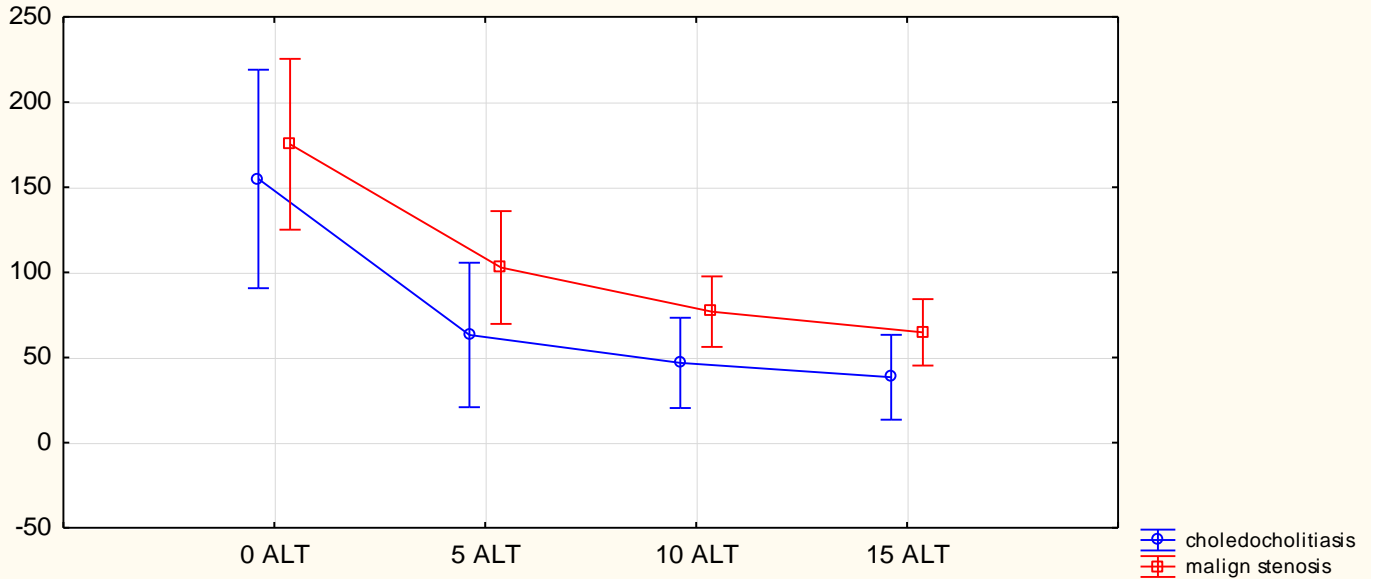
Постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на *директен билирубин* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 31 и Слика 31а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *директен билирубин* во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 31).

Табела 32 Споредба на вредностите на **АЛТ** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

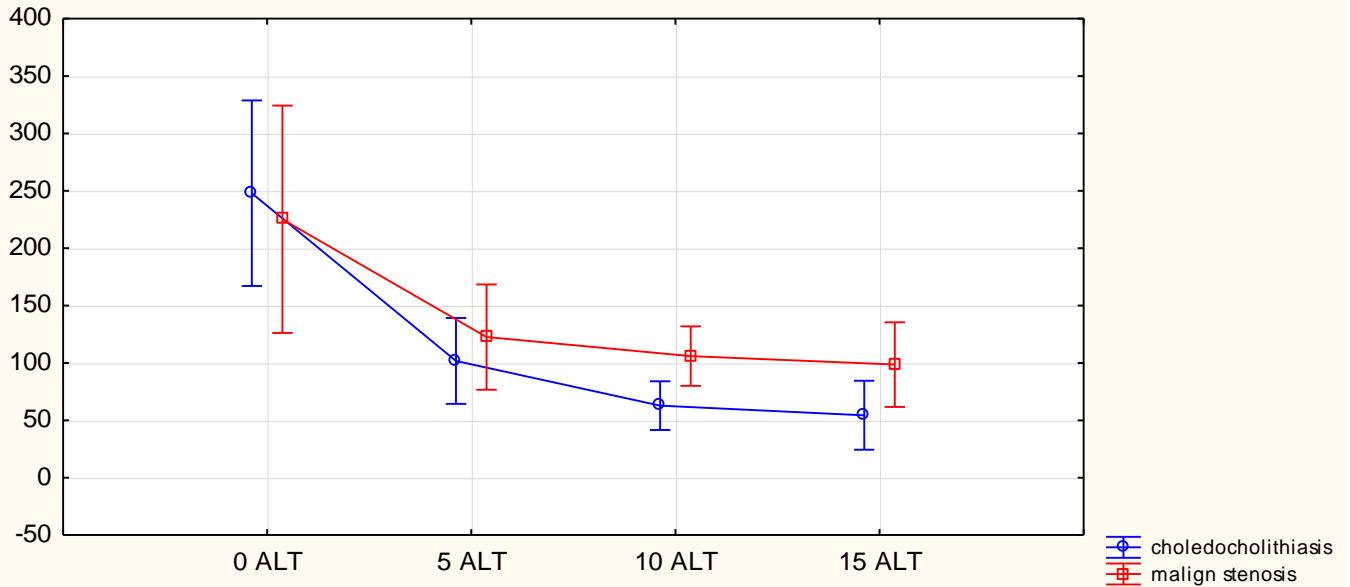
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>АЛТ / 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	893050,5	1	893050,5	88,98849	0,000000
Дијагноза/етиологија	23140,8	1	23140,8	2,30588	0,140509
Грешка	270960,5	27	10035,6		
P1	217010,8	3	72336,9	24,45908	0,000000
P1*Дијагноза	1341,9	3	447,3	0,15124	0,928609
Грешка	239554,9	81	2957,5		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	1869520	1	1869520	100,3629	0,000000
Дијагноза/етиологија	13131	1	13131	0,7049	0,408249
Грешка	521573	28	18628		
P1	477821	3	159274	22,5005	0,000000
P1*Дијагноза	21142	3	7047	0,9956	0,399047
Грешка	594607	84	7079		

Графикон 32 Просечна вредност на *ALT* според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



Етиологијата немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *ALT* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 32). Постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на *ALT* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 32 и Слика 32а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *ALT* во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 32).

Етиологијата имаше сигнификантно влијание врз вредностите на *ACT* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ ($p = 0.004172$), но немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *ACT* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ (Табела 33).

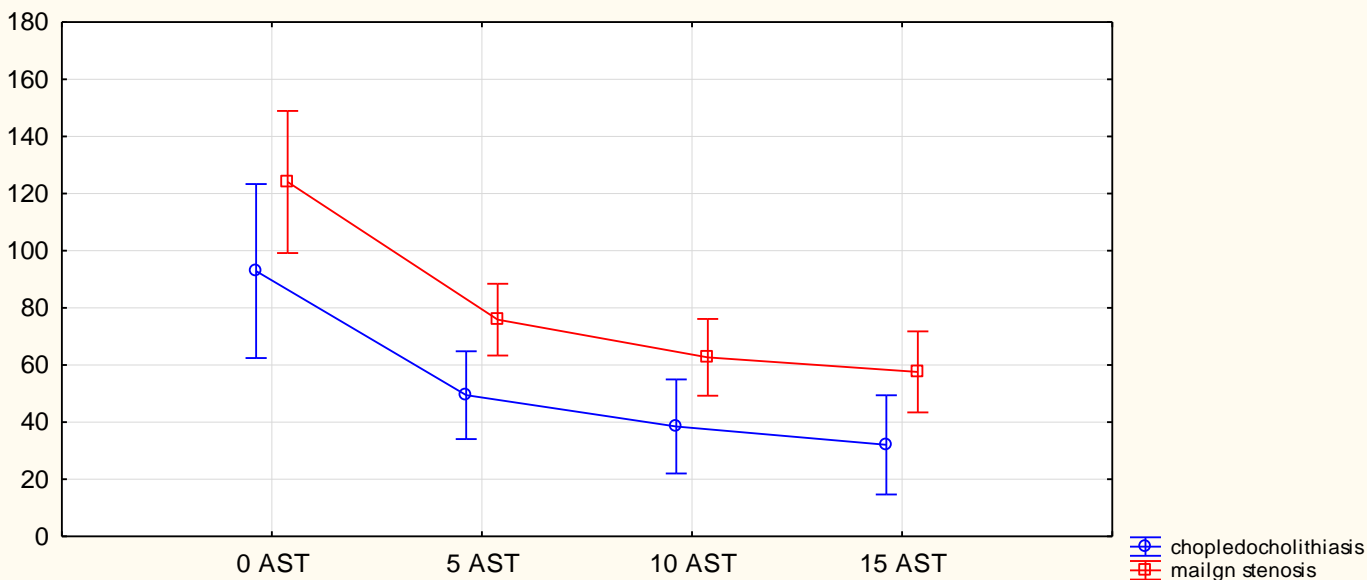
Постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на *ACT* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 33 и Слика 33а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *ACT* во деновите 0, 5,10 и 15 и етиологијата, во ИГ, но постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *ACT* во деновите 0, 5,10 и 15 и етиологијата во КГ ($p = 0.004169$) (Табела 33).

Табела 33 Споредба на вредностите на *ACT* меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

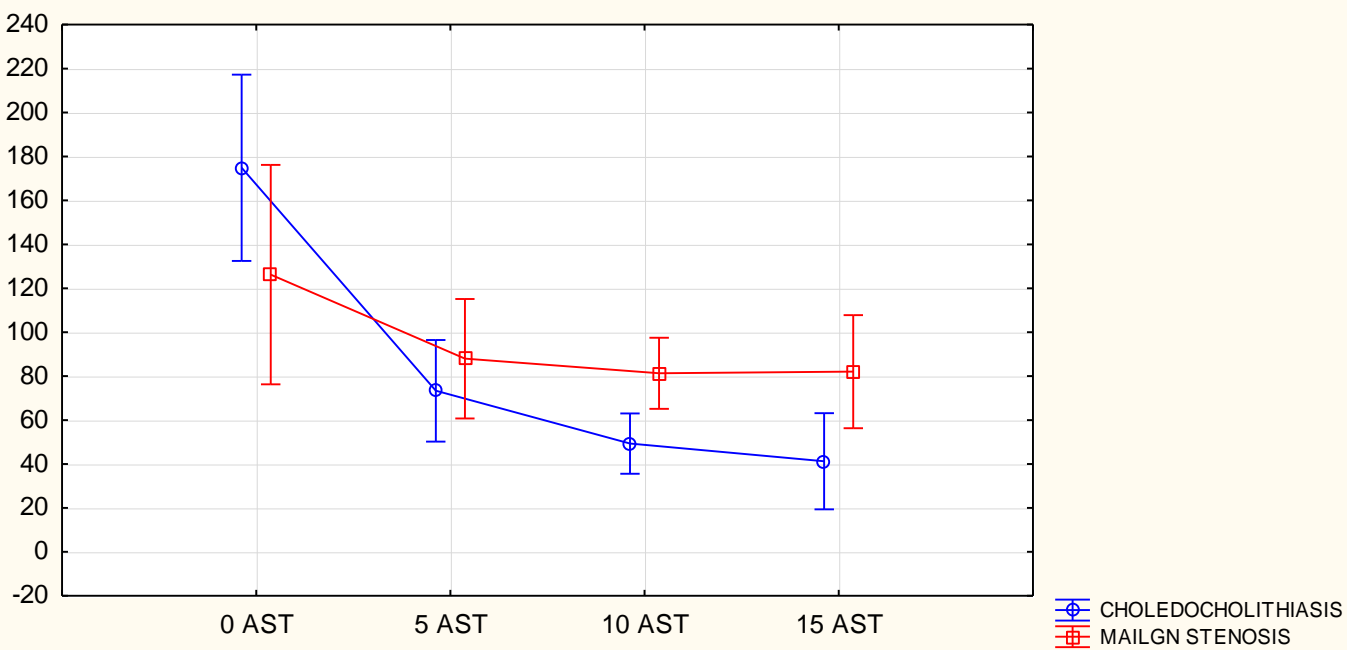
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>ACT</i> / 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	511377,3	1	511377,3	239,9164	0,000000
Дијагноза/етиологија	20740,2	1	20740,2	9,7304	0,004172
Грешка	59681,5	28	2131,5		
P1	72002,2	3	24000,7	25,4062	0,000000
P1*Дијагноза	199,6	3	66,5	0,0704	0,975585
Грешка	79353,1	84	944,7		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	968018,7	1	968018,7	189,3899	0,000000
Дијагноза/етиологија	2834,3	1	2834,3	0,5545	0,462466
Грешка	148226,2	29	5111,2		
P1	155932,0	3	51977,3	19,9872	0,000000
P1*Дијагноза	36927,7	3	12309,2	4,7334	0,004169
Грешка	226245,7	87	2600,5		

Графикон бр 33 Просечна вредност на *AST(ACT)* според етиологија

А.ИГ



Б.КГ

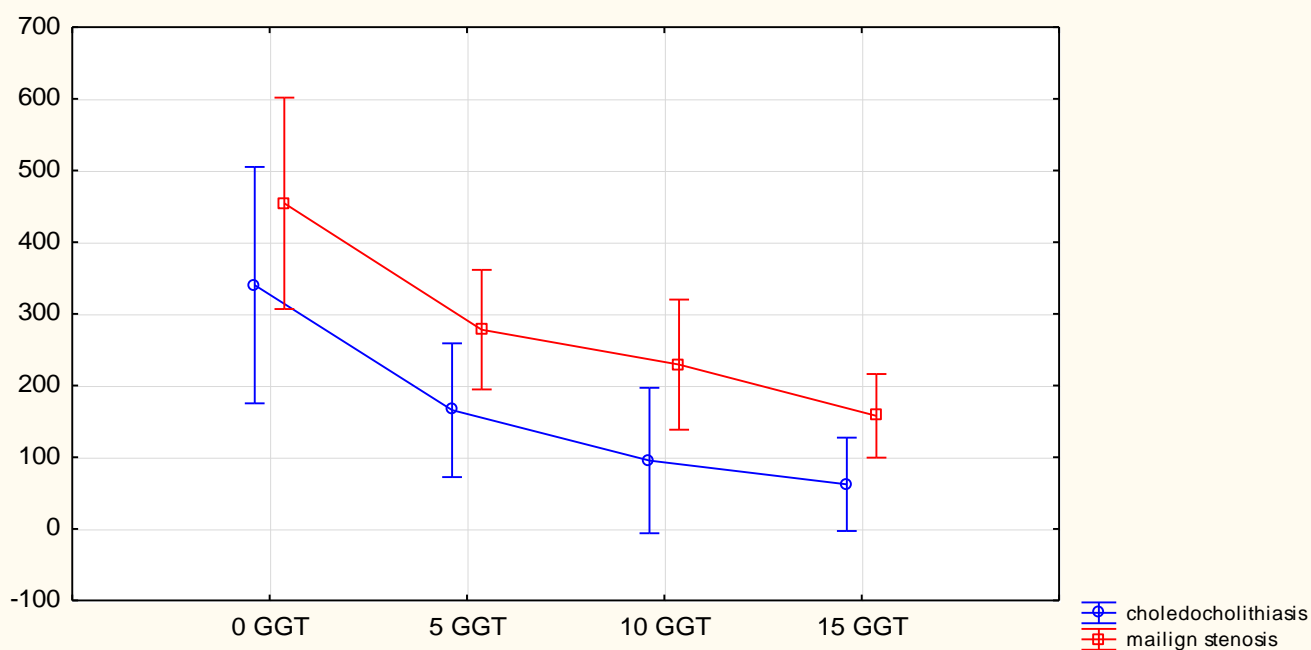


Табела 34 Споредба на вредностите на **ГГТ** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

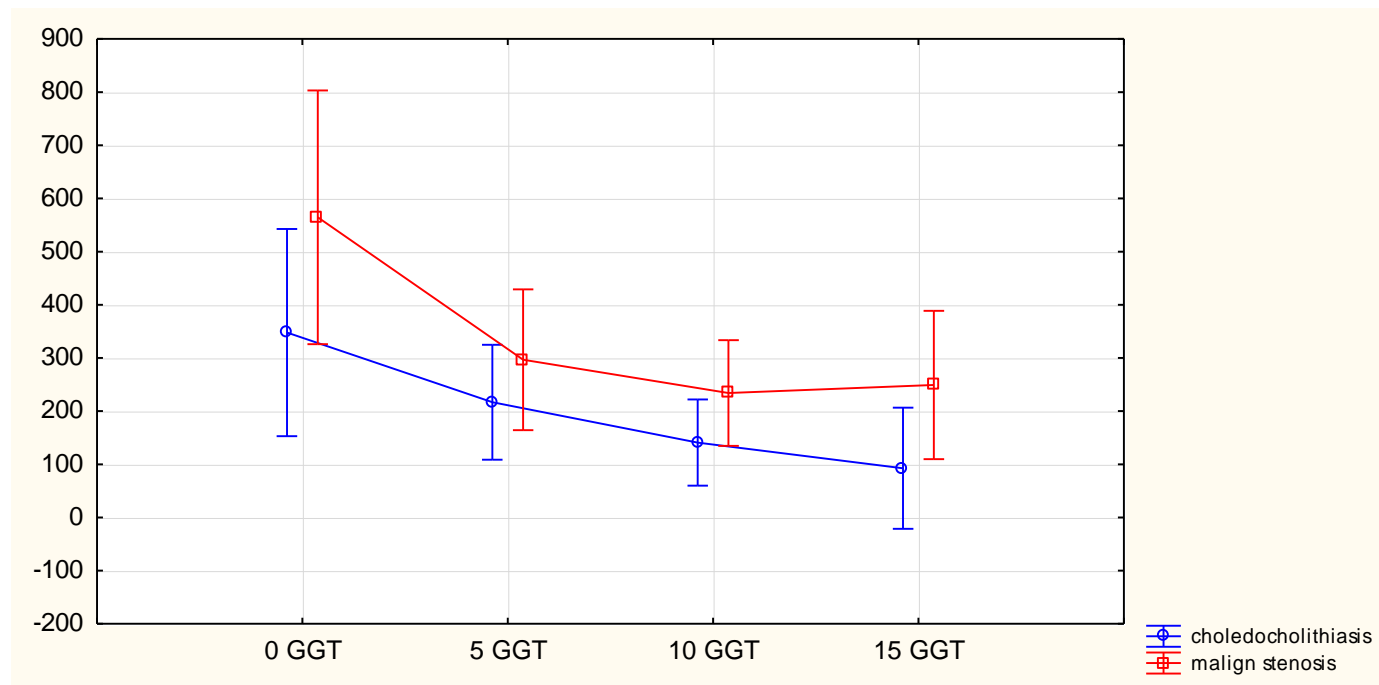
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>ГГТ/ 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	5295306	1	5295306	59,27577	0,000000
Дијагноза/етиологија	346381	1	346381	3,87740	0,060119
Грешка	2233335	25	89333		
P1	1248741	3	416247	23,36663	0,000000
P1*Дијагноза	4906	3	1635	0,09180	0,964348
Грешка	1336031	75	17814		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	8260722	1	8260722	44,40270	0,000000
Дијагноза/етиологија	537541	1	537541	2,88937	0,100250
Грешка	5209147	28	186041		
P1	1481145	3	493715	13,37636	0,000000
P1*Дијагноза	85777	3	28592	0,77466	0,511379
Грешка	3100400	84	36910		

Графикон бр 34 Просечна вредност на **GGT** според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



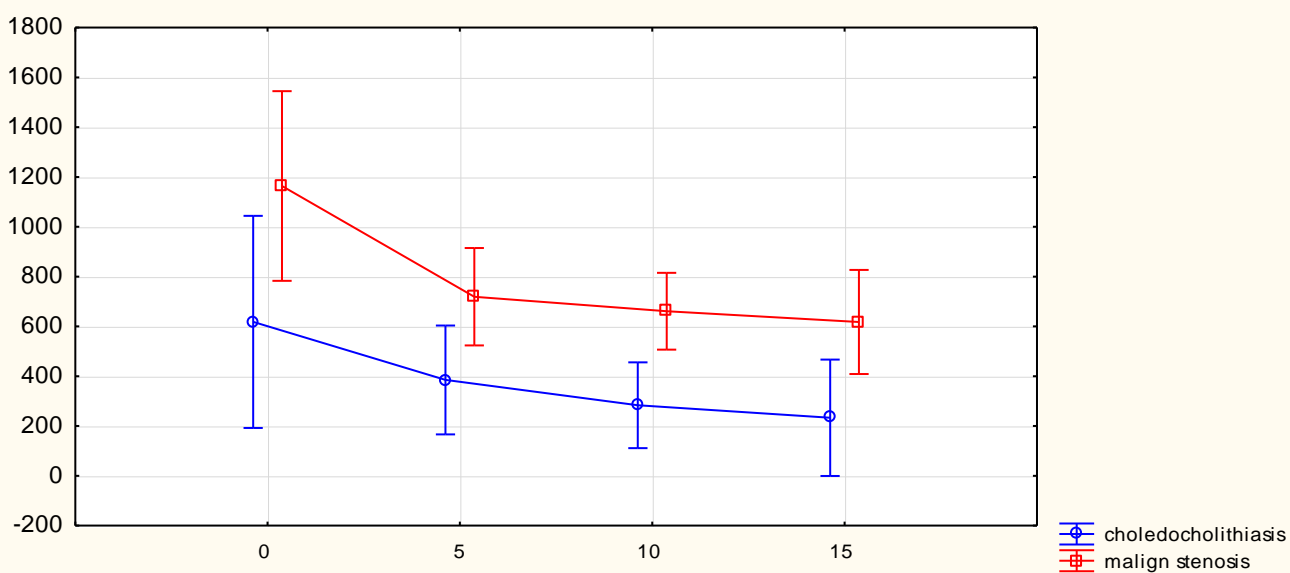
Етиологијата немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *ГГТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 34). Постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на *ГГТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 34 и Слика 34а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *ГГТ* во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 34).

Табела 35 Споредба на вредностите на **АЛФ** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

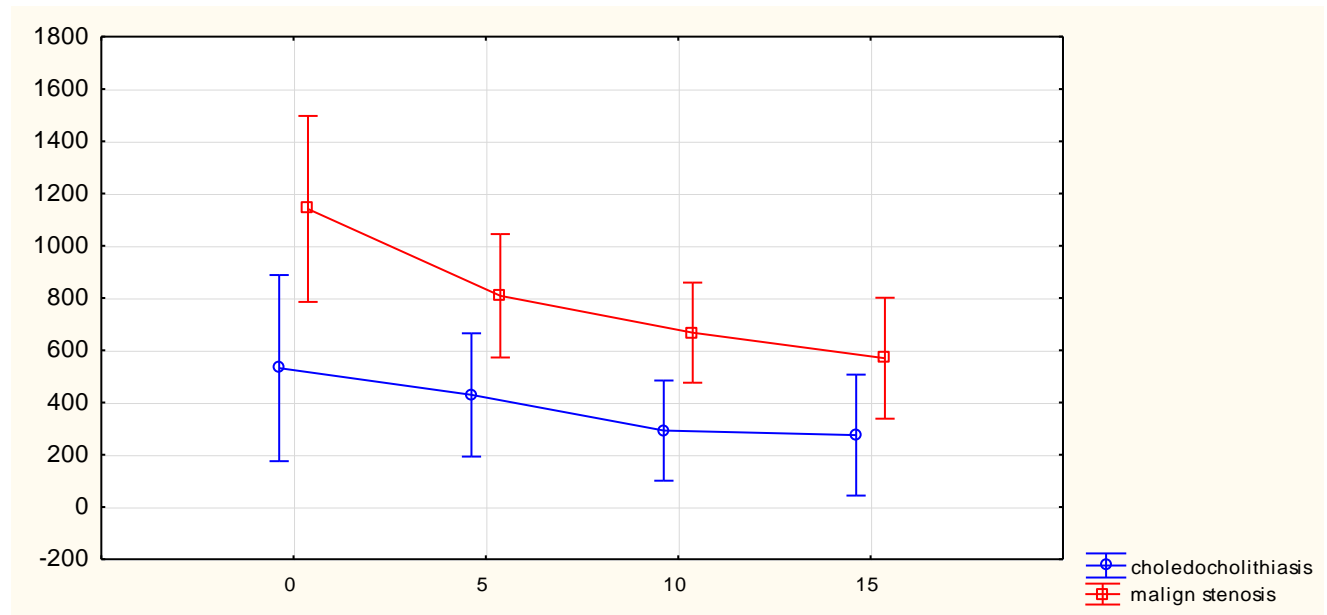
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>АЛФ / 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	36535873	1	36535873	70.41382	0.000000
Дијагноза/етиологија	4490228	1	4490228	8.65380	0.006942
Грешка	12971840	25	518874		
P1	3541825	3	1180608	9.62876	0.000019
P1*Дијагноза	172962	3	57654	0.47021	0.703944
Грешка	9195958	75	122613		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	33355738	1	33355738	59.68253	0.000000
Дијагноза/етиологија	4121792	1	4121792	7.37501	0.012625
Грешка	12295496	22	558886		
P1	2437764	3	812588	12.04925	0.000002
P1*Дијагноза	331318	3	110439	1.63762	0.189109
Грешка	4450966	66	67439		

Графикон бр 35 Просечна вредност на **ALP(АЛФ)** според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



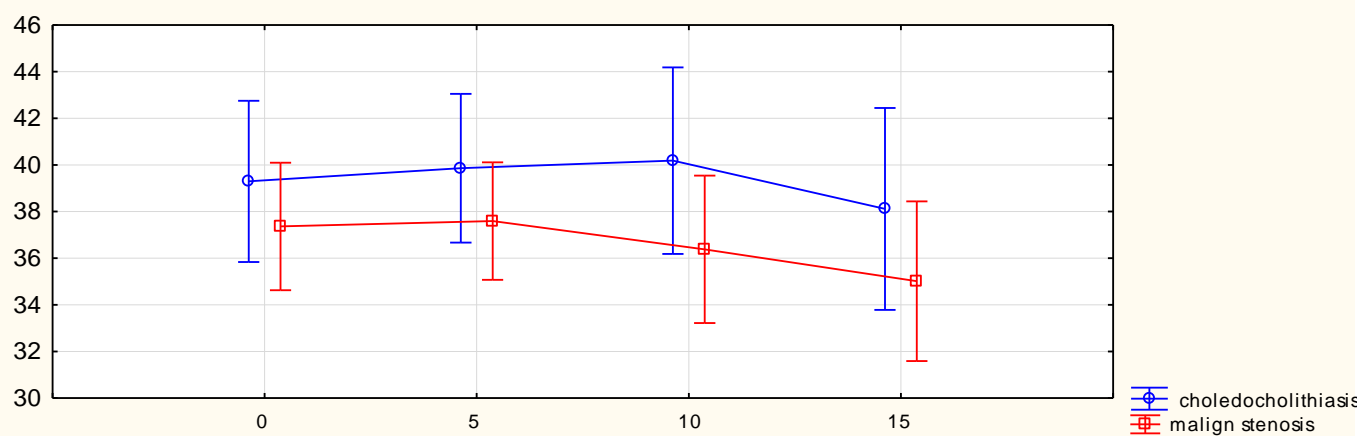
Етиологијата имаше сигнификантно влијание врз вредностите на *АЛФ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.006942$; $p = 0.012625$) (Табела 35). Постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на *АЛФ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 35 и Слика 35а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *АЛФ* во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 35).

Табела 36 Споредба на вредностите на **албумин** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

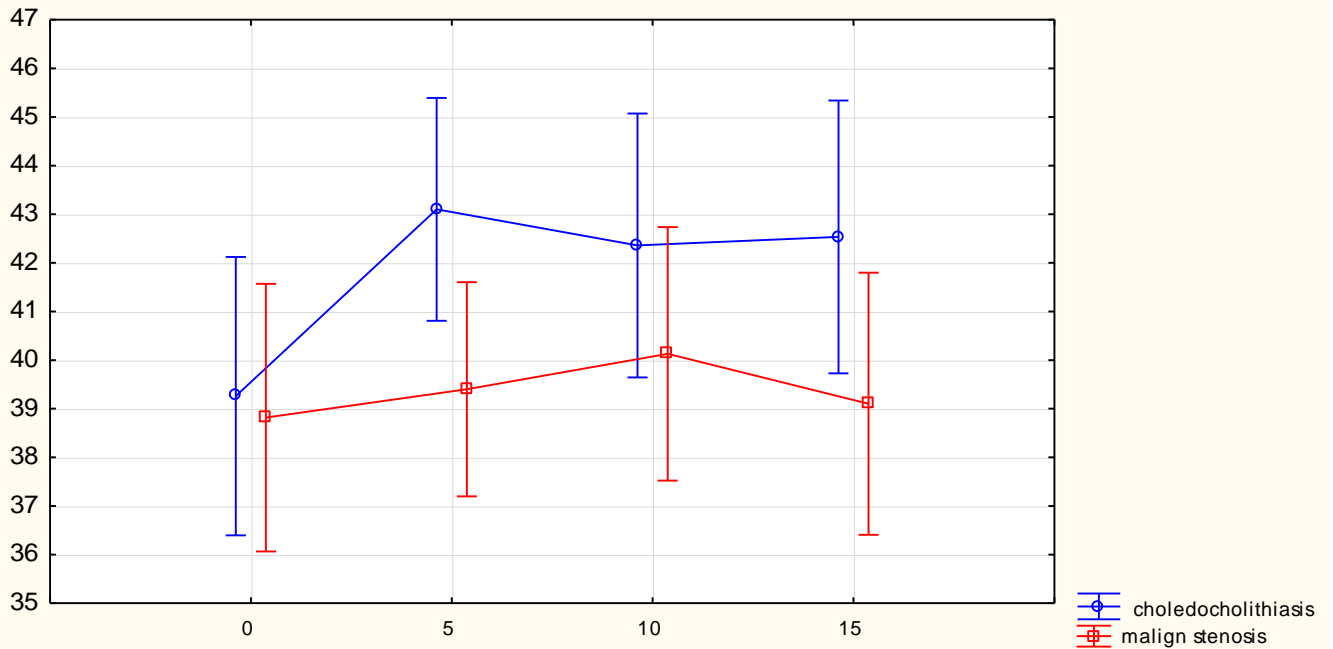
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
албумин / 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	141995.0	1	141995.0	1598.818	0.000000
Дијагноза/етиологија	189.8	1	189.8	2.137	0.156780
Грешка	2131.5	24	88.8		
P1	68.3	3	22.8	1.526	0.214988
P1*Дијагноза	13.2	3	4.4	0.294	0.829510
Грешка	1074.5	72	14.9		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	164470.2	1	164470.2	3220.176	0.000000
Дијагноза/етиологија	149.9	1	149.9	2.935	0.100139
Грешка	1174.7	23	51.1		
P1	83.0	3	27.7	2.825	0.045002
P1*Дијагноза	41.2	3	13.7	1.404	0.249116
Грешка	675.9	69	9.8		

Графикон бр 36 Просечна вредност на **albumin** според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



Етиологијата немаше сигнификантно влијание врз вредностите на **албумин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 36). Не постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на **албумин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на **албумин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ ($p = 0.045002$) (Табела 36 и Слика 36а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на **албумин** во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 36).

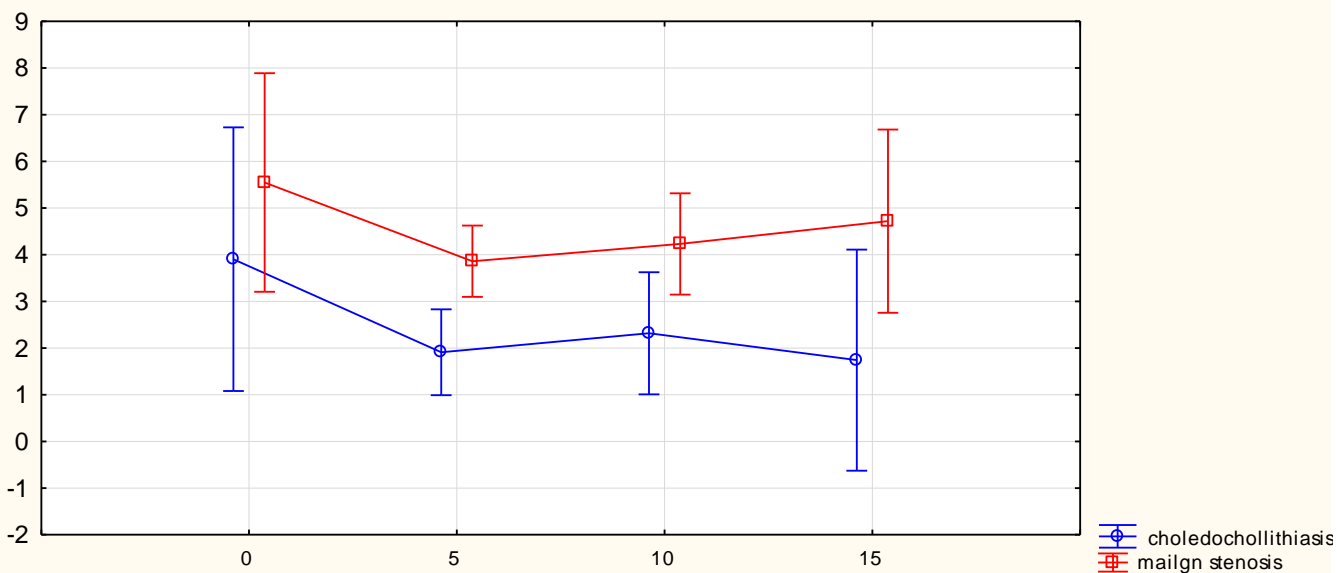
Етиологијата имаше сигнификантно влијание врз вредностите на **соодносот неутрофили/лимфоцити** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.014420$; $p = 0.000331$) (Табела 37). Не постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на **соодносот неутрофили/лимфоцити** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 37 и Слика 37а). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на **соодносот неутрофили/лимфоцити** на во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 37).

Табела 37 Споредба на вредностите на **соодносот Неутрофили/лимфоцити** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

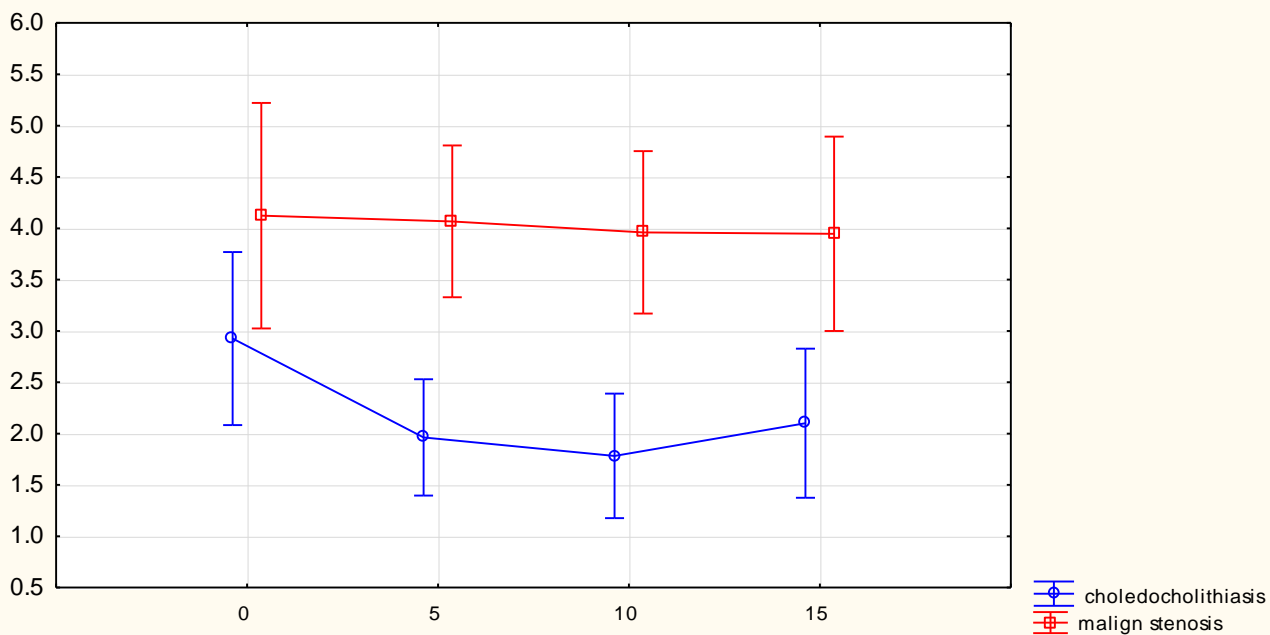
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
Сооднос Неутрофили/лимфоцити 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	1298.643	1	1298.643	76.51823	0.000000
Дијагноза/етиологија	117.344	1	117.344	6.91413	0.014420
Грешка	424.292	25	16.972		
P1	52.138	3	17.379	2.09329	0.108231
P1*Дијагноза	6.750	3	2.250	0.27101	0.846111
Грешка	622.682	75	8.302		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	973.5085	1	973.5085	199.2551	0.000000
Дијагноза/етиологија	84.4132	1	84.4132	17.2775	0.000331
Грешка	122.1435	25	4.8857		
P1	6.1741	3	2.0580	2.1792	0.097485
P1*Дијагноза	3.7546	3	1.2515	1.3252	0.272529
Грешка	70.8293	75	0.9444		

Графикон бр 37 Просечна вредност на **неутрофили/лимфоцити** според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



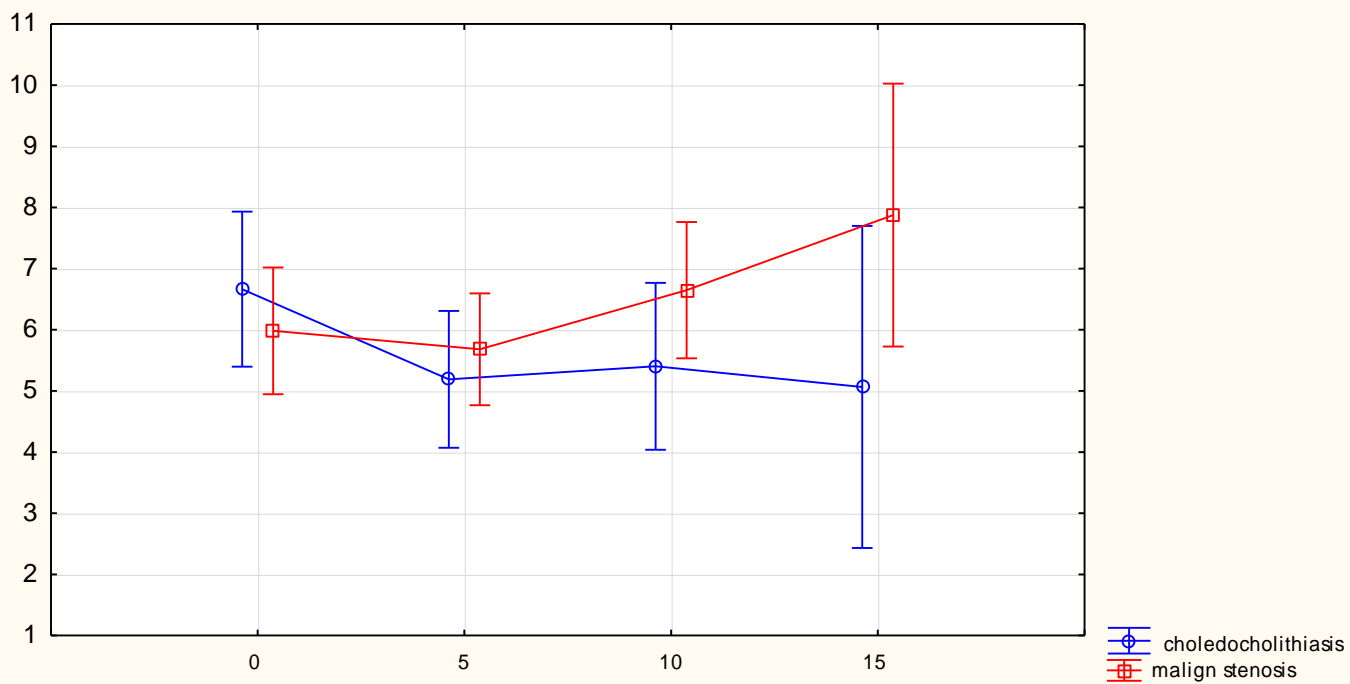
Етиологијата немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *уреа* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15. во ИГ и КГ (Табела 38). Не постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на *уреа* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 38 и Слика 38а, б). Постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *уреа* во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата во ИГ ($p = 0.044201$), но не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *уреа* во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата во КГ (Табела 38).

Табела 38 Споредба на вредностите на **уреа** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

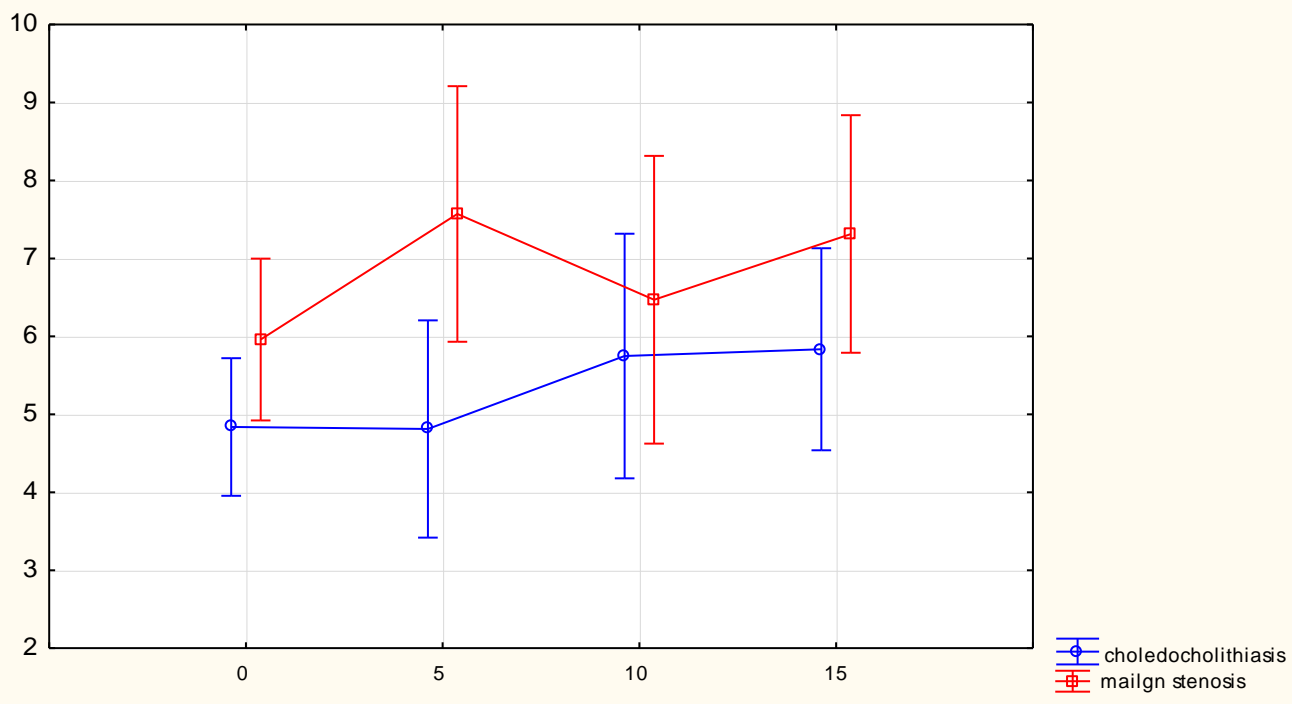
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>уреа / 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	4235.408	1	4235.408	250.6291	0.000000
Дијагноза/етиологија	26.881	1	26.881	1.5907	0.217636
Грешка	473.175	28	16.899		
P1	18.124	3	6.041	1.1023	0.352863
P1*Дијагноза	46.252	3	15.417	2.8132	0.044201
Грешка	460.348	84	5.480		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	4446.937	1	4446.937	217.2227	0.000000
Дијагноза/етиологија	69.743	1	69.743	3.4068	0.075160
Грешка	593.682	29	20.472		
P1	21.764	3	7.255	2.4119	0.072214
P1*Дијагноза	17.590	3	5.863	1.9494	0.127586
Грешка	261.680	87	3.008		

Графикон бр 38 Просечна вредност на *уреа* според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



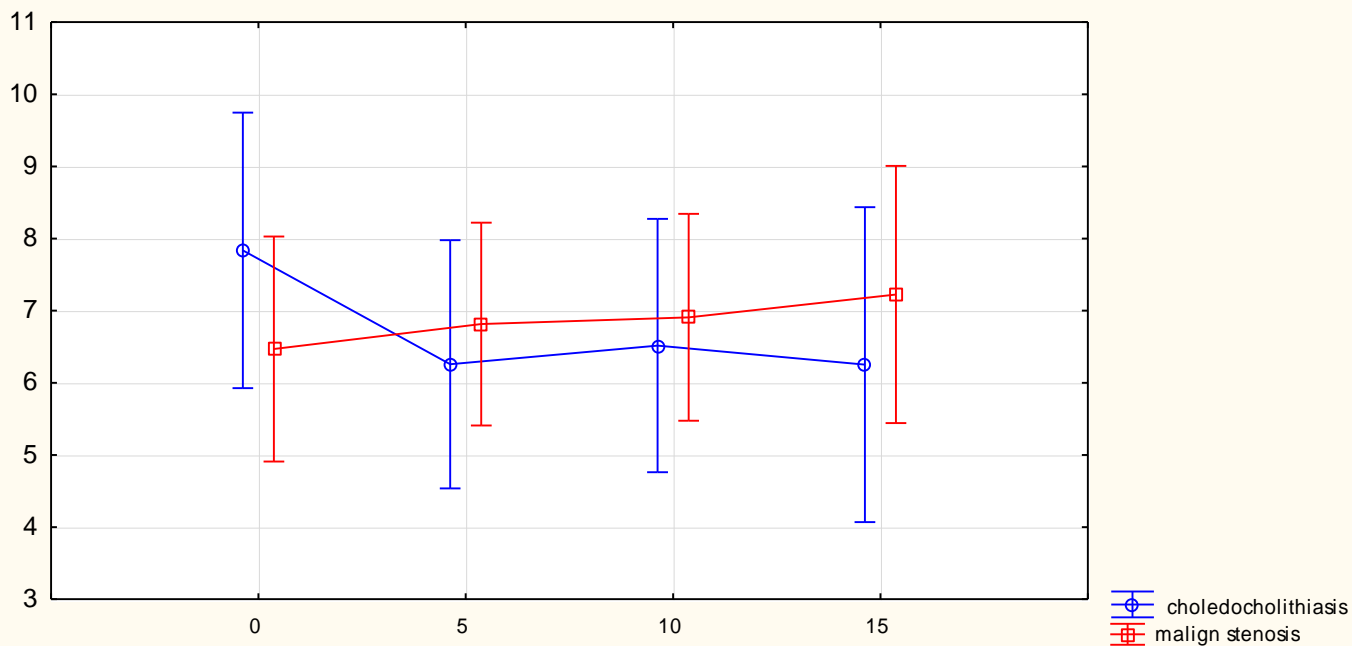
Етиологијата немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *гликоза* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но имаше сигнификантно влијание врз вредностите на *гликоза* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ ($p = 0.044487$) (Табела 39). Не постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на *гликоза* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 39 и Слика 39а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на *гликоза* на во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 39).

Табела 39 Споредба на вредностите на **гликоза** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

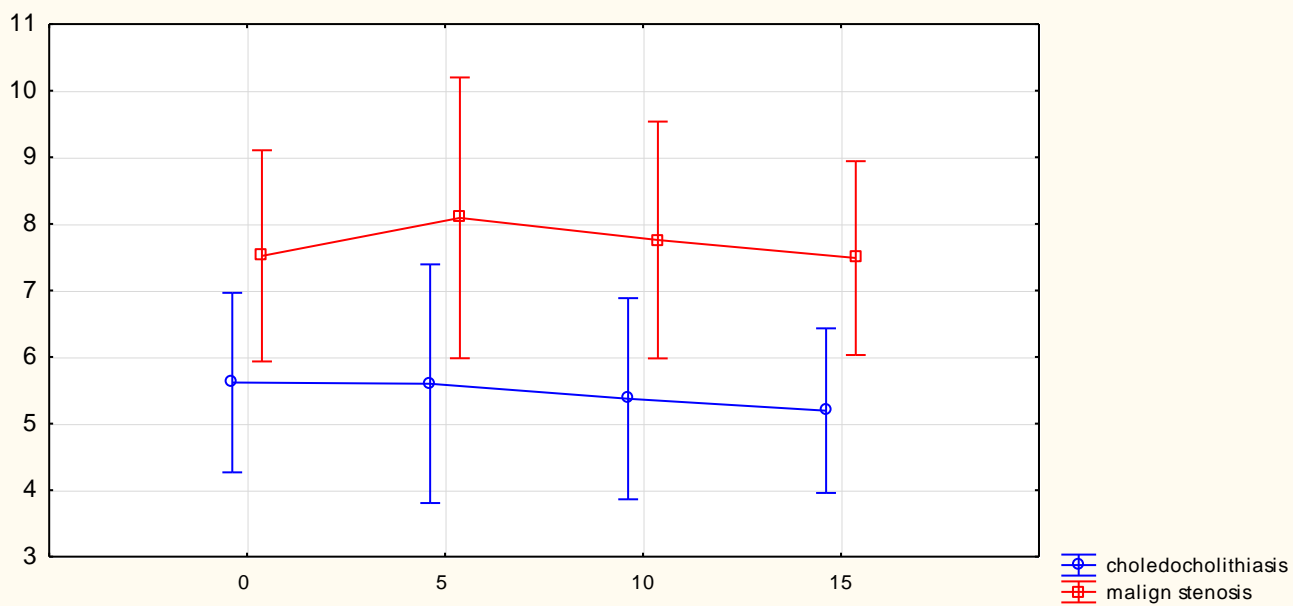
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>-гликоза / 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	5303.427	1	5303.427	174.5008	0.000000
Дијагноза/етиологија	0.548	1	0.548	0.0180	0.894108
Грешка	850.976	28	30.392		
P1	5.894	3	1.965	0.5378	0.657692
P1*Дијагноза	23.049	3	7.683	2.1030	0.105954
Грешка	306.884	84	3.653		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	5228.417	1	5228.417	148.5718	0.000000
Дијагноза/етиологија	155.278	1	155.278	4.4124	0.044487
Грешка	1020.544	29	35.191		
P1	3.863	3	1.288	1.3503	0.263413
P1*Дијагноза	1.494	3	0.498	0.5221	0.668206
Грешка	82.972	87	0.954		

Графикон бр 39 Просечна вредност на *гликоза* според етиологија

А.ИГ



Б.КГ

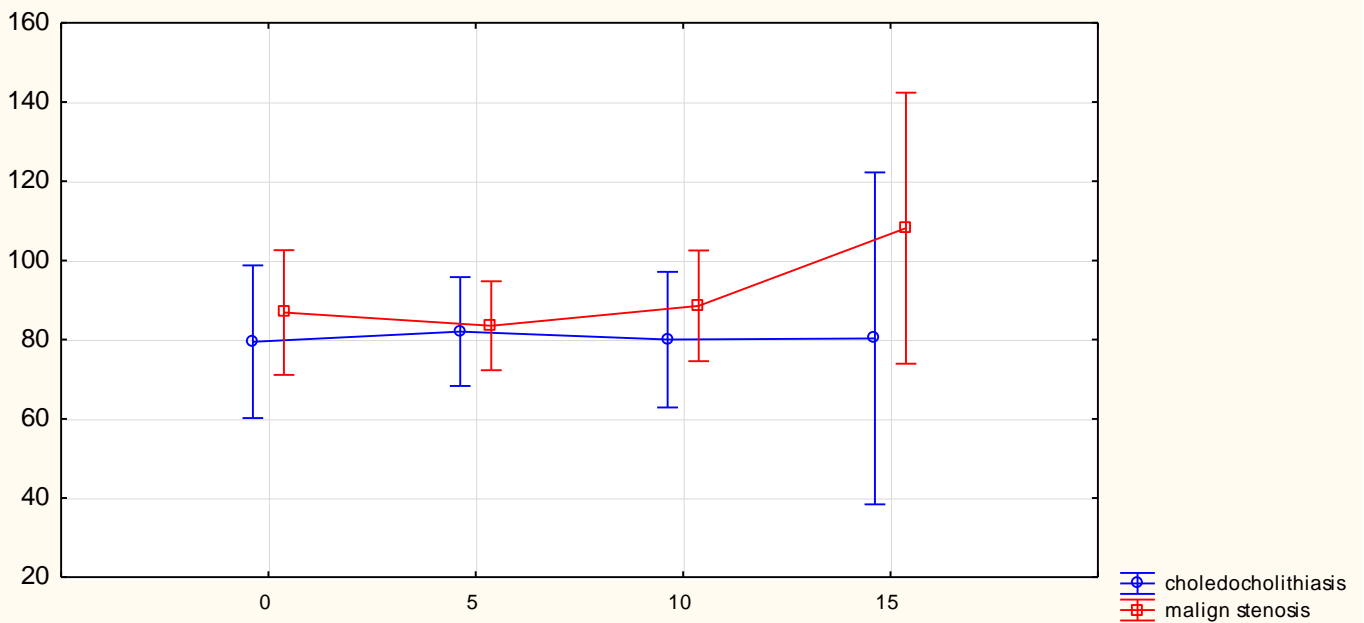


Табела 40 Споредба на вредностите на **креатинин** меѓу пациенти со холедохолитијаза и пациенти со малигна стеноза во двете групи

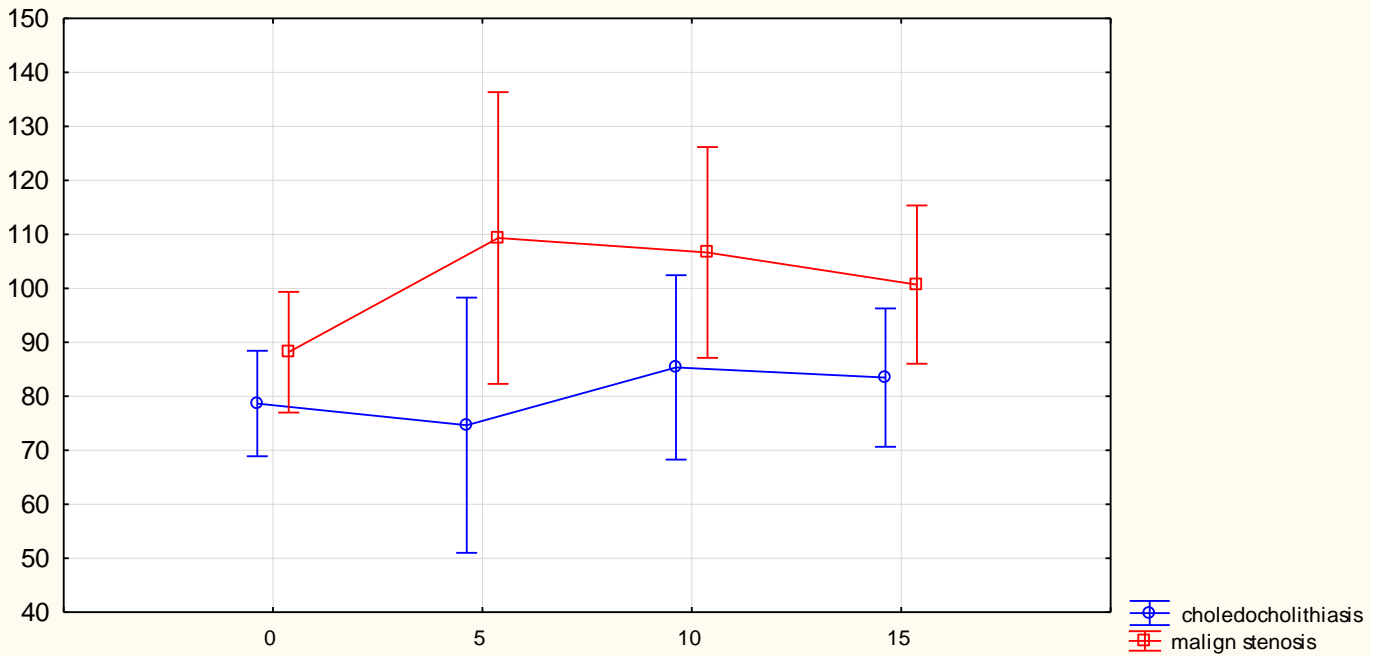
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
-Креатинин / 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	854091.3	1	854091.3	215.3880	0.000000
Дијагноза/етиологија	3675.2	1	3675.2	0.9268	0.343929
Грешка	111030.1	28	3965.4		
P1	2571.8	3	857.3	0.7344	0.534399
P1*Дијагноза	2837.2	3	945.7	0.8102	0.491739
Грешка	98055.2	84	1167.3		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	973296.9	1	973296.9	284.2312	0.000000
Дијагноза/етиологија	12593.7	1	12593.7	3.6777	0.065396
Грешка	95880.8	28	3424.3		
P1	2491.5	3	830.5	2.3196	0.081205
P1*Дијагноза	2450.6	3	816.9	2.2815	0.085102
Грешка	30075.6	84	358.0		

Графикон бр 40 Просечна вредност на **креатинин** според етиологија

А.ИГ



Б.КГ



Етиологијата немаше сигнификантно влијание врз вредностите на **креатинин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 38). Не постоеше значајна разлика помеѓу вредностите на **креатинин** на на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 40 и Слика 40а, б). Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу вредностите на **креатинин** на во деновите 0, 5, 10 и 15 и етиологијата, во ИГ и КГ (Табела 40).

4.3 Ефектот на УДХК во однос на возраста на пациентите

Табела 41 просечни вредности на вкупен билирубин, директен билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, АЛФ, албумин, сооднос неутрофили/лимфоцити, уреа, гликоза и креатинин во двете групи според возраст (< 60г и ≥ 60г)

Дескриптивна статистика	Инклузионер услов: ИГ и < 60 години			Инклузионер услов: ИГ и ≥ 60 години		
	Валиден N	Просек	СД	Valid N	Просек	СД
0 Вкупен билирубин	10	290.8	135.7542	21	192.3	102.7295
0 Директен билирубин	8	194.5	112.9963	20	121.1	94.1261
0 АЛТ	10	212.7	132.5179	21	156.1	101.5784
0 АСТ	10	115.2	69.7459	21	116.3	52.5495
0 ГГТ	9	358.2	284.8901	20	430.1	271.0482
0 Алкална фосфатаза	9	920.5	675.2600	19	898.6	794.0830
0 Албумин	9	39.2	5.1755	19	37.95	5.3252
0 Сооднос неутрофил/лимфоц	10	3.9	2.2934	21	5.2	4.9415
0 Уреа	10	4.8	1.5411	21	6.8	2.1159
0 Гликоза	10	6.6	4.5107	21	7.1	2.4795
0 Креатинин	10	62.8	17.1159	21	93.9	32.3830
5 Вкупен билирубин	9	156.7	165.6856	21	98.2	70.2497
5 Директен билирубин	9	88.9	95.9794	21	53.4	46.0834
5 АЛТ	9	84.0	80.7303	21	87.9	65.6971
5 АСТ	9	56.3	30.8813	21	69.2	27.6396
5 ГГТ	9	141.1	129.1405	20	267.4	169.2587
5 Алкална фосфатаза	9	563.0	349.7340	21	591.4	398.8434
5 Албумин	8	38.1	4.5447	20	38.3	5.0273
5 Сооднос неутрофил/лимфоц	9	3.1	1.9470	20	3.1	1.7842
5 Уреа	9	4.97	1.6218	21	5.7	1.9711
5 Гликоза	9	5.9	2.6215	21	6.9	2.9837
5 Креатинин	9	70.2	14.4131	21	88.3	23.9187
10 Вкупен билирубин	10	104.9	126.5153	21	72.0	59.4994
10 Директен билирубин	10	56.1	85.3573	21	40.5	44.3783
10 АЛТ	10	71.1	58.0176	20	67.2	41.8151
10 АСТ	10	49.3	31.0568	21	54.8	29.1751
10 ГГТ	10	109.6	91.7578	21	202.5	194.4886
10 Алкална фосфатаза	10	492.8	291.3645	20	491.5	352.6802

10 Албумин	9	40.7	7.5320	20	37.2	5.6830
10 Сооднос неутрофил/лимфоц	9	3.0	2.2783	20	3.5	2.2648
10 Уреа	10	4.8	1.6714	21	6.7	2.4257
10 Гликоза	10	6.0	2.6426	21	7.1	2.9865
10 Креатинин	10	69.2	15.7787	21	92.6	30.0726
15 Вкупен билирубин	10	86.9	107.4103	21	49.4	36.1547
15 Директен билирубин	10	44.97	68.1862	21	24.8	23.1260
15 АЛТ	10	61.1	45.1910	20	53.9	40.8707
15 АСТ	10	41.9	24.1997	21	49.4	34.1655
15 ГГТ	10	120.0	173.1715	20	114.4	75.0109
15 Алкална фосфатаза	10	602.5	638.9249	21	394.5	237.2816
15 Албумин	9	39.3	6.7069	20	35.8	6.9902
15 Сооднос неутрофил/лимфоц	10	2.7	1.7571	20	3.7	4.5602
15 Уреа	10	5.2	1.4890	21	7.3	5.3414
15 Гликоза	10	6.2	2.8977	21	7.1	3.9423
15 Креатинин	10	72.6	14.2369	21	107.4	82.7130
Дескриптивна статистика	Инклузионен услов: ИГ и < 60 години			Инклузионен услов: ИГ и ≥ 60 години		
Ден/Варијабла	Валиден N	Просек	СД	Валиден N	Просек	СД
0 Вкупен билирубин	17	144.8	84.7117	14	200.9757	117.3976
0 Директен билирубин	16	80.8	57.1588	12	92.8400	61.0659
0 АЛТ	17	277.5	182.0616	14	179.6000	128.1315
0 АСТ	17	176.0	98.8992	14	128.2714	72.4907
0 ГГТ	17	392.1	469.2366	13	489.7308	329.3834
0 Алкална фосфатаза	14	682.7	498.7394	13	900.5	763.5577
0 Албумин	15	40.4	4.5405	10	37.0	4.4081
0 Сооднос неутрофил/лимфоц	16	2.96	1.7144	14	4.0	1.7178
0 Уреа	17	4.9	1.7281	14	5.8	2.0001
0 Гликоза	17	6.12	2.8004	14	6.7	3.1208
0 Креатинин	17	79.96	15.8656	14	88.8	25.0356
5 Вкупен билирубин	17	51.4	45.9915	14	147.2	128.5998
5 Директен билирубин	17	26.8	31.8751	14	74.8	73.7709
5 АЛТ	17	104.4	66.0859	14	111.9	90.3112
5 АСТ	17	70.5	46.5240	14	90.3	48.5956
5 ГГТ	17	266.4	279.8492	14	270.4	205.9306
5 Алкална фосфатаза	16	564.7	441.9829	14	577.8	363.3135
5 Албумин	17	43.2	3.7882	14	39.8	4.2153

5 Сооднос неутрофил/лимфоц	16	2.1	1.0293	13	3.6	1.7153
5 Уреа	17	4.9	1.7859	14	7.3	3.9419
5 Гликоза	17	6.6	4.7819	14	6.6	2.5127
5 Креатинин	17	80.3	21.9018	14	103.4	68.7615
10 Вкупен билирубин	17	36.1	28.2419	14	113.2	100.9178
10 Директен билирубин	15	16.4	20.4155	14	60.8	61.3975
10 АЛТ	16	70.3	35.8434	14	91.2	58.6779
10 АСТ	17	51.3	25.9282	14	76.6	34.7762
10 ГГТ	17	177.1	187.6417	14	196.6	162.2831
10 Алкална фосфатаза	17	406.7	297.4985	13	514.5	388.1722
10 Албумин	17	42.9	3.4565	13	38.8	4.5265
10 Сооднос неутрофил/лимфоц	16	1.7519	0.6915	13	3.5	1.7680
10 Уреа	17	4.7	1.8077	14	7.7	3.8193
10 Гликоза	17	6.3	4.0517	14	6.5	2.2292
10 Креатинин	17	87.2	14.2521	13	104.2	50.8507
15 Вкупен билирубин	17	25.5	17.7342	14	91.3	87.2938
15 Директен билирубин	17	10.8	14.9325	14	42.2	46.4041
15 АЛТ	17	74.6	83.0842	14	65.3	32.9794
15 АСТ	17	56.1	57.8819	14	61.1	37.6570
15 ГГТ	17	173.2	312.8592	14	142.3	116.5631
15 Алкална фосфатаза	17	369.4	366.5875	13	410.2	393.4397
15 Албумин	17	42.2	3.7255	14	39.8	5.7679
15 Сооднос неутрофил/лимфоц	17	2.3	2.2378	14	3.8	1.7143
15 Уреа	17	5.0	1.6996	14	8.2	2.8155
15 Глукоза	17	5.9	3.1558	14	6.5	2.2817
15 Креатинин	17	85.5	17.3926	14	101.7	36.3419

Разликата меѓу просечните вредности на **вкупен билирубин, директен билирубин, АСТ, АЛФ, сооднос на неутрофили / лимфоцити, албумин и гликоза** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот дена по завршување на постапката во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) не беше статистички значајна за $p > 0.05$ во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **ГГТ** на 5-тиот ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,038040$) во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **уреа** на денот 0 и на 10-тиот ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,010563$; $p = 0,049417$) во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **креатинин** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-тиот, 10-тиот и 15-тиот ден по ендоскопска процедура во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0,002891$; $p = 0.029815$; $p = 0.021277$; $p = 0.016961$) во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **вкупен билирубин** на 5-от, 10-от и 15-от ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.016329$; $p = 0.014639$; $p = 0.011072$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **директен билирубин** на 5-от, 10-от и 15-от ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.017236$; $p = 0.005588$; $p = 0.002242$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **сооднос неутрофили/лимфоцити** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-от, 10-от и 15-от ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.033994$; $p = 0.028334$; $p = 0.017882$; $p = 0.003528$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **АСТ** на 10-от ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.019183$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **АЛТ, АЛФ, креатинин и гликоза** на денот 0 (пред процедурата) и на 5-от, 10-от и 15-от ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) не беше статистички значајна за $p > 0.05$ во контролната група (КГ).

Разликата меѓу просечните вредности на **уреа** на 5-от, 10-от и 15-от ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.029023$; $p = 0.042929$; $p = 0.002393$) во КГ.

Разликата меѓу просечните вредности на **албумин** на 5-от и 10-от ден во однос на возраста (<60г наспроти \geq 60г) беше статистички значајна за $p < 0.05$ ($p = 0.029023$; $p = 0.010682$) во КГ.

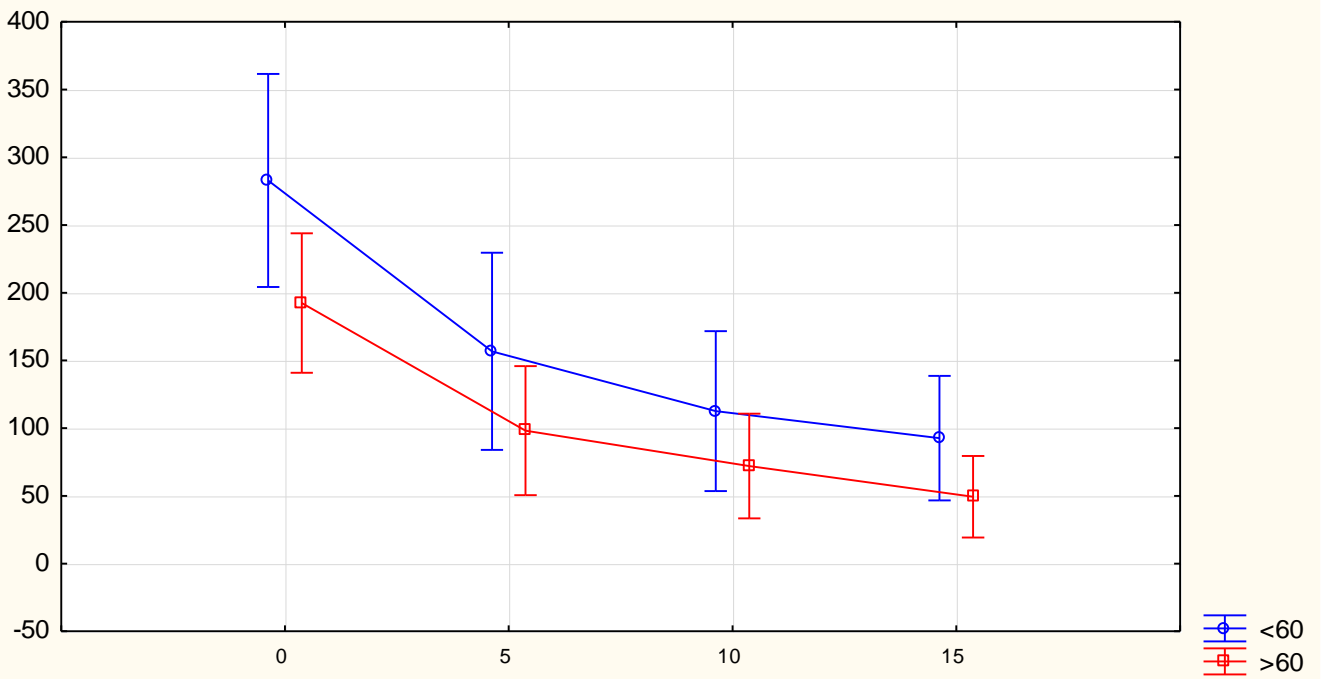
Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но имаше значително влијание врз вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ ($p = 0,008696$) (Табела 42). Постоеше значајна разлика меѓу вредностите на **вкупен билирубин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 42 и Слика 42 а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на **вкупен билирубин** во деновите 0, 5,10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 42).

Табела 42 Споредба на вредности на **вкупен билирубин** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥ 60 годишна возраст во двете групи

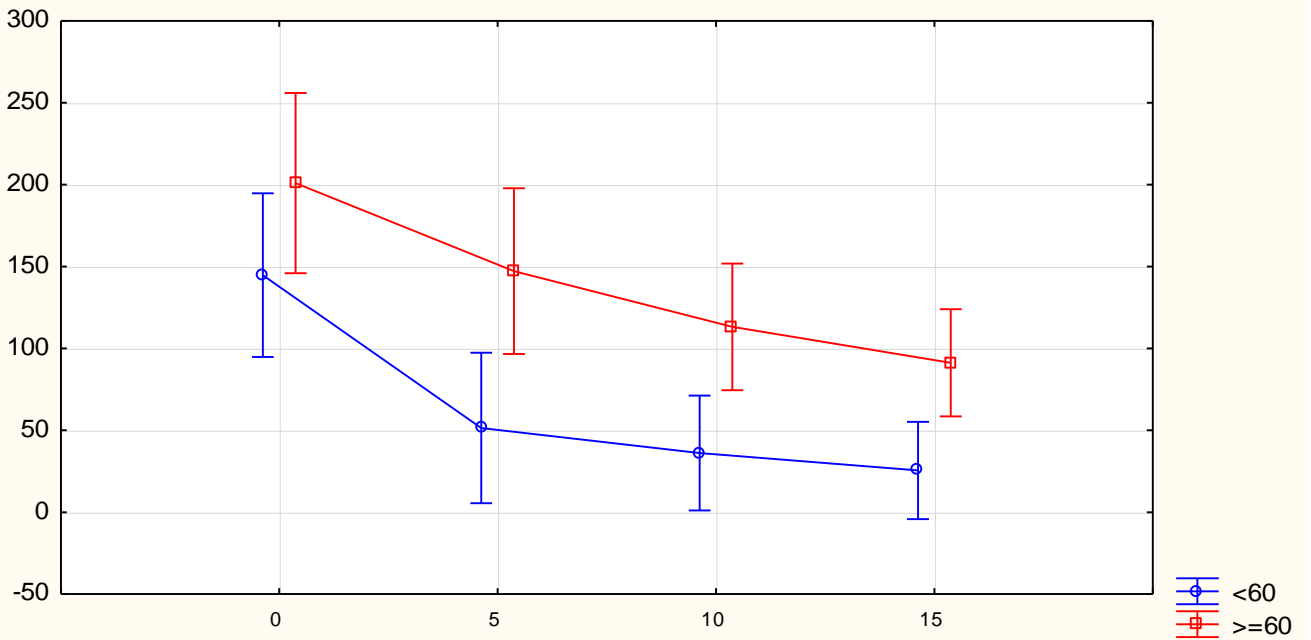
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>Вкупен билирубин/ 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	1758599	1	1758599	60.97826	0.000000
возраст	85423	1	85423	2.96198	0.096277
Грешка	807513	28	28840		
P1	415069	3	138356	53.12264	0.000000
P1*возраст	9959	3	3320	1.27457	0.288421
Грешка	218775	84	2604		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
<i>Вкупен билирубин/ 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	1260700	1	1260700	59.84799	0.000000
возраст	166814	1	166814	7.91901	0.008696
Грешка	610886	29	21065		
P1	235881	3	78627	37.75343	0.000000
P1*возраст	6672	3	2224	1.06792	0.367007
Грешка	181190	87	2083		

Графикон бр 42 Просечна вредност на **тотал билирубин** според возрасни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ

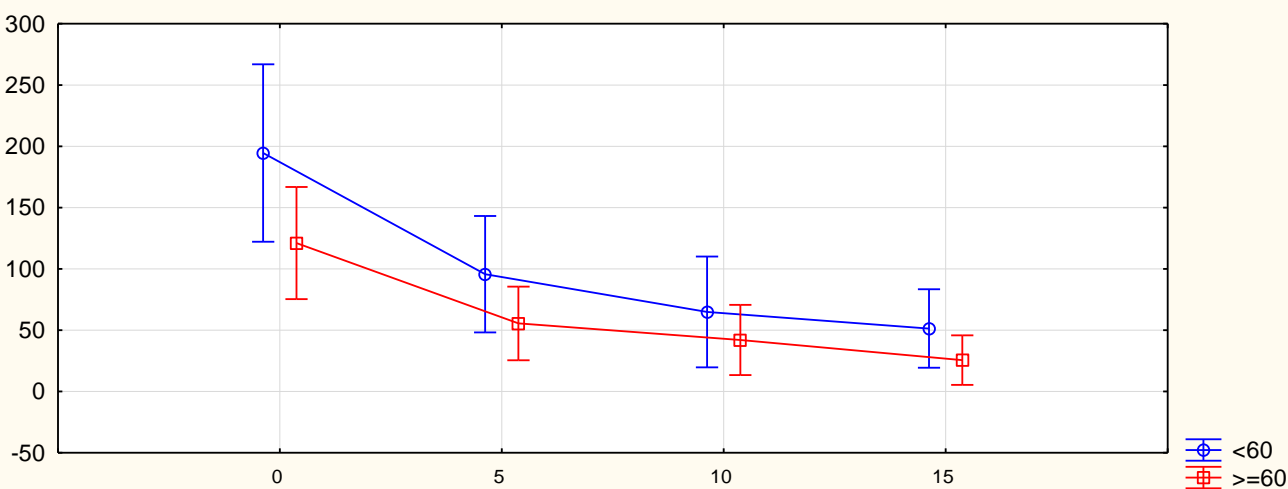


Табела 43 Споредба на вредности на **директен билирубин** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

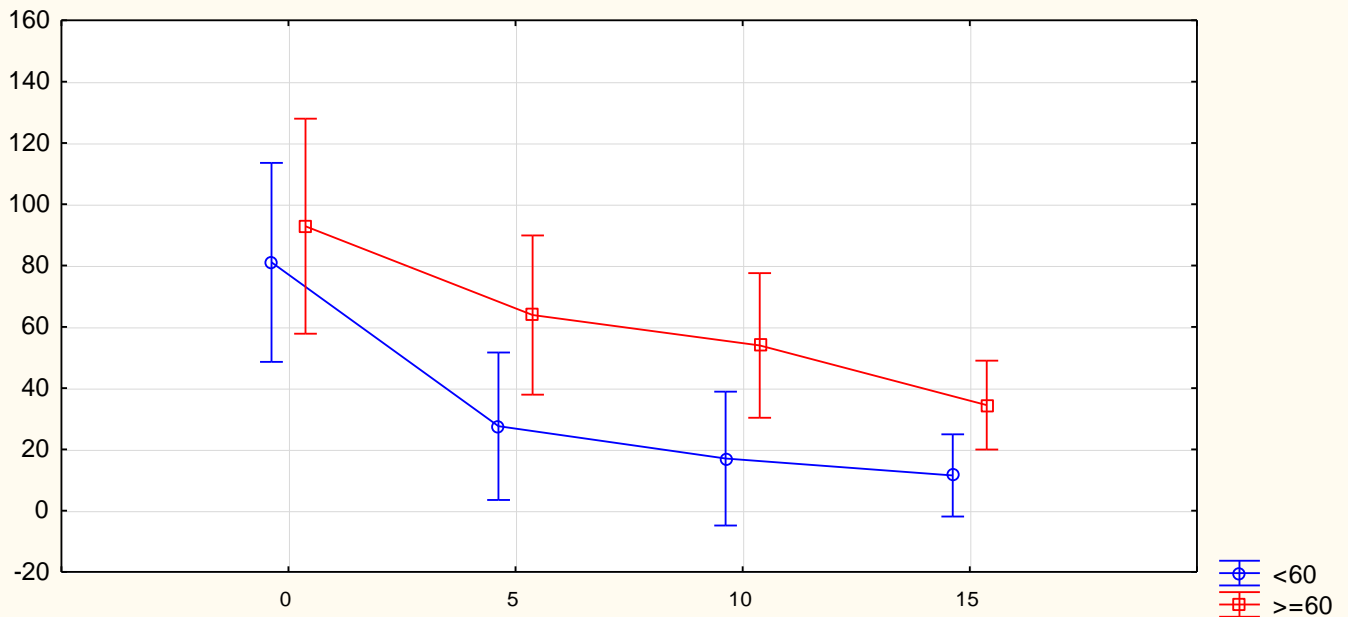
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
Директен билирубин/ 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	605001.3	1	605001.3	40.02804	0.000001
Возраст	37598.2	1	37598.2	2.48757	0.126840
Грешка	392975.4	26	15114.4		
P1	194194.0	3	64731.3	39.81763	0.000000
P1*возраст	9210.3	3	3070.1	1.88848	0.138411
Грешка	126804.2	78	1625.7		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	235989.1	1	235989.1	45.41571	0.000001
Возраст	18813.3	1	18813.3	3.62058	0.069133
Грешка	124708.8	24	5196.2		
P1	59563.8	3	19854.6	25.57084	0.000000
P1*возраст	2791.3	3	930.4	1.19833	0.316604
Грешка	55904.7	72	776.5		

Графикон бр 43 Просечна вредност на **директ билирубин** според возрастни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



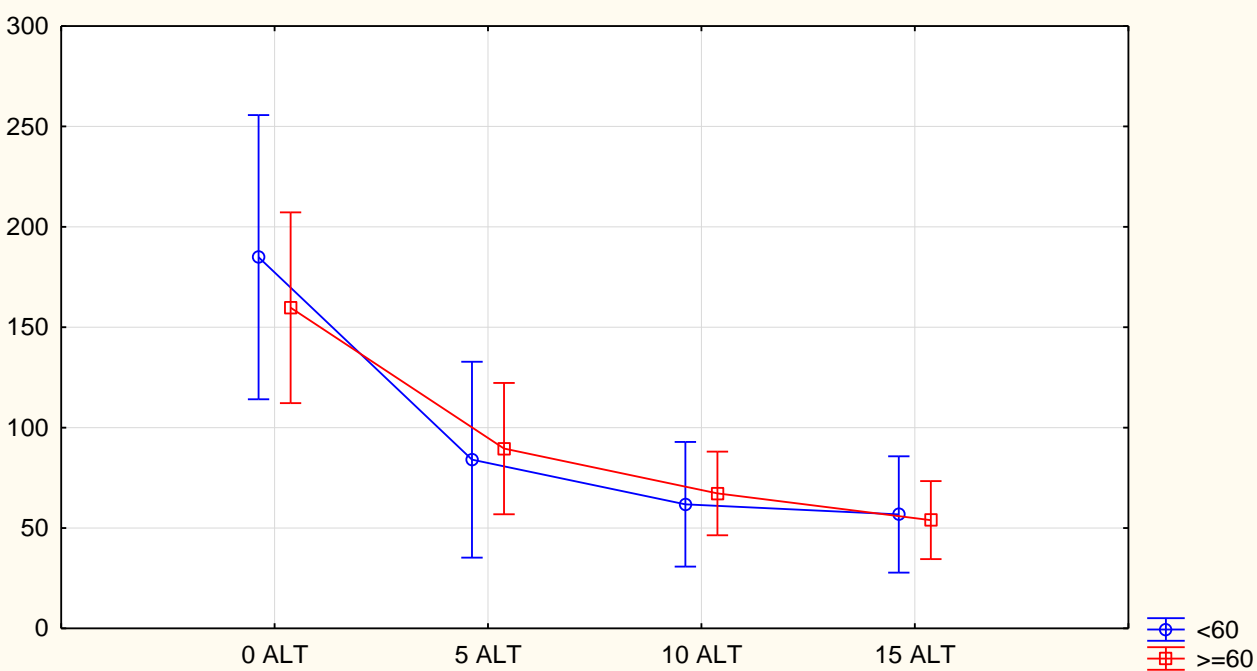
Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *директен билирубин* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 43). Постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *директен билирубин* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 43 и Слика 43 а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *директен билирубин* во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста (<60г наспроти ≥ 60 г) во ИГ и КГ (Табела 43).

Табела 44 Споредба на вредности на **АЛТ** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

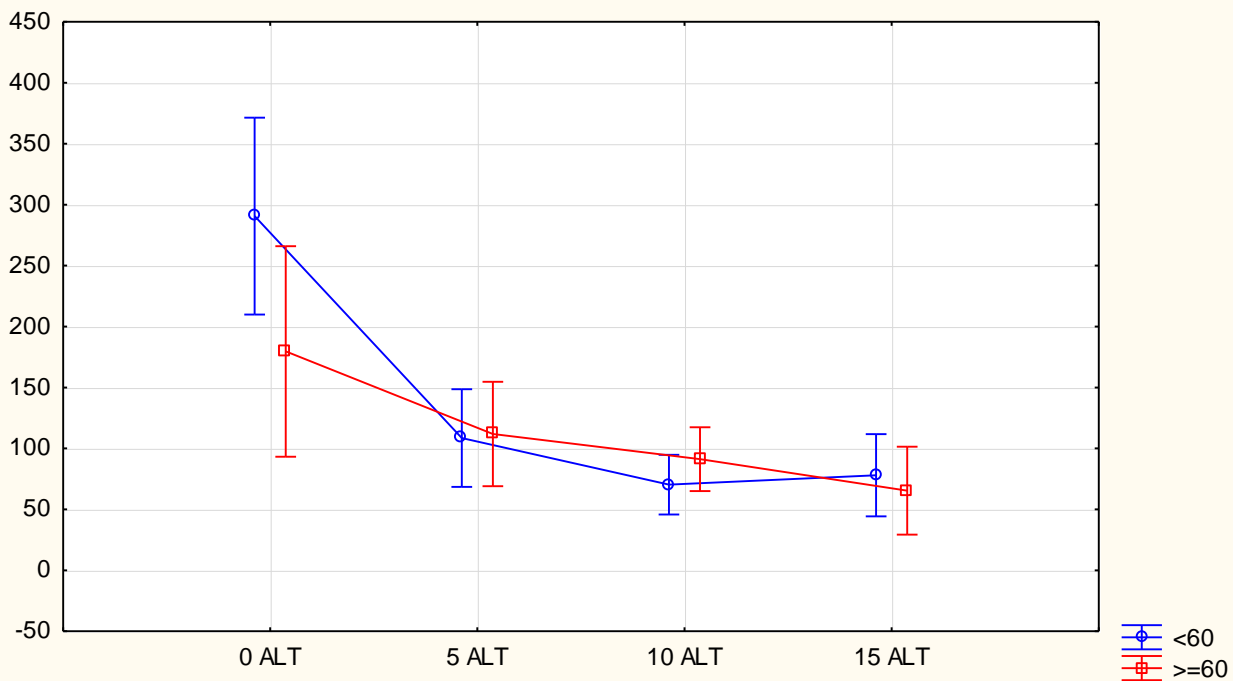
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>АЛТ / 0,5,10,15 day</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	891360.2	1	891360.2	81.95766	0.000000
возраст	453.1	1	453.1	0.04166	0.839807
Грешка	293648.3	27	10875.9		
P1	212157.5	3	70719.2	24.17100	0.000000
P1*возраст	3908.1	3	1302.7	0.44525	0.721320
Грешка	236988.7	81	2925.8		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	1849601	1	1849601	100.3163	0.000000
возраст	18449	1	18449	1.0006	0.325734
Грешка	516255	28	18438		
P1	512203	3	170734	26.6774	0.000000
P1*возраст	78152	3	26051	4.0704	0.009446
Грешка	537597	84	6400		

Графикон бр 44 Просечна вредност на **АЛТ** според возрастни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *АЛТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 44). Постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *АЛТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 44 и слика 44 а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *АЛТ* во деновите 0, 5,10 и 15 и возраста во ИГ, но постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *АЛТ* во деновите 0, 5,10 и 15 и возраста во КГ за ($p = 0.009446$) (Табела 44).

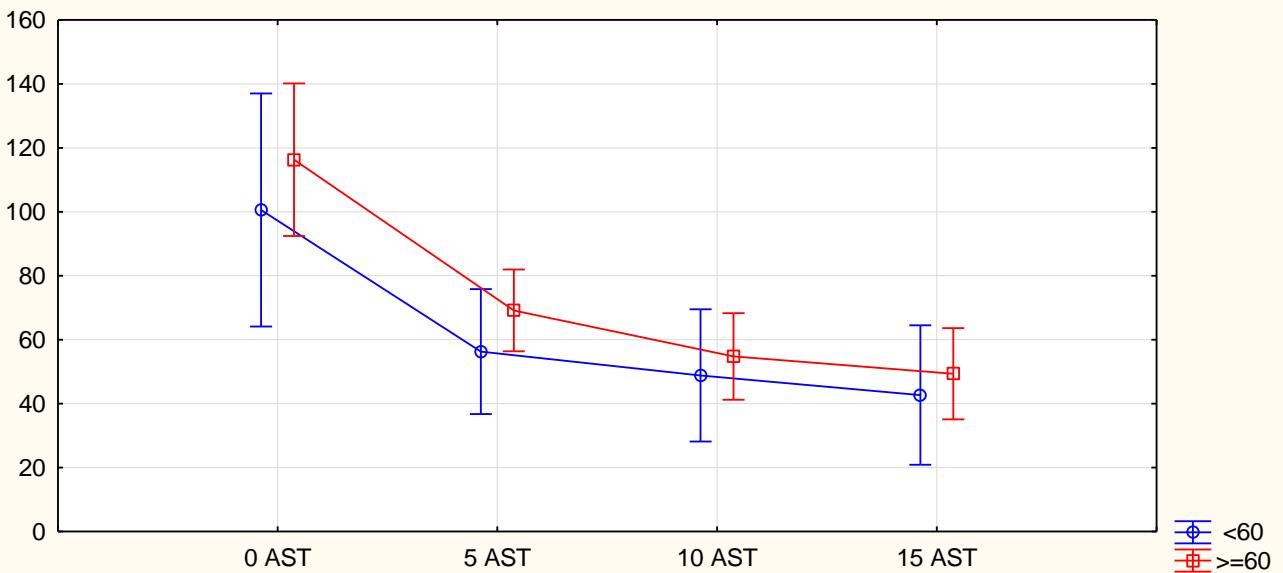
Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *АСТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 45). Постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *АСТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 45 и слика 45 а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *АСТ* во деновите 0, 5,10 и 15 и возраста во ИГ, но постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *АСТ* во деновите 0, 5,10 и 15 и возраста во КГ за ($p = 0.004169$) (Табела 45).

Табела 45 Споредба на вредности на **AST** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

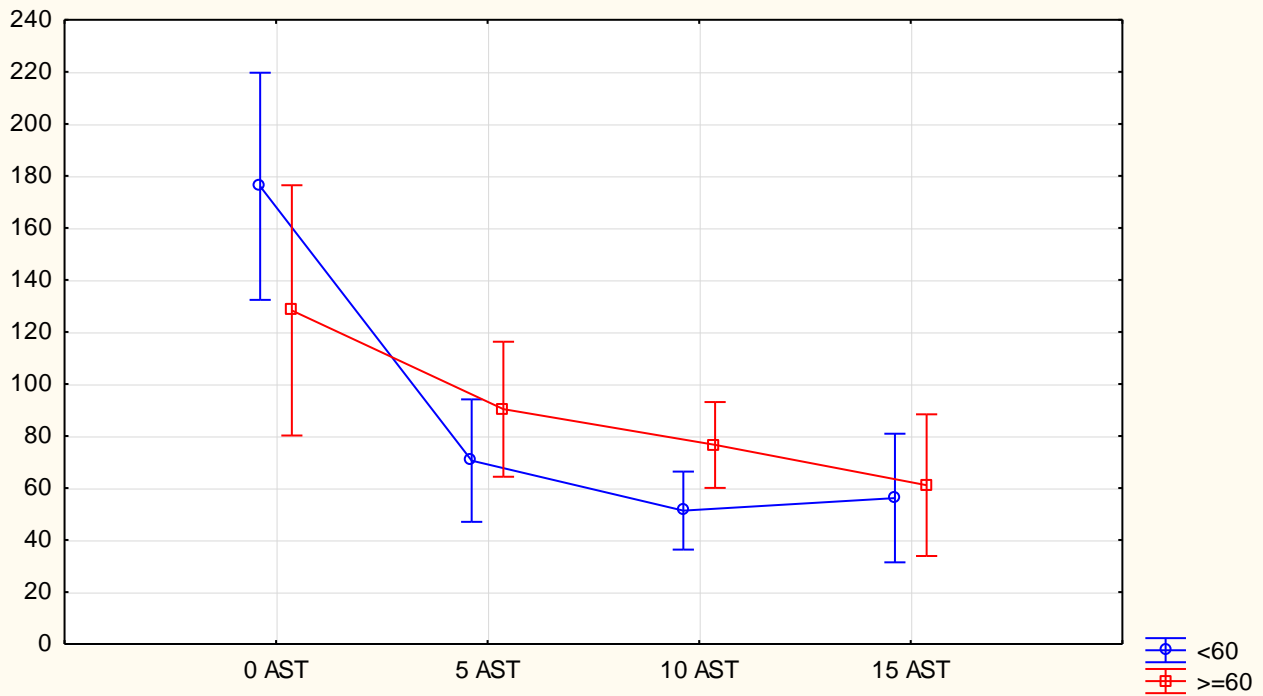
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>AST/0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	455881.8	1	455881.8	164.1750	0.000000
возраст	2671.2	1	2671.2	0.9620	0.335094
Грешка	77750.5	28	2776.8		
P1	60638.8	3	20212.9	21.4584	0.000000
P1*возраст	428.1	3	142.7	0.1515	0.928452
Грешка	79124.6	84	942.0		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	968034.4	1	968034.4	185.8508	0.000000
возраст	9.3	1	9.3	0.0018	0.966674
Грешка	151051.3	29	5208.7		
P1	172361.6	3	57453.9	21.0366	0.000000
P1*возраст	25564.4	3	8521.5	3.1201	0.030090
Грешка	237608.9	87	2731.1		

Графикон бр 45 Просечна вредност на **AST** според возрастни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *ГГТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 46). Постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *ГГТ* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 46 и Слика 46 а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *ГГТ* во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 46).

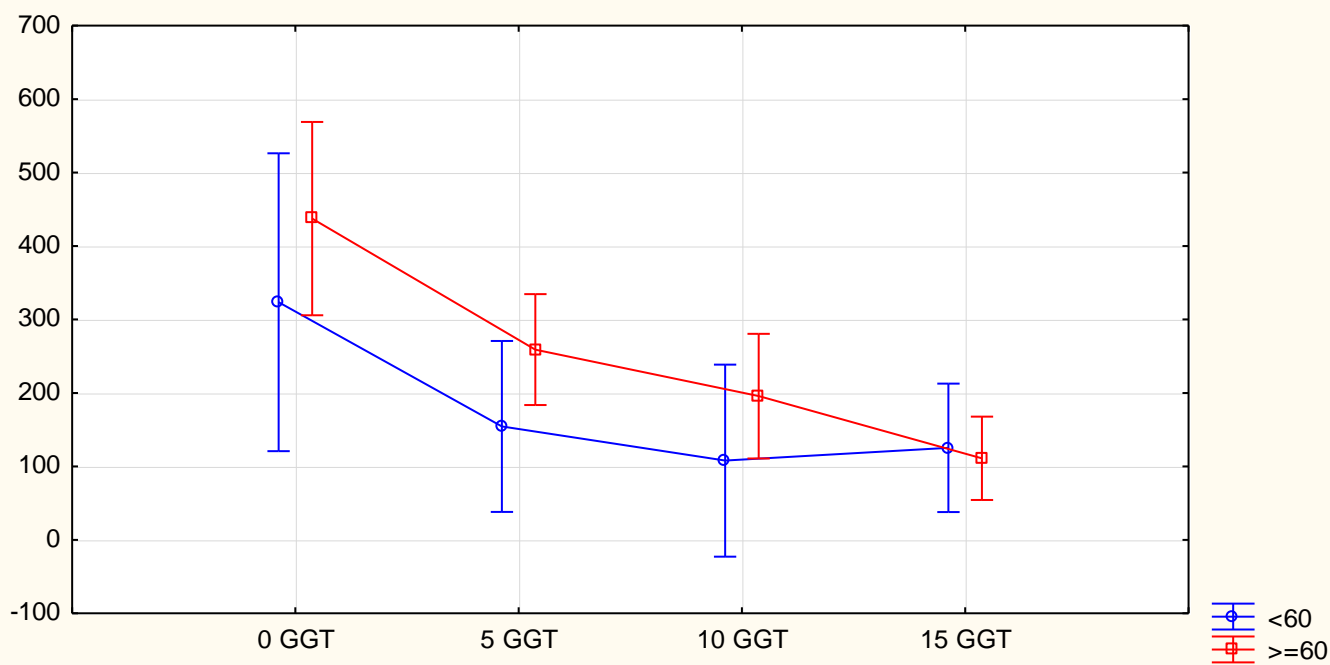
Табела 46 Споредба на вредности на **ГГТ** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>ГГТ/ 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	4135351	1	4135351	42.03136	0.000001
возраст	120034	1	120034	1.22002	0.279875
Грешка	2459682	25	98387		
P1	918553	3	306184	17.91416	0.000000
P1*возраст	59055	3	19685	1.15173	0.333928
Грешка	1281881	75	17092		

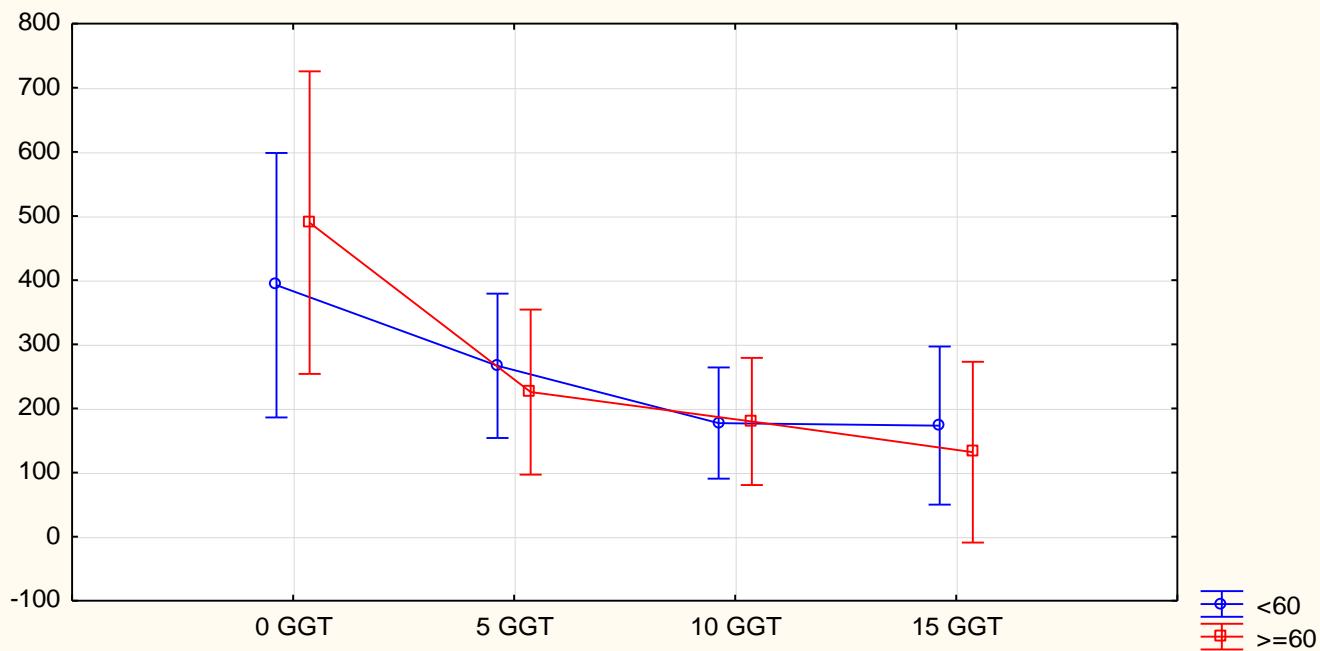
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	7629280	1	7629280	37.17645	0.000001
возраст	581	1	581	0.00283	0.957936
Грешка	5746107	28	205218		
P1	1504126	3	501375	13.62265	0.000000
P1*возраст	94595	3	31532	0.85673	0.466927
Грешка	3091583	84	36805		

Графикон бр 46 Просечна вредност на **GGT** според возрасни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ

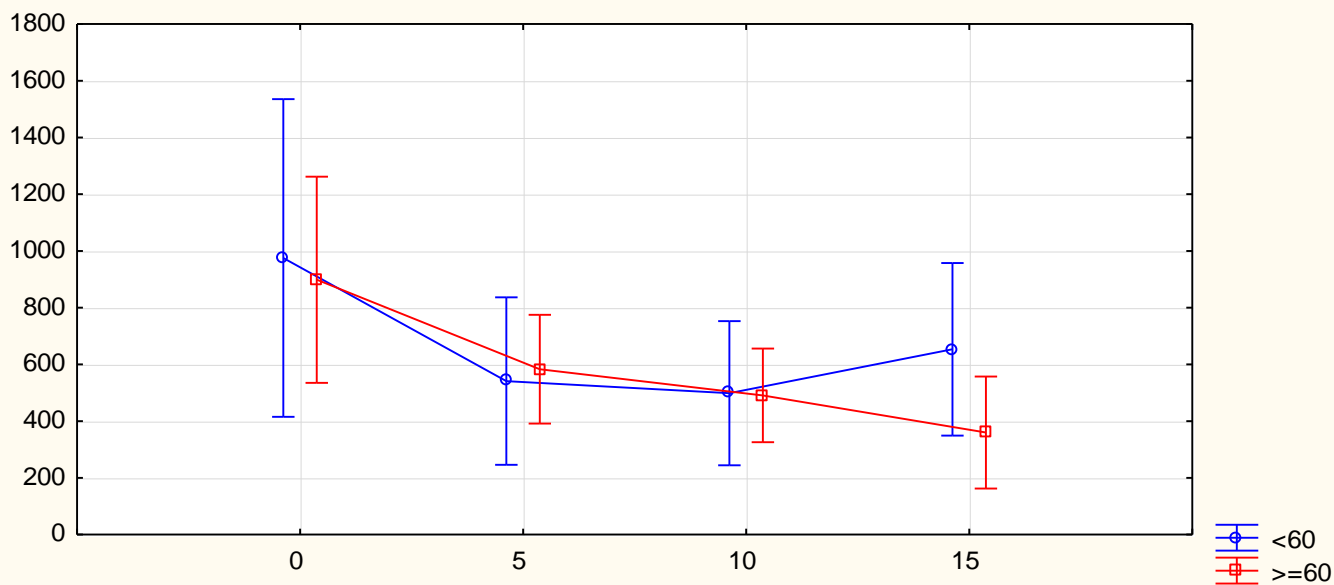


Табела 47 Споредба на вредности на **АЛФ** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

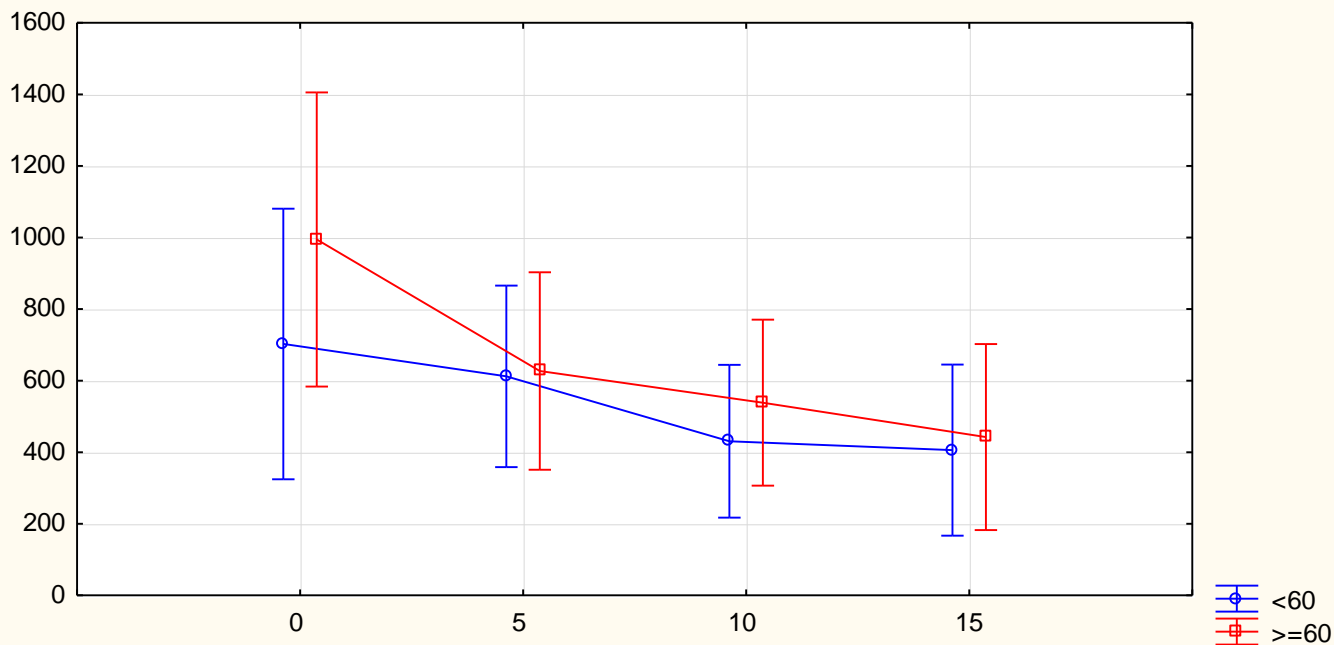
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>АЛФ / 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	35202723	1	35202723	50.86123	0.000000
возраст	158748	1	158748	0.22936	0.636161
Грешка	17303320	25	692133		
P1	2976122	3	992041	8.26725	0.000080
P1*возраст	369182	3	123061	1.02553	0.386245
Грешка	8999738	75	119997		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	33654542	1	33654542	45.94786	0.000001
возраст	303373	1	303373	0.41419	0.526503
Грешка	16113915	22	732451		
P1	2531314	3	843771	12.37819	0.000002
P1*возраст	283330	3	94443	1.38549	0.254948
Грешка	4498953	66	68166		

Графикон бр 47 Просечна вредност на *ALP* според возрастни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *ALP* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 47). Постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *ALP* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 47 и слика

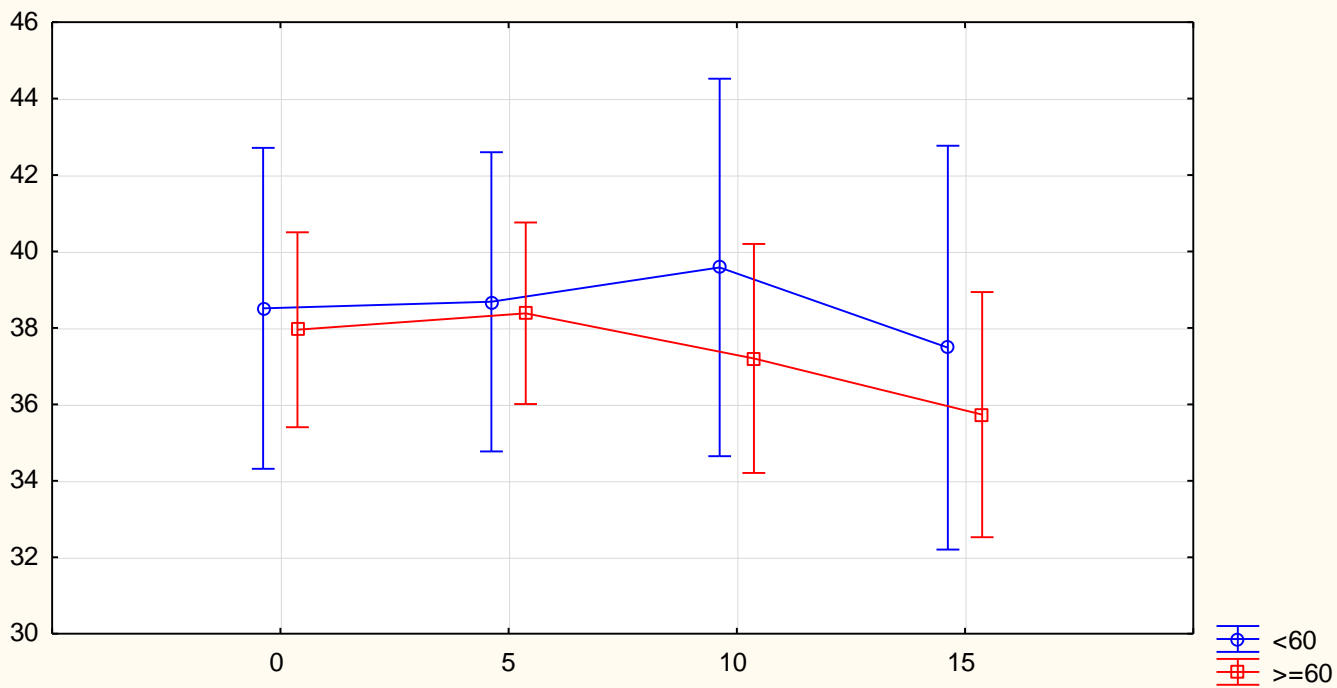
47 а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на **АЛФ** во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 47).

Табела 48 Споредба на вредности на **албумин** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

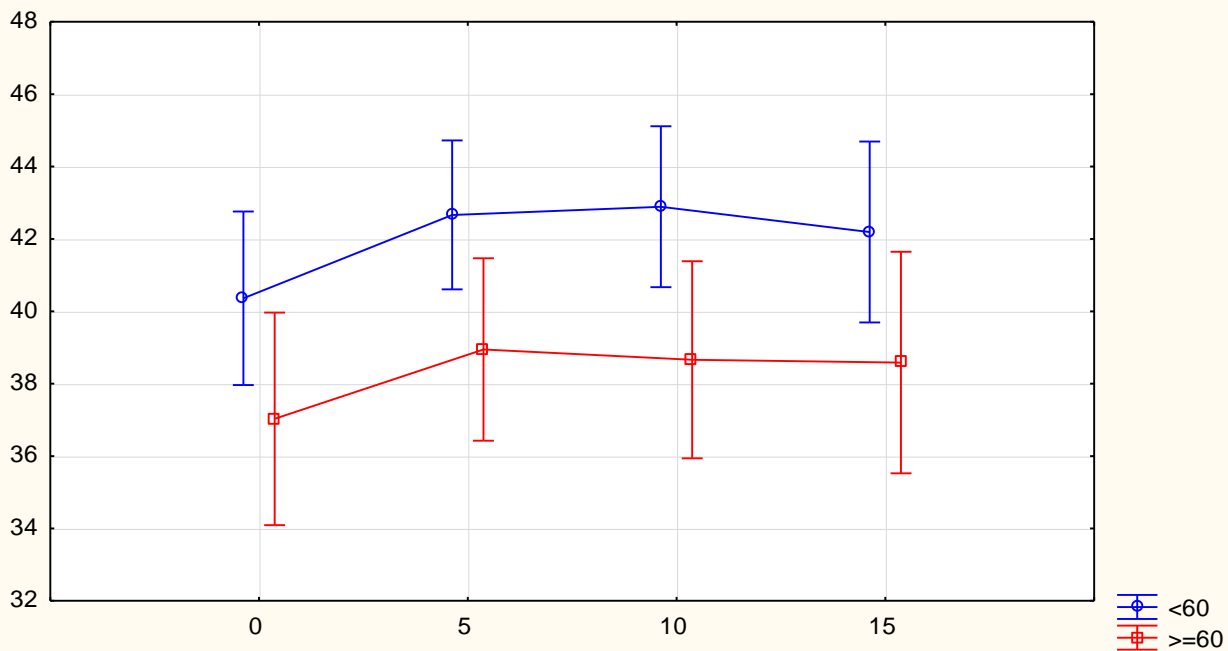
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
интерцепт	SS	Степен на слобода	MS	F	P
возраст	117832.2	1	117832.2	1235.250	0.000000
Грешка	31.9	1	31.9	0.334	0.568628
P1	2289.4	24	95.4		
P1*возраст	49.4	3	16.5	1.105	0.352651
Грешка	14.9	3	5.0	0.332	0.802001
интерцепт	1072.8	72	14.9		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	154880.1	1	154880.1	3589.604	0.000000
возраст	332.2	1	332.2	7.700	0.010772
Грешка	992.4	23	43.1		
P1	71.8	3	23.9	2.311	0.083771
P1*возраст	2.5	3	0.8	0.081	0.969988
Грешка	714.6	69	10.4		

Графикон бр 48 Просечна вредност на *албумин* според возрасни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



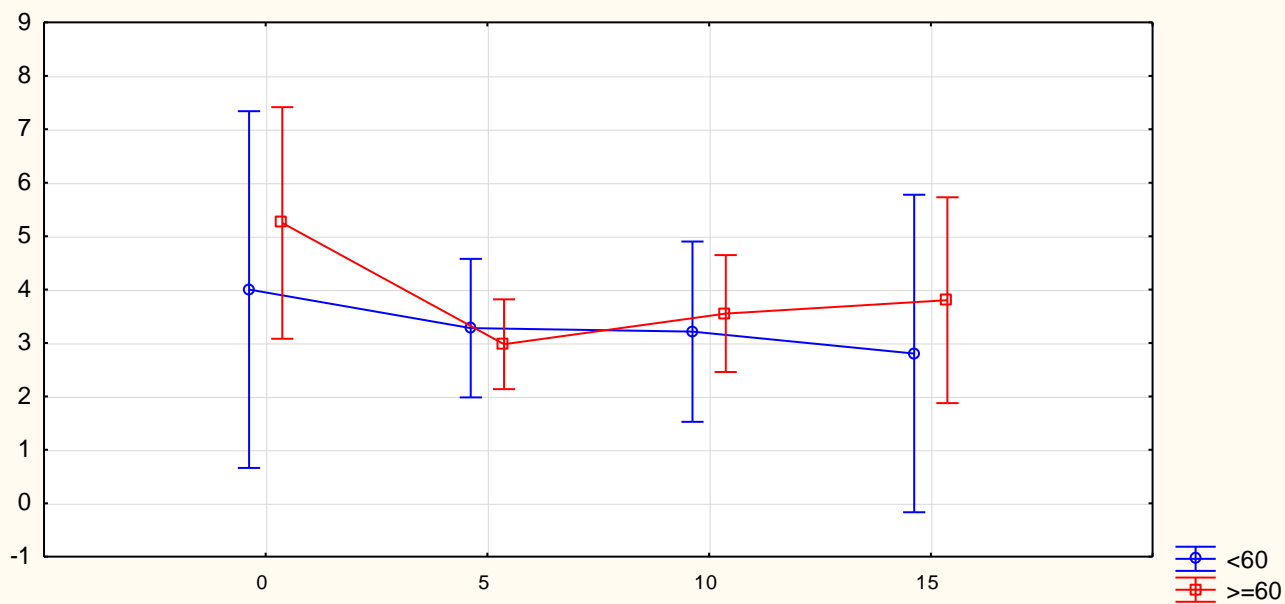
Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *албумин* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но имаше сигнификантно влијание врз вредностите на *албумин* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ ($p=0.010772$) (Табела 48). Не постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *албумин* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но постоеше сигнификантна разлика во КТ (Табела 48 и Слика 48а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *албумин* во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 48).

Табела 49 Споредба на вредности на **соодносот Неутрофили/лимфоцити** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥ 60 годишна возраст во двете групи

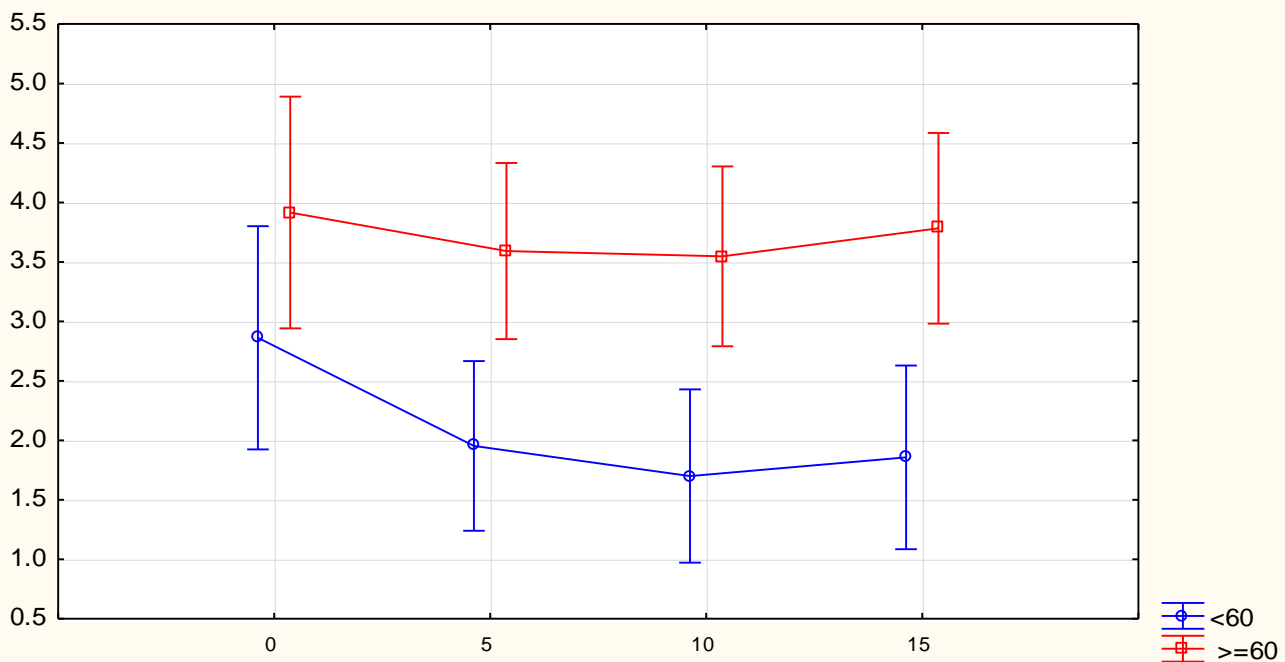
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>Сооднос Неутрофили/лимфоцити 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	1173.090	1	1173.090	54.88907	0.000000
Возраст	7.336	1	7.336	0.34326	0.563207
Грешка	534.300	25	21.372		
P1	31.674	3	10.558	1.27458	0.289271
P1*возраст	8.177	3	2.726	0.32906	0.804342
Грешка	621.255	75	8.283		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
Интерцепт	907.7990	1	907.7990	166.7000	0.000000
Возраст	70.4140	1	70.4140	12.9302	0.001387
Грешка	136.1426	25	5.4457		
P1	9.1130	3	3.0377	3.1891	0.028458
P1*возраст	3.1450	3	1.0483	1.1006	0.354310
Грешка	71.4388	75	0.9525		

Графикон бр 49 Просечна вредност на *неутрофили/лимфоцити* според возрастни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *соодносот неутрофили/лимфоцити* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, имаше

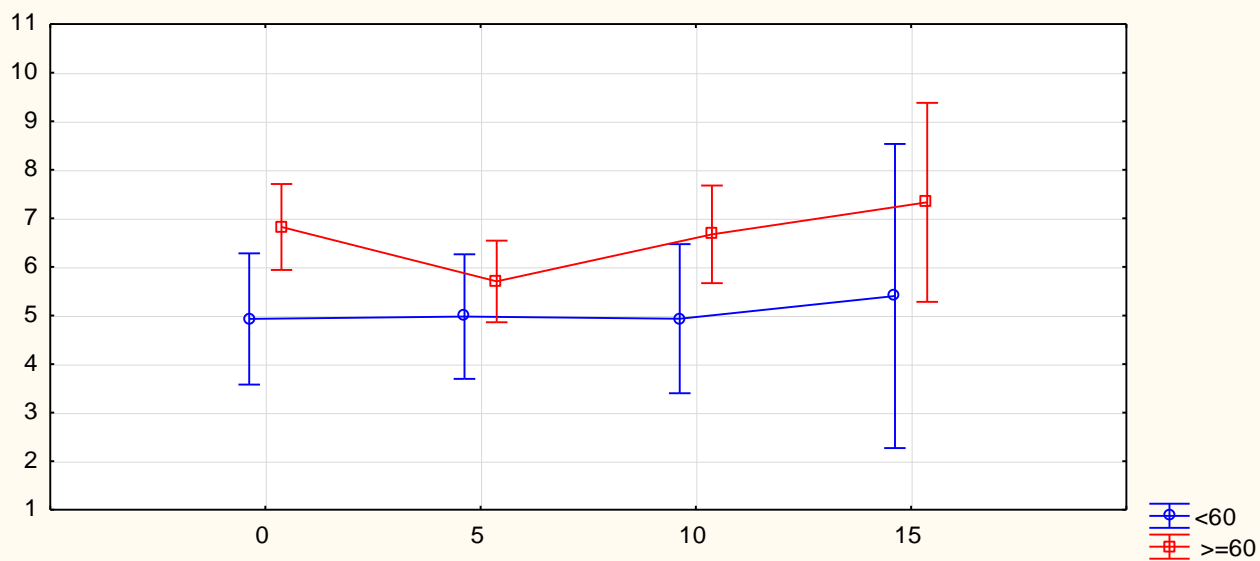
сигнификантно влијание врз вредностите на *соодносот неутрофили/лимфоцити* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ ($p = 0.001387$) (Табела 49). Не постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *соодносот неутрофили/лимфоцити* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но постоеше сигнификантна разлика во КТ ($p = 0.028458$) (Табела 49 и Слика 49а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *соодносот неутрофили/лимфоцити* во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 49). Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на *уреа* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но имаше сигнификантно влијание врз вредностите на *уреа* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ ($p = 0.003102$) (Табела 50). Не постоеше значајна разлика меѓу вредностите на *уреа* на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но постоеше сигнификантна разлика во КТ ($p = 0.042215$) (Табела 50 и слика 50а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на *уреа* во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 50).

Табела 50 Споредба на вредности на *уреа* помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥ 60 годишна возраст во двете групи

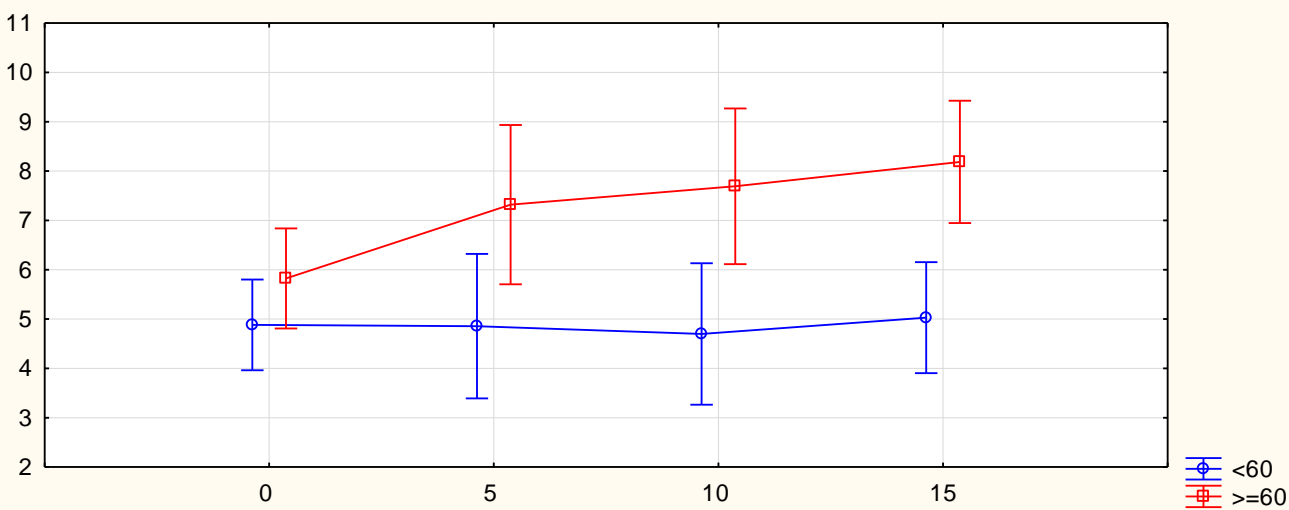
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
<i>уреа / 0,5,10,15 ден</i>	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	3444.833	1	3444.833	220.2775	0.000000
возраст	62.175	1	62.175	3.9757	0.055982
Грешка	437.881	28	15.639		
P1	13.342	3	4.447	0.7465	0.527387
P1*возраст	6.162	3	2.054	0.3448	0.793001
Грешка	500.438	84	5.958		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	4512.550	1	4512.550	268.0575	0.000000
возраст	175.232	1	175.232	10.4092	0.003102
Грешка	488.194	29	16.834		
P1	25.106	3	8.369	2.8463	0.042215
P1*возраст	23.468	3	7.823	2.6605	0.053116
Грешка	255.803	87	2.940		

Графикон бр 50 Просечна вредност на *уреа* според возрасни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ

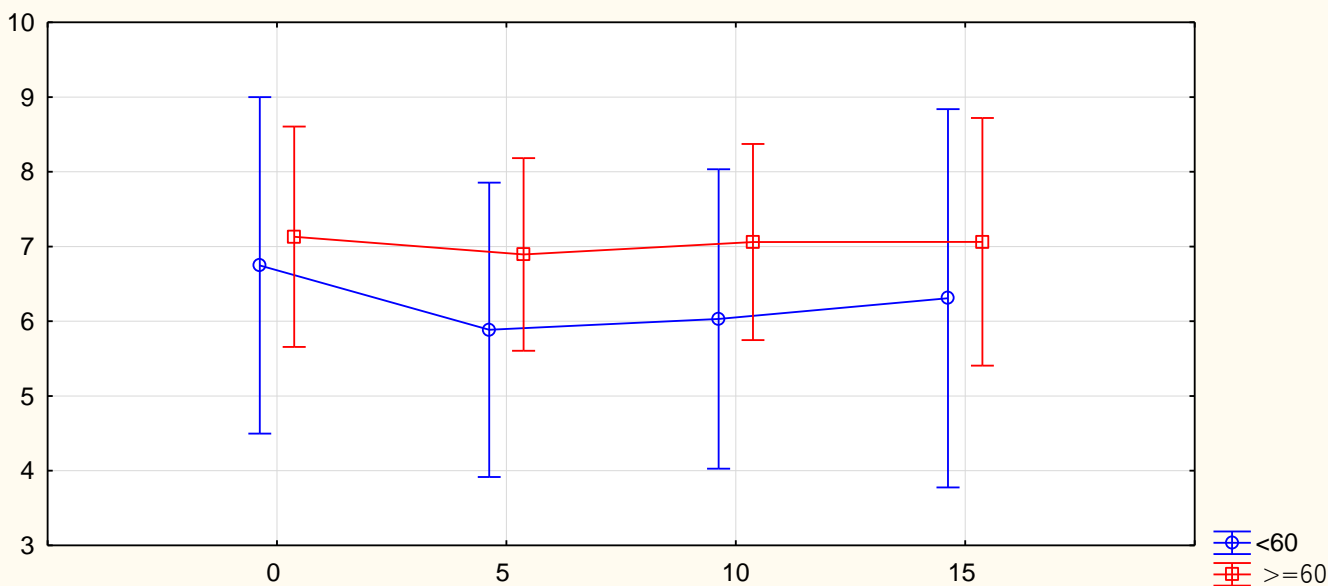


Табела 51 Споредба на вредности на **гликоза** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

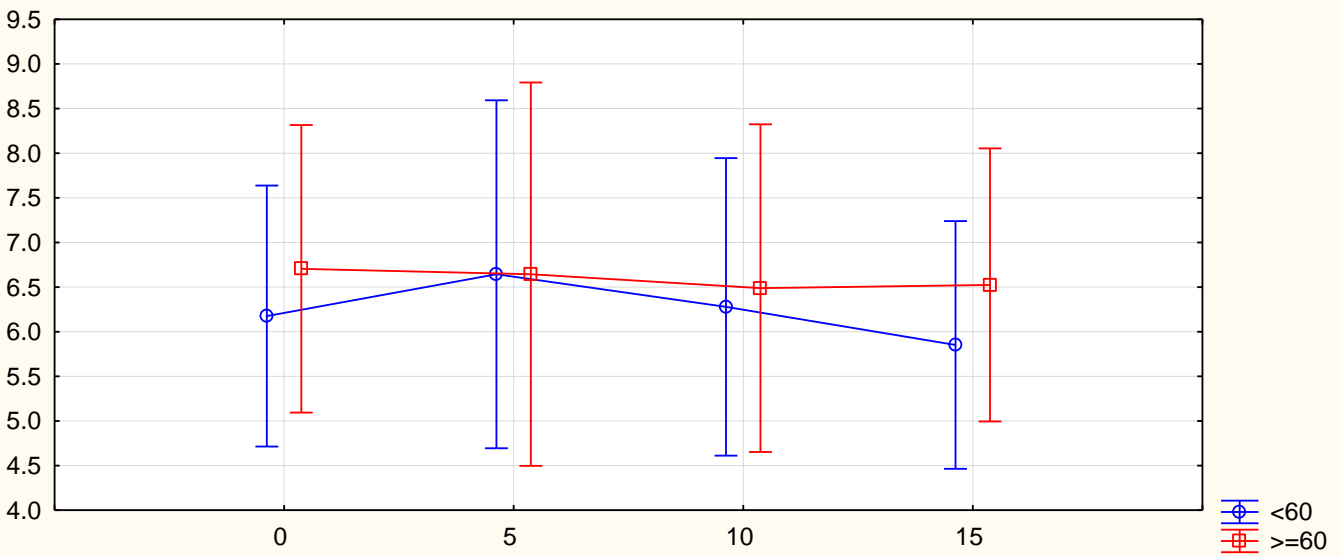
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
-гликоза / 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	4444.285	1	4444.285	148.9160	0.000000
возраст	15.886	1	15.886	0.5323	0.471706
Грешка	835.639	28	29.844		
P1	4.109	3	1.370	0.3506	0.788836
P1*возраст	1.713	3	0.571	0.1461	0.931917
Грешка	328.220	84	3.907		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	5053.166	1	5053.166	125.0365	0.000000
возраст	3.826	1	3.826	0.0947	0.760523
Грешка	1171.992	29	40.414		
P1	3.242	3	1.081	1.1419	0.336788
P1*возраст	2.138	3	0.713	0.7531	0.523496
Грешка	82.332	87	0.946		

Графикон бр 51 Просечна вредност на **гликоза** според возрастни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на **глицерола** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ (Табела 51). Не постоеше значајна разлика меѓу вредностите на **глицерола** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ и КГ ($p = 0.000000$) (Табела 51 и слика 51 а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на **глицерола** во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 51).

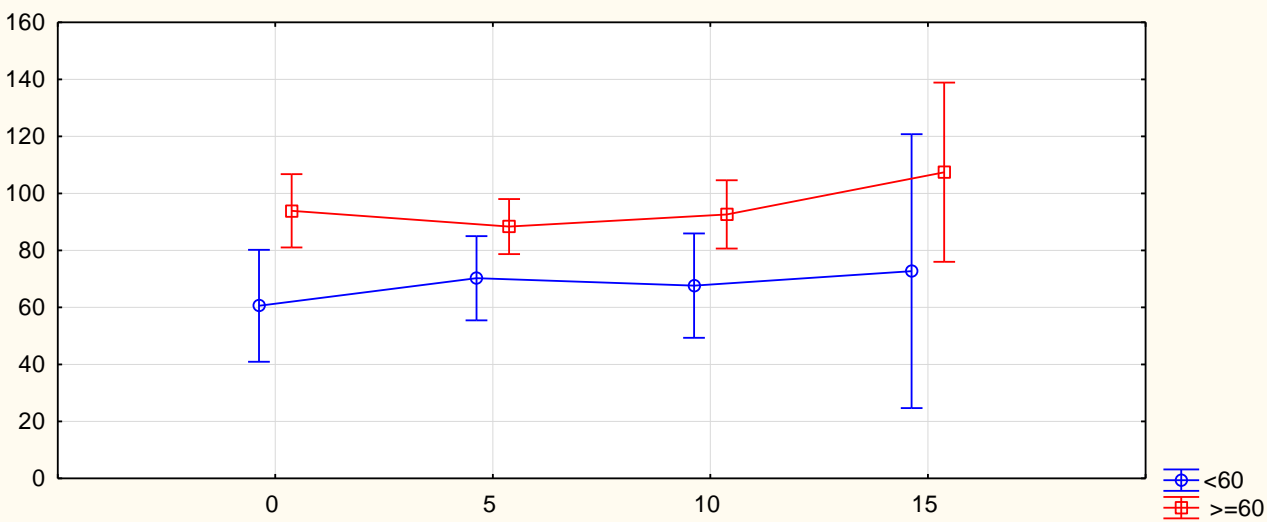
Возраста немаше сигнификантно влијание врз вредностите на **креатинин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но имаше сигнификантно влијание врз вредностите на **креатинин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во КГ ($p = 0.023777$) (Табела 52). Не постоеше значајна разлика меѓу вредностите на **креатинин** на денот 0 и во деновите 5, 10 и 15 во ИГ, но постоеше сигнификантна разлика во КГ ($p = 0.042215$) (Табела 52 и слика 52а, б). Не постоеше значајна интеракција помеѓу вредностите на **креатинин** во деновите 0, 5, 10 и 15 и возраста во ИГ и КГ (Табела 52).

Табела 52 Споредба на вредности на **креатинин** помеѓу пациенти <60 годишна возраст и пациенти ≥60 годишна возраст во двете групи

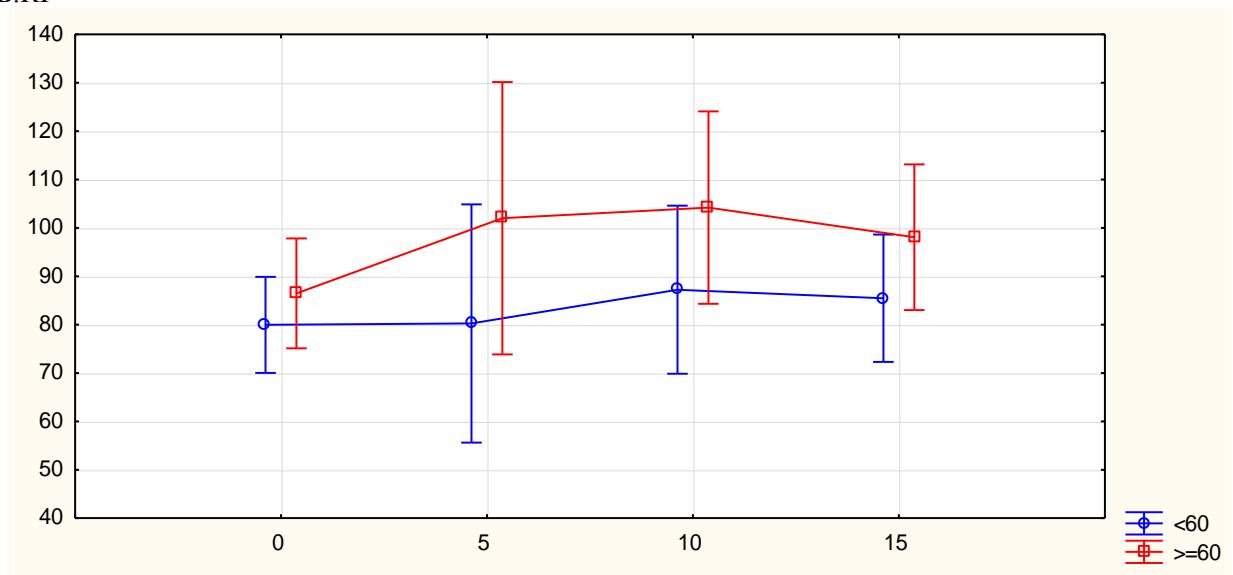
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: ИГ					
-Креатинин / 0,5,10,15 ден	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	672472.7	1	672472.7	197.6632	0.000000
возраст	19446.1	1	19446.1	5.7159	0.023777
Грешка	95259.2	28	3402.1		
P1	2482.1	3	827.4	0.6967	0.556656
P1*возраст	1135.2	3	378.4	0.3186	0.811865
Грешка	99757.2	84	1187.6		
Repeated Measures Analysis of Variance ; Инклузионен услов: КГ					
	SS	Степен на слобода	MS	F	P
интерцепт	973296.9	1	973296.9	284.2312	0.000000
возраст	12593.7	1	12593.7	3.6777	0.065396
Грешка	95880.8	28	3424.3		
P1	2491.5	3	830.5	2.3196	0.081205
P1*возраст	2450.6	3	816.9	2.2815	0.085102
Грешка	30075.6	84	358.0		

Графикон бр 52 Просечна вредност на **креатинин** според возрастни групи (<60г и ≥60г)

А.ИГ



Б.КГ



5 ДИСКУСИЈА

Во студијата на Hsu и сор. покажано е дека, УДХК, најверојатно, нема бенефит кај пациентите со изразена опструктивна жолтица по успешно дренирање [63]. Оваа студија не успеа да докаже корисен ефект на УДХК.

Согласно нашето досегашно знаење, ниту една друга студија не го евалуирала ефектот на УДХК кај пациенти со опструктивна жолтица по ендоскопски третман.

Во оваа студија беше оценет ефектот на УДХК на функционалната реставрација на црниот дроб кај пациенти со опструктивна жолтица по ендоскопски третман. Пациентите по случаен избор беа поделени во две групи: во испитната група (ИГ) и во контролната група. Пациентите во ИГ беа третирани со УДХК, а пациентите во КГ не биеа третирани со УДХК. Во оваа студија беше евидентирано влијанието на УДХК на функционалните тестови на црниот дроб.

Студијата покажа дека разликата на просечната вредност на вкупниот билирубин и директниот билирубин помеѓу денот 0 и 5-от, 10-от и 15-от беше статистички значајна во двете групи. Разликата на просечните вредности, меѓу групите, беше статистички значајна на денот 0, но не беше и во другите денови. Стапката на намалување на вкупниот и директниот билирубин, помеѓу 15-от ден во споредба со денот 0, беше поголема кај ИГ отколку во КГ (вкупен билирубин; 72,6% наспроти 67,6%, и директен билирубин, 78,1% наспроти 71%). Разликата на просечните вредности на АЛТ, АСТ, ГГТ, АЛФ и сооднос Н/Л помеѓу денот 0 и деновите 5, 10 и 15 беше статистички значајна во двете групи, но разликата меѓу групите не беше статистички значајна. Стапката на намалување на ГГТ и соодносот Н/Л, на 15-от во споредба со денот 0, беше поголема кај ИГ отколку во КГ (ГГТ; 71,5% наспроти 63,4%, соодносот Н/Л; 29% наспроти 17%), додека стапката на намалување на АЛТ, АСТ и АЛФ беше повисока во КГ отколку во ИГ (АЛТ; 69,8% наспроти 67,7%, АСТ; 62,2% наспроти 59,5%, АЛФ; 50,8% наспроти 49%). Повисоката стапка на намалување на АЛФ во КГ можеби се должи на поголем број на пациенти со холедохолитијаза отколку со малигни стеноза во оваа група.

Се покажа дека разликата на просечните вредности на албуминот помеѓу денот 0 и 5-от, 10-от и 15-от ден не беше статистички значајна во двете групи. Нивото на албуминот, во ИГ, на 15-от ден во споредба со денот 0, е намален за 3,9%, додека во КГ нивото на албуминот е зголемен за 5,4%. Разликата на просечните вредности, меѓу групите, беше статистички значајна на 5-от, 10-от и 15-от ден.

Разликата на просечните вредности на уреата и креатининот помеѓу денот 0 и 5-от, 10-от и 15-от ден не беше статистички значајна во двете групи. Нивото на уреа и креатинин се зголеми во двете групи, но разликата на средните вредности меѓу групите, не беше

статистички значајна. Стапката на пораст на уреа, на 15-от ден во споредба со денот 0, беше поголема во КГ отколку во ИГ (22,6% наспроти 8,1%), додека креатининот беше повисок во ИГ отколку во КГ (14,7% наспроти 13 %).

Од друга страна, разликата на просечните вредности на глукозата во групите и помеѓу групите не беше статистички значајна. Стапката на намалување на глукозата, на 15-от ден во споредба со денот 0, беше поголема во КГ отколку во ИГ (3,1% наспроти 1,4%).

Во оваа студија, исто така, беше оценет ефектот на УДХК во однос на полот, етиологијата и возраста на пациентите.

Се покажа дека разликата помеѓу просечните вредности на сите параметри според полот (машкиот наспроти женскиот) не беше статистички значајна во ИГ.

Разликата меѓу просечните вредности на вкупниот билирубин, директниот билирубин и соодносот Н/Л според полот (женски vs машки) беше статистички значајна во КГ (вкупниот и директниот билирубин во деновите 5, 10 и 15, а за соодносот Н/Л, на 10-от ден). Просечните вредности беа повисоки кај мажите отколку кај жените.

Се покажа дека полот немаше сигнификантно влијание на вредностите на вкупниот и директниот билирубин во ИГ, но полот имаше влијание во КГ. Студијата не покажа значајни интеракции помеѓу вредностите на вкупниот и директниот билирубин и полот во групи. Се забележа дека полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на АЛТ и АСТ во групите, но се покажа сигнификантна интеракцијата помеѓу АЛТ, АСТ и полот во КГ. Полот немаше сигнификантно влијание врз вредностите на АЛФ во ИГ и КГ. Студијата не покажа сигнификантна интеракцијата помеѓу АЛФ и полот во ИГ, но покажа сигнификантна интеракција во КГ. Нивоите на АЛФ, НА денот 0 во споредба со нивоите на ALP на 10-от и 15-от ден кај мажите, значително се намалија во КГ.

Полот немаше значително влијание на вредностите на албуминот во двете групи. Студијата не покажа сигнификантна интеракцијата помеѓу вредностите на албуминот и полот во ИГ, но покажа сигнификантна интеракција во КГ. Се докажа значајна разлика меѓу интеракцијата на албуминот на денот 0 во споредба со 15-от ден и кај жените во КГ. Вредностите беа повисоки на 15-от ден.

Се покажа дека полот немаше сигнификантно влијание на вредностите на ГГТ, соодносот неутрофили/лимфоцити, уреата, глукозата и креатининот во двете групи. Не постоеше сигнификантна интеракција во групите помеѓу овие параметри и полот.

Студијата покажа дека разликата помеѓу просечните вредности на вкупниот билирубин, директниот билирубин, АСТ, ГГТ, АЛФ и соодносот Н/Л според етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза) беше статистички значајна во ИГ (за вкупен билирубин, директен билирубин и АСТ, на денот 0, 5-от, 10-от и 15-от ден, за ГГТ на 5-от

и 10-от ден, за АЛФ и содносот Н/Л на 5-от, 10-от и 15-от ден). Вредностите на овие параметри беа повисоки кај пациенти со малигна стеноза отколку кај оние со холедохолитијаза.

Разликата меѓу просечните вредности на други параметри според етиологијата не беше статистички значајна.

Од друга страна, разликата помеѓу просечните вредности на вкупниот билирубин, содносот Н/Л, АЛТ и АЛФ (во деновите 0, 5, 10 и 15), АСТ (во денови 5, 10 и 15) според етиологијата (холедохолитијаза наспроти малигна стеноза) беше статистички значајна во КГ, додека за уреата и креатининот оваа разлика е статистички значајна на 5-от ден. Вредностите на овие параметри беа повисоки кај пациенти со малигна стеноза отколку кај оние со холедохолитијаза.

Разликата помеѓу просечните вредности на “rest” параметрите не беше статистички значајна. Се покажа дека етиологијата имаше значително влијание на вредностите на вкупниот билирубин, директниот билирубин, АЛФ, содносот Н/Л во двете групи, но не се покажа сигнификантна интеракцијата во групите помеѓу овие параметри и етиологијата.

Студијата покажа дека етиологијата немаше значително влијание врз вредностите на АЛТ, ГГТ, албуминот и креатининот во двете групи, и не покажа сигнификантна интеракцијата помеѓу овие параметри и етиологија во групите.

Етиологијата имаше сигнификантно влијание врз вредностите на АСТ во ИГ но не и во КГ. Студијата не покажа сигнификантна интеракцијата помеѓу АСТ и етиологијата во ИГ, но покажа во КГ.

Студијата покажа дека етиологијата нема значително влијание врз вредностите на уреата во групите. Се докажа сигнификантна интеракцијата помеѓу вредностите на уреа и етиологијата во ИГ, но не и во КГ.

Се покажа дека етиологијата немаше сигнификантно влијание врз вредностите на глукозата во ИГ, но имаше во КГ. Не постоеше сигнификантна интеракција помеѓу глукозата и етиологијата во групите.

Наодите од оваа студија покажаа дека разликата помеѓу просечните вредности на вкупниот билирубин, директниот билирубин, АСТ, АЛФ, содносот Н/Л, албуминот и глукозата на денот 0, 5-от, 10-от и 15-от ден во однос на возраста (<60 години наспроти ≥ 60 години) не беше статистички значајна во ИГ, додека разликата помеѓу просечните вредности на ГГТ, уреата и креатининот во однос на возраста беше статистички значајна во ИГ (ГГТ на 5-от ден, уреата на денот 0 и 10-от ден, креатининот на денот 0, 5-от, 10-от

и 15-от ден). Вредностите на овие параметри беа повисоки кај пациенти на групна возраст од ≥ 60 години.

Разликата меѓу просечните вредности на вкупниот билирубин, директниот билирубин, уреат, АСТ, и соодносот Н/Л во однос на возраста (<60 години наспроти ≥ 60 години) беше статистички значајна во КГ (вкупен билирубин, директен билирубин и уреа на 5-от, 10-от и 15-от ден, АСТ на 10-от ден, соодносот Н/Л на денот 0, 5-от, 10-от и 15-от ден). Вредностите на овие параметри се повисоки кај пациенти со возраст ≥ 60 години.

Разликата помеѓу просечните вредности на АЛТ, АЛФ, глюкозата, креатининот во сите денови на оценувањето, во однос на возраста, не беше статистички значајна.

Исто така, разликата помеѓу просечните вредности на албуминот на 5-от и 10-от ден во однос на возраста беше статистички значајна во КГ, но вредностите се повисоки кај пациентите со возраст <60 години.

Се покажа дека возраста нема влијание врз вредностите на вкупниот билирубин, креатининот, албуминот и соодносот Н/Л во деновите за евалуација во ИГ, но имаше во КГ. Студијата не покажа сигнификантна интеракцијата помеѓу овие параметри и возраста во групите.

Возраста не влијаеше врз вредностите на директниот билирубин, ГГТ, АЛФ, и глюкозата во групите, а не се покажа ниту сигнификантна интеракцијата помеѓу овие параметри и возраста во групите.

Студијата покажа дека возраста немаше влијание врз вредностите на АЛТ и АСТ во двете групи. Не се покажа сигнификантна интеракција помеѓу овие параметри и возраста во ИГ, но се покажа во КГ.

Ефектот на УДХК беше евалуиран и кај пациенти со примарен склерозантен холангит, примарна билијарна цироза, како и кај други болести.

Урсоеоксихолната киселина, е жолчна киселина и претставува најекстензивно изучуван лек за третман на примарен склерозирантен холангит (ПСХ). Во споредба со плацебо, УДХК значително ги намали зголемените нивои на алкална фосфатаза кај пациенти со ПСХ [64]. За разлика од примарна билијарна цироза (ПБЦ), кај која УДХК покажува биохемиски, хистолошки бенефити и бенефити во однос на преживувањето, неколку студии чијашто цел беше одредување на ефективност на УДХК кај пациенти со ПСХ, не успеале да докажат подобрување во резултатите при испитувањата на пациенти со ПСХ [64-67].

Иницијалната студија покажала дека УДХКЛ во мали дози (13-15 мг / кг / ден) не била ефективна во однос на намалување на крајните резултати како што се смрт,

трансплантација на црн дроб, хистолошка прогресија, развој на варикси, асцит и енцефалопатија [66].

Висока доза на УДХК (28-30 мг / кг / ден), во една мултицентрична студија беше споредена со плацебо, и покрај подобрувањето на биохемиските параметри на црниот дроб, високите дози на УДХК немале никаков сигнификантен клинички бенефит. Неочекувано, пациентите кои примаат високи дози на УДХК имале полоши резултати. Примарните резултати и несаканите ефекти се забележани најчесто кај пациенти со напредната болест, без оглед на третираната група [64].

Во една друга студија, третманот со високи дози на УДХК (28-30 mg / kg / ден), во споредба со плацебо кај пациенти со ПСХ, развојот на клинички краен резултат како смрт, трансплантација на црниот дроб, цироза, варикси на езофагус и холангиокарцином е сигнификантен само кај пациенти со почетен хистолошки стадиум на болест или кај пациенти со нормални нивои на вкупниот серумски билирубин [68].

Студии на животни и ин витро студии, исто така сугерирале дека УДХК може да има хематопротективна улога во превенција на колоректална неоплазија [69-73]. Повеќе хумани студии, исто така, ја испитувале улогата на УДХК како хемопротективен агент, и резултатите се спротивставени. Две клинички студии сугерираат дека УДХК ја намали инциденцата на колоректални неоплазми кај пациенти со улцерозен колит (УЗ) и примарен склерозантен холангитис (ПСХ) [74, 75]; Сепак, третата студија покажала дека развојот на неоплазма и дисплазија беше ист, без оглед на тоа дали тие пациентите примале УДХК [76]. Како резултат на тоа, во клиничката пракса не е јасно тоа дали пациентите со ПСХ и УЗ треба да примаат УДХК за превенција на неоплазија на колон. Поради ограничени информации, Американската асоцијација за проучување на заболувањата на црниот дроб не препорачува употребата на УДХК за хемопревенција на колоректален карцином кај пациенти со ПСХ и УЗ [77].

Еден ретроспективен преглед на рандомизирана контролирана студија кај пациенти со ПСХ и УЗ, со цел да се утврди безбедноста и превентивното дејство на високи дози на УДХК (28-30 mg / kg / ден) за развој на колоректална неоплазија, во споредба со плацебо. Од 56 субјекти вклучени во нивната студија, 25 биле рандомизирани да примат УДХК и 31 со плацебо. Средно време на следење и користење на лекот беше $4,0 \pm 1,54$ години во групата на УДХК и $4,35 \pm 2,02$ години во плацебо групата ($p = 0.48$). Нивната студија покажала дека високи дози на администрирана УДХК кај пациенти со ПСХ и УЗ била поврзана со повисока стапка на колоректални неоплазми во споредба со плацебо. Поголемиот дел од пациентите развиваат колоректална неоплазија по ≥ 2 години од употреба на УДХК [78].

Урсодеоксихолна киселина е најекстензивно користен лек кај пациенти со примарна билијарна цироза. Сепак, некои пациенти реагираа лошо. Некои автори не беа во можност

да докажат сигнификантно влијание на УДХК на морталитет од сите причини, или трансплантација на црн дроб, пруритус, или замор кај пациенти со ПБЦ. Безафибрат е синтетизиран лек кој се користи за третман на хиперлипидемија и за спречување на кардиоваскуларни заболувања. Неодамна, овој лек стана признат како потенцијален антихолестатски лек за третман на ПБЦ, која не дава суфициентен одговор на монотерапија со УДХК.

Направена е мета-анализа за да се процени ефикасноста и безбедноста на комбинираната терапија со УДХК и безафибрат во третман на ПБЦ. Како резултат, во девет студии, во кои бил вклучени 247 пациенти, комбинираната терапија со УДХК и безафибратот беше поефикасна отколку монотерапијата со УДХК во намалување на серумската алкална фосфатаза (АЛФ). Исто така, седум студии, во кои биле вклучени 194 пациенти, објавиле дека комбинираната терапија УДХК и безафибратот беше поефикасна отколку монотерапијата со УДХК во намалување на гама-глутамил трансферазата (ГГТ).

Во четири студии, во која биле вклучени 112 пациенти, комбинираната терапија со УДХК и безафибратот беше поефикасна отколку монотерапијата со УДХК во намалување на серумскиот АЛТ.

Во четири студии, во која биле вклучени 97 пациенти, комбинираната терапија го намалила нивото на серумскиот билирубин во споредба со монотерапија со УДХК.

Нема значајни разлики меѓу двете групи во однос на серумските нивоа на АСТ. Тоа е објавено во две студии, во која биле вклучени 39 пациенти.

Од оваа мета-анализа е заклучено дека, сигнификантни подобрувања на показателите за биохемиските параметри на црниот дроб, како што се АЛФ, ГГТ, имуноглобулин М, вкупен холестерол, билирубин, АЛТ, и триглицериди, во споредба со монотерапија со УДХК, укажуваат на тоа дека комбинираната терапија е поповолна, иако стапката на преживувањето не беше сигнификантна меѓу групите [79].

Еден систематски преглед анализираше долгорочна рандомизирана контролирана студија споредувајќи ја ефикасноста на третманот со комбинација на УДХК и фенофибрат со монотерапија со УДХК кај примарна билијарна цироза. Оваа мета-анализа покажала дека, во шест студии, комбинираната терапија со УДХК и фенофибрат е поефикасна отколку монотерапијата со УДХК во намалување на серумската АЛФ.

Четири студии, во која биле вклучени 48 пациенти, објавиле дека комбинираната терапија значително ја намалила серумската ГГТ во споредба со монотерапија со УДХК. Комбинираната терапија во споредба со монотерапијата, нема сигнификантно влијание на нивото на серумскиот АЛТ. Тоа се покажа во четири студии, во која биле вклучени 61 пациент.

Во овие четири студии, во кои биле вклучени 61 пациент. Објавените податоци за вкупниот билирубин покажале дека не постојат значајни разлики меѓу двете групи.

Од оваа мета-анализа се заклучи дека, со комбинирана терапија со УДХК и фенофибрат се добиени задоволителни клинички резултати, кои може да бидат ветувачка алтернатива за пациенти со ПБЦ резистентни на УДХК [80].

Nosonuma K и сор. (81), во проспективна, рандомизирана, контролирана и мултицентрична студијата, чија цел беше споредување на долгорочните клинички резултати на комбинираната терапија (урсодеоксихолна киселина + безафибрат) и монотерапијата со УДХК кај пациенти со примарна билијарна цироза (ПБЦ) кои имаат знаци за дислипидемија. Средното време на терапијата во групите УДХК и УДХК + БФ беше 107, односно 110 месеци.

Нивоата на серумската алкална фосфата (АЛФ) и Mayo risk резултат во групата со комбинирана терапија, беа значително пониски од оние во монотерапевтската група со УДХК, 8 години по почетокот на студијата ($p < 0.05$).

Нивоата на серумскиот креатинин во групата со комбинирана терапија, беа значително повисоки од оние во монотерапевтската група со УДХК, 8 години по почетокот на студијата ($p < 0.05$). Сепак, стапката на преживување не беше сигнификантно различна помеѓу групите [81].

Некои автори ја оценувале статистичката врска помеѓу серумскиот билирубин и концентрациите на албуминот во текот на природниот тек на ПБЦ кај нелекувани пациенти и понатаму изградиле временски модел на нивната врска, бидејќи и двете се добро воспоставени независни предуслови за опстанок и на тој начин, и за прогресијата на болеста при ПБЦ. Авторите потоа го споредувале односот виден во референтната група меѓу албуминот, билирубинот и времето од упатување, со односот забележан во објавените испитувања на УДХК. Поточно, објавеното намалување на нивото на серумскиот билирубин во испитувањата на УДХК, беше оценувано во однос на придружено и соодветно побавно намалување, стабилизација, па дури и зголемување на серумските концентрации на албуминот, во согласност со подобрената прогноза.

Како што повисоката концентрација на серумскиот албумин е поврзана со подобрување на преживувањето, и УДХК, не само што го намалува билирубинот, исто така ја подобрува прогнозата, а се очекува да се забележи побавно намалување на нивото на албуминот. Затоа, доколку забележаниот албумин на крајот на студиското следење биде понизок од онаа што е предвидено со овој модел, со оглед на крајното ниво на билирубинот и должината на следењето, ќе се смета дека УДХК нема никакво влијание на прогнозата.

Во сите анализирани испитувања, серумските албумини не се разликуваат значително помеѓу групите со УДХК и пациентите третирани со плацебо, и покрај сигнификантниот ефект на УДХК на серумскиот билирубин. Тие заклучиле дека не постои доказ дека УДХК делува на серумските концентрации на албуминот, на начин кој е во согласност со нејзиниот ефект врз нивото на серумскиот билирубин [82].

Во овој момент, УДХК претставува најветувачки третман за Интрахепатична холестаза во бременост (ИХБ). Добро се поднесува од страна на мајките и не се забележани несакани ефекти кај новороденчињата. Palma и сор. [83] објавиле дека УДХК сигнификантно ги подобрила серумските биохемиски карактеристики кај пациенти со Интрахепатична холестаза во бременост. Оваа студија беше проследена со три мали рандомизирани контролирани студии кои покажале сигнификантно намалување на чешање и функцијата на црниот дроб, по користење на УДХК кај ИХБ [84, 85, 86].

Исто така, во една шведска студија, УДХК значително ја намалила аминотрансферазата и билирубинот кај сите третирани жени, а имаше и сигнификантно намалување на јадежот и нивото на жолчните киселини [87]. Во неодамнешната мета-анализа, УДХК, исто така се покажала ефикасна во намалување на пруритус и во подобрување на резултатите црnodробните тестови кај пациенти со ИХБ [88].

Исто така, постои и нова мета-анализа која вклучува и не-рандомизирани студии и рандомизирани контролирани испитувања. Според оваа студија, третманот со УДХК треба да се препорачува за жени со ИХБ, бидејќи УДХК редуцира негативни последици врз мајката и фетусот [89].

Една студија покажала дека третман со мала доза на УДХК (450 мг / ден) ги намалила функционалните тестови на црниот дроб кај мајката, била добро толерирана и не биле откриени фетални или неонатални несакани ефекти [90].

Неколку студии испитувале профили на серумска жолчна киселина кај мал број случаи на интрахепатична холестаза во бременоста (ИХБ). Тие покажале дека доминантна жолчна киселина е холна киселина (ХК) со релативно намалување на процентот на хенодеоксихолната киселина (ХДХК). Ова е во спротивност со нормалната бременост каде што ХДХК е присутна во слично или благо повисоко ниво од ХК. Третманот со УДХК ги намалува вкупните нивоа на жолчната киселина во компартменти на мајката и фетусот, а доведува и до нормализирање соодносите ХК: ХДХК и глицин:таурин кај мајката. Освен тоа, неколку експериментални модели укажуваат на тоа дека УДХК може да има директен заштитен ефект на компартмент на фетусот [91].

Zhang L и сор. [92], направиле мултицентрична, рандомизирана, контролирана студија, чија цел била да се спореди ефикасноста на урсоеоксихолна киселина (УДХК) и монотерапија со S-аденозилметионин (САМе) со нивен комбиниран ефект врз Интрахепатична холестаза во бременост (ИХБ). Во оваа студија, пациентите биле

поделени во три групи на третман: орална УДХК 4x250 mg на ден (Група 1, n = 41), интравенска САМе 1000 mg на ден (Група 2, n = 38), како и комбинација на двата лека (група 3, n = 41).

Резултатите од оваа студија покажале дека сите терапии значително и подеднакво го подобриле пруритусот. Серумското ниво на вкупните жолчни киселини (ВЖК), аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ) и вкупниот билирубин (ВБ), по третманот, значително се намалиле во секоја група ($p < 0.05$).

Групата 1 беше многу поефикасна од групата 2 во намалувањето на концентрацијата на ВБК ($p < 0.05$). Групата 1 и групата 3 се покажале поефикасни од група 2 во намалувањето на АСТ и вкупната концентрација на билирубинот ($p < 0.05$), а во Групата 1, третманот имаше позитивен ефект во смисол на породувањата да бидат во термин.

Тие заклучиле дека УДХК и САМ се ефективни и безбедни во третманот на ИХБ, но нивната препорака е дека, монотерапија со УДХК треба да се користи како прва линија на терапија за ИХБ бидејќи таа е повеќе ефикасна, поефективна и попогодна [92].

Не-алкохолно масно заболување на црниот дроб (НАМЗЦД), е честа патолошка состојба, која се карактеризира со таложење на липидите во хепатоцити. Тоа може да се презентира како едноставна стеатоза, преку не-алкохолен стеатохепатит (НАСХ) се до фиброза. Ретроспективна студија покажала дека 41% од пациентите со НАСХ прогресирале во фиброза на црн дроб а 5,4% во краен стадиум на болеста на црниот дроб. Важечкиот стандард на заштита при третман на НАСХ вклучува губење на тежина и зголемување на физичка активност, кои се корисни во лекувањето на едноставна стеатоза, но се тешки за пациентите да ги остварат.

Во една студија, објавена во Шпанија, тројца пациенти биле третирани со УДХК во времетраење од 1 година, со нормализирање на АЛТ и АСТ кај еден од пациентите. Друга студија покажала дека УДХК со пентоксифилин имала сигнификантни ефекти на нормализацијата на АЛТ и на подобрувањето на воспалението на црн дроб. Трета студија покажала дека УДХК е многу поефикасна од гемфиброзилот во подобрувањето на биохемиските параметри кај пациенти со НАСХ. Во една друга студија, објавено е дека долготрајна терапија со УДХК и витамин Е, значително ги подобрила концентрациите на АЛТ, АСТ, и ГГТ и НАСХ скорот.

Некои студии тестирале монотерапија со УДХК или УДХК во комбинација со други лекови. Констатирано било дека монотерапијата со УДХК дала значително подобрување на функцијата на црниот дроб, вклучувајќи го АЛТ, АСТ или ГГТ, во пет студии. Сите пет студии на комбинираната терапија на УДХК откриле сигнификантни подобрувања во функцијата на црниот дроб, а во две од нив се забележале и подобрувања во стеатозата и воспалението. Овие податоци сугерирале дека комбинирана терапија на УДХК била супериорна во однос на монотерапијата со УДХК во третманот на НАСХ [93].

Во една студија на менаџирањето на не-алкохолно масно заболување на црниот дроб (НАМЗЦД) со витамин Е и Ц, во споредба со терапијата со урсодеоксихолна киселина, се покажало дека значително намалување на серумските нивоа на AST и ALT имало во двете групи. Процентот на пациенти со нормализација на ALT беше 63% (17 од 27 пациенти) во групата на пациенти третирани со витамин и 55% (16 од 29 пациенти) во групата третирана со УДХК, но разликата меѓу нив не била сигнификантна. Намалувањето на нивото на ГГТ беше сигнификантно во групата третирана со UDCA, но не беше сигнификаантно и во групата со пациенти третирани со витамин [94].

Во друга, мултицентрична, двојно слепа студија со големи размери на употреба на УДХК кај пациенти со хроничен хепатит Ц, авторите го испитувале ефектот на УДХК врз серумските биомаркери како можен третман за пациенти кои не дале одговор на интерферон. Пациенти со покачени вредности на аланин аминотрансфераза (АЛТ), по случаен избор биле определени на дневна доза од 150 (n = 199), 600 (n = 200) или 900 mg / ден (n = 197) за период од 24 недели. Тие биле оценувани промените на АЛТ, АСТ и ГГТ. Овие биомаркери се сигнификантно помалку намалени во групата со доза од 150 mg / ден, отколку во другите две групи. Иако промените на АЛТ и АСТ не се разликуваат помеѓу групите со 600 и 900 mg / ден, ГГТ беше значително намален во групата со 900 mg / ден [95].

Холестаза асоцирана со парентералната исхрана е ризичен и добро познат феномен кај предвремено родени бебиња и во термин родени бебиња, кои примаат долгорочна парентерална исхрана (ТПН). ТПН предизвикана од хепатална дисфункција е потенцијално реверзибилна, но кај многу деца, особено кај прематуриси, не е возможно да се прекине со ТПН. Ретроспективна бицентрична студија од страна на Симиќ и сор. чија цел беше да се процени дали УДХК може да ја спречи или намали тежината на холестаза асоцирана со ТПН. Во оваа студија, основни скрининг лабораториски испитувања се реализирани, вклучувајќи биохемиски тестови на црниот дроб (вкупен и конјугиран билирубин, АЛТ, АСТ, АЛФ, ГГТ и нивои на жолчни киселини). Авторите заклучиле дека холестазата била превенирана или се развила многу подоцна кај третираните групи отколку во контролните. Сите параметри на холестаза биле значително намалени кај третираните групи [96].

Околу 15 до 50% од пациенти со системска склероза имаат пулмонална артериска хипертензија, а тоа значително влијае на прогнозата на болеста. Неколку рандомизирани клинички испитувања покажале голема ефикасност на антагонистот на ендотелински рецептор кај белодробна артериска хипертензија; со што босентанот, првиот антагонист на ендотелински рецептор пласиран на пазарот, беше одобрен за третман на пулмонална артериска хипертензија во САД и во Канада во 2001 година од страна на Администрација за храна и лекови. Најчест сериозен несакан ефект на босентанот е црнодробната токсичност.

Една студија покажала дека, како резултат на монотерапијата со босентан, резултатите од крвните тестови покажале абнормалности во функцијата на црниот дроб: зголемување на нивото на АЛТ; 4.5 пати повеќе од нормална горна граница, за АЛР; 3,2 пати повеќе од нормална горна граница, и за GGT; 6,4 пати повеќе од нормална горна граница. Абнормалните нивоа добиени при тестирањето на функцијата на црниот дроб се нормализирале веднаш по прекинување на босентан. Сепак, диспнеата при напор, постепено се влошувала. Заради тоа, босентанот во доза од 62,5 mg / ден и УДХК во доза од 300 mg / ден почнале симултано да се администрираат. Резултатите од хепатални функционални тестови не покажале никакви абнормалности, дури и по 2 години од ординирање на комбинирана терапија. Во оваа студија се укажува на тоа дека УДХК има потенцијал да ја потисне црнодробната токсичност предизвикана од босентан [97].

Во друга мултицентрична, рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија, Oh B и сор. (33) ги оценувале ефектите на композитот на урсодеоксихолна киселина (УРСА-С) врз заморот, кај пациенти со покачени тестови за функцијата на црниот дроб и/или масно заболување на црниот дроб. УРСА-С се состои од 50 mg урсодеоксихолна киселина (УДХК), 10 mg тианцин нитрат, и 5 mg рибофлавин. Во оваа студија биле вклучени 168 возрасни лица, кои биле со дијагностицирани замор и имале покачени вредности на тестови на функцијата на црниот дроб (но не > 5 пати повеќе од нормалното ниво) и/или замастен црн дроб на ултрасонографија. Тие биле рандомизирани или во плацебо групата или во групата во која била администрирана УРСА-С. Не е забележана разлика во промените на АСТ или гама-глутамилтранспептидазата (ГГТ), ниту во нивоата на вкупниот билирубин помеѓу терапевтската и плацебо групата по 4 и 8 недели. Сепак, промената вредноста на АЛТ беше сигнификантна ($p = 0,0228$) во терапевтската и плацебо групата во 4-та недела, но не и по 8 недели од почетокот на студијата ($p = 0,01278$).

Стапките на несакани дејства кај групата со терапија и плацебо групата биле 14,12% односно 14,46%. Немаше статистички значајна разлика во стапката на несаканите дејства меѓу групите ($p = 0,9498$).

Авторите заклучиле дека со континуирана администрацијата на УРСА-С до 8 недели може да се намали заморот кај пациентите со абнормалности на функцијата на црниот дроб и/или замастен црн дроб [98].

И покрај напредокот на имуносупресивната терапија, акутно клеточно отфрлање по трансплантација на црниот дроб, е еден од најчестите проблеми со кои се соочуваат примачите на трансплантот.

Неодамна, одредени клинички испитувања објавиле дека урсодеоксихолната киселина значително ја намалува појавата на акутно клеточно отфрлање. Сепак, други испитувања покажале контрадикторен заклучок. Deng YL и сор.(99), во мета-анализа на рандомизирани контролирани испитувања дале силна препорака дека, УДХК, како

адјувантна терапија, не успеала да превенира епизода на акутно клеточно отфрлање и отфрлање отпорно на стероиди по трансплантација на црниот дроб [99].

Воспалението е поврзано со развој на бројни малигни заболувања, вклучувајќи рак на дебело црево. Односот на циркулирачките неутрофили спрема лимфоцитите (сооднос Н/Л) е показател за системски инфламаторен одговор и е предложен како достапен рутински предоперативен индикатор за прогноза кај пациенти подложени на операција и ресекција на примарен рак на дебелото црево. Идејата за ова потекнува од една студија на серија постоперативни опсервации и мерења на неутрофили и лимфоцити. Тие мерења покажале дека соодносот на овие два фактори бил ефективен показател на интензитетот на физиолошкиот стрес кај пациенти во единиците за интензивна нега (ИИН) по ресекција на колоректален карцином (КРК) или операција за абдоминална сепса или медицински третман на тешка сепса или септичен shock. Следствено, студиите на пациенти со примарен КРК покажале статистички значајна поврзаност помеѓу предоперативен сооднос Н/Л и вкупното преживување.

Одредени здруженија, исто така забележале поврзаност меѓу соодносот Н/Л и преживувањето без знаци за рекуренција, но не и рак-специфично преживување.

Јанкова и сор., ја испитувале врската помеѓу предоперативниот сооднос Н/Л и рецидивирање на туморот, вкупното преживување и специфично преживување за колоректален карцином по ресекција, кај пациенти со стадиум Ц на КРК. Тие заклучиле дека покачениот сооднос Н/Л, независно е поврзан со намалено вкупно преживување. Не постоела поврзаност помеѓу соодносот Н/Л и рецидивирање на туморот или специфична смртност за КРК. Но покачениот сооднос Н/Л е независно поврзан со некарциномска смртност [100].

Ozdemir и сор. во својата ретроспективна студија заклучиле дека високиот сооднос Н/Л пред третманот е сигнификантен независен предиктор за пократко преживување кај пациенти со колоректален карцином.

Соодносот на неутрофили/лимфоцити е опишан како маркер за имунолошки одговор на различни стимули, вклучувајќи го и ракот. Покачен сооднос Н/Л пред третманот, за прв пат е опишана од Walsh и сор. (2005) како корисен прогностички показател кај пациенти со КРК. После тоа, доказите од неколку студии укажале дека сооднос Н/Л има прогностичка вредност кај пациенти со рак на панкреас, дојка, бели дробови и желудник.

Неутрофилите и лимфоцитите играат различна улога во инфламаторниот одговор поврзан со малигномска болест. Неутрофилите се опишани како главен извор на циркулирачки ангиогенетски фактори и факторите на раст, кои влијаат на прогресијата на туморот. А лимфоцитите претежно влијаат на имуниот одговор преку цитотоксична клеточна смрт и производство на цитокини кои ја инхибираат пролиферацијата на туморските клетки.

И покрај овие објаснувања, значењето на покачениот сооднос Н/Л останува нејасно [101].

Ограничувањето на оваа студија беше во значајните разлики на вредностите измерени на денот 0, во однос на вкупниот и директниот билирубин меѓу двете групи.

Во иднина, ефектот на УДХК во функционалната реставрација на црниот дроб кај пациенти со опструктивна жолтица по ендоскопски третман, треба да се оценува во студии од поголем обем и можеби, со повисока доза на УДХК.

ЗАКЛУЧОЦИ

1. УДХК го забрзува намалувањето на вредноста на вкупниот билирубин, директниот билирубин, ГГТ и односот неутрофили / лимфоцити.
2. УДХК не го намалува нивото на АЛТ, АСТ и алкалната фосфатаза.
3. УДХК не предизвикува зголемување на нивото на албуминот.
4. УДХК го намалува нивото на уреата, но не предизвикува намалување на нивото на креатининот.
5. УДХК има поголемо влијание врз ГГТ отколку врз други функционални параметри на црниот дроб.
6. Ефектот на УДХК не зависи од полот на пациентите.
7. Ефектот на УДХК зависи од етиологијата на опструктивна жолтица. Таа е повеќе ефикасна кај пациенти со холедохолитијаза отколку кај пациенти со малигна стеноза на билијарен тракт.
8. Возраста на пациентот нема влијание и не го модулира ефектот на УДХК.

7 РЕФЕРЕНЦИ

1. Khurram M, Durrani AA, Hasan Z, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatographic evaluation of patients with obstructive jaundice. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2003;13:325-8.
2. Vargus CG, Astete BM. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): Experience in 902 procedures at the Endoscopic Digestive Center of Arzobipolayza Hospital. *Rev Gastroenterol Peru.* 1997;17:222-30.
3. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA 19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg.* 2009.
4. Bektas M, Dokmeci A, Cinar K, et al. Endoscopic management of biliary parasitic diseases. *Dig Dis Sci.* 2009.
5. Ho CY, Chen TS, Chang Fy, et al. Benign nontraumatic inflammatory stricture of mid portion of common bile duct mimicking malignant tumor: Reports of two cases. *World J Gastroenterol.* 2004;10(14):2153-5.
6. Takashi O, Naotaka F, Yutaka N, et al. Efficacy and safety of therapeutic ERCP for the elderly with choledocholithiasis: Comparison with younger patients. *Inter Med.* 2010;49:1935-41.
7. Distler M, Kersting S, Rückert F, et al. Palliative treatment of obstructive jaundice in patients with carcinoma of the pancreatic head or distal biliary tree. Endoscopic stent placement vs. hepaticojejunostomy. *JOP J Pancreas.* 2010;11(6):568-74.
8. Ahmed A, Cheung RC, Keeffe EB. Management of gallstones and their complications. *Am Fam Physician.* 2000;61(6):1673-80.
9. Moghimi M, Marashi SA, Salehian MT, et al. Obstructive jaundice in Iran: factors affecting early outcome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008;7:515-9.
10. Nanashima A, Abo T, Sakamoto I, et al. Three-dimensional cholangiography applying C-arm computed tomography in bile duct carcinoma: a new radiological technique. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(91-92):615-8.
11. Lapis JL, Orlando RC, Mittelstaedt CA, et al. Ultrasonography in the diagnosis of obstructive jaundice. *Am Intern Med.* 1978;89:61-3.
12. Kumar M, Prashad R, Kumar A, et al. Relative merits of ultrasonography, computed tomography and cholangiography in patients of surgical obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:2027-32.
13. Thornton JR, Loba AJ, Lintott DJ, et al. Value of ultrasound and liver function tests in determining the need for endoscopic retrograde cholangiopancreatography in unexplained abdominal pain. *Gut.* 1992;33:1559-61.
14. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *Am J Roentgenol.* 1998;170:1315-22.

15. Fleischmann D, Ringl H, Schoft R, et al. Three dimensional spiral CT cholangiography in patients with suspected obstructive biliary disease: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Radiology*. 1996;198:861-8.
16. Heiken JR, Brink JA, Vannier MW. Spiral (helical) CT. *Radiology*. 1993;189:647-56.
17. Guibaud I, Bret PM, Reinhold C, et al. Bile duct obstruction and choledocholithiasis: diagnosis with MR cholangiography. *Radiology*. 1995;197:109-15.
18. Bhargava SK, Usha T, Bhatt Sh, et al. Imaging in obstructive jaundice: a review with our experience. *JIMSA*. 2013.
19. Shinde, MN Chatterjea, Rana (2012). Textbook of medical biochemistry (8th ed.). New Dwlhi: Jaypee Brothers Medical Publications (P) Ltd.p.672. ISBN 978-93-5025-484-4.
20. Collier J, Longore M, Turmezei T, Mafi AR (2010). Neonatal jaundice. Oxford Handbook of Clinical Specialties. Oxford University Press. ISBN 978-0-19-922888-1.
21. Mathew KG (2008) *Medicine: Prep Manual for undergraduates*, 3/e, Elsevier India, ISBN 8131211541, pp.296-7.
22. Hall, John Edward and Guyton, Arthur C. (2011) *Textbook of Medical Physiology*, Saunders/ Elsevier, p.841, ISBN 1416045740.
23. Beckingham IJ. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Investigation of liver and biliary disease. *BMJ*. 2001;322(7277):33-6.
24. Goljan, Edward F. (2007) *Rapid Review Pathology*, 2nd ed., Elsevier Health Sciences, pp.368-9, ISBN 032304414X.
25. Sano T, Ajiki T, Takeyama Y, et al. Internal biliary drainage improves decreased number of gut mucosal T lymphocyte and MAdCAM-1 expression in jaundiced rats. *Surgery*. 2004;136:693-9.
26. Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol*. 2007;13(48):6458-64.
27. Parks RW, Stuart Cameron CH, Gannon CD, et al. Changes in gastrointestinal morphology associated with obstructive jaundice. *J Pathol*. 2000;192:526-32.
28. Assimakopoulos SF, Scopa CD, Zervoudakis G, et al. Bombesin and neurotensin reduce endotoxemia, intestinal oxidative stress, and apoptosis in experimental obstructive jaundice. *Ann Surg*. 2005;241:159-67.
29. Assimakopoulos SF, Thomopoulos KC, Patsoukis N, et al. Evidence for intestinal oxidative stress in patients with obstructive jaundice. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:181-7.
30. Parks RW, Clements WD, Smye MG, et al. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage. *Br J Surg*. 1996;83:1345-9.
31. Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, et al. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(2):177-86.
32. Green J, Better OS. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5:1853-71.

33. Lu Y, Zhang BY, Zhao C, et al. Effect of obstructive jaundice on hemodynamics in the liver and its significance. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2009;8:494-7.
34. Yang YJ, Shi JS, Xie SM, et al. Effects of different drainage procedures on levels of serum endotoxin and tumor necrosis factor in patients with malignant obstructive jaundice. *HBPD Int.* 2003;2:426-30.
35. Lee JG. Diagnosis and management of acute cholangitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009.
36. Deitch EA, Sitting K, Li M, et al. Obstructive jaundice promotes bacterial translocation from the gut. *Am J Surg.* 1990;159:79-84.
37. Amaral JD, Viana RJS, Ramalho RM, et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res.* 2009;50(9):1721-34.
38. Shi Y. Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol Cell.* 2002;9:459-70.
39. Ashkenazi A. Targeting death and decoy receptors of the tumor-necrosis factor superfamily. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:420-30.
40. Maher JJ. What doesn't kill you makes you stronger: how hepatocytes survive prolonged cholestasis. *Hepatology.* 2004;39:1141-3.
41. Faubion WA, Guicciardi ME, Miyoshi H, et al. Toxic bile salts induce rodent hepatocyte apoptosis via direct activation of Fas. *J Clin Invest.* 1999;103:137-45.
42. Rodrigues CM, Fan G, Wong PY, et al. Ursodeoxycholic acid may inhibit deoxycholic acid-induced apoptosis by modulating mitochondrial transmembrane potential and reactive oxygen species production. *Mol Med.* 1998;4:165-78.
43. Yerushalmi B, Dahl R, Devereaux MW, et al. Bile acid-induced rat hepatocyte apoptosis is inhibited by antioxidants and blockers of the mitochondrial permeability transition. *Hepatology.* 2001;33:616-26.
44. Grandić L, Perko Z, Banović J, et al. Our experience in the treatment of obstructive jaundice. *Acta Clin Croat.* 2007;46:157-60.
45. Lu J, Cheng Y, Xiong XZ, et al. Two-stage vs single-stage management for concomitant gallstones and common bile duct stones. *World J Gastroenterol.* 2012;18(24):3156-66.
46. Zang JF, Zhang C, Gao JY, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and laparoscopic cholecystectomy during the same session: Feasibility and safety. *World J Gastroenterol.* 2013;19(36):6093-7.
47. Watanapa P, Williamson RC. Surgical palliation for pancreatic cancer: developments during the past two decades. *Br J Surg.* 1992;79:8-20.
48. Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med.* 1992;326:455-65.
49. Singh SM, Longmire WP Jr, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer. The UCLA experience. *Ann Surg.* 1990;212:132-9.

50. Van Heek NT, van Greenen RC, Busch OR, et al. Palliative treatment in “peri”-pancreatic carcinoma: stenting or surgical therapy? *Acta Gastroenterol Belg.* 2002;65:171-5.
51. Scholmerich J, Becher MS, Schmidt K, et al. Influence of hydroxylation and conjugation of bile salts on their membrane-damaging properties: studies on isolated hepatocytes and lipid membrane vesicles. *Hepatology.* 1984;4:661-6.
52. Perez MJ, Briz O. Bile-acid induced cell injury and protection. *World J Gastroenterol.* 2009;15:1677-89.
53. Copaci I, Micu L, Iliescu L, et al. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid. *Rom J Gastroenterol.* 2005;3(14):259-66.
54. Leuschner U, Fischer H, Kurtz W, et al. Ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a controlled double-blind trial. *Gastroenterology.* 1989;97:1268-74.
55. Fischer S, Beuers U, Spengler U, et al. Hepatic levels of bile acids in end-stage chronic cholestatic liver disease. *Clin Chim Acta.* 1996;251:173-86.
56. Hofmann AF. Bile acids: the good, the bad, and the ugly. *News Physiol Sci.* 1999;14:24-9.
57. Benz C, Angermuller S, Tox U, et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile-acid-induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocytes. *J Hepatol.* 1998;28:99-106.
58. Azzaroli F, Mehal W, Soroka CJ, et al. Ursodeoxycholic acid diminishes Fas-ligand-induced apoptosis in mouse hepatocytes. *Hepatology.* 2002;36:49-54.
59. Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, et al. Nuclear DNA fragmentation and expression of Bcl-2 in primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1997;25:1077-84.
60. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, et al. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. *Gastroenterology.* 2001;121:170-83.
61. Glaser SS, Alpini G. Activation of the cholehepatic shunt as a potential therapy for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;49:1795-7.
62. Roma MG, Toledo FD, Boaglio AC, et al. Ursodeoxycholic acid in cholestasis: linking action mechanisms to therapeutic applications. *Clinical Science.* 2011;121:523-44.
63. Hsu SH, Lu CL, Chan CY, et al. The effects of ursodeoxycholic acid in patients with severe obstructive jaundice after drainage procedure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1997;60(3):142-6.
64. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2009;50(3):808-14.
65. Rudolph G, Gotthardt D, Kloeters-Plachky P, et al. In PSC with dominant bile duct stenosis, IBD is associated with an increase of carcinomas and reduced survival. *J Hepatol.* 2010;53(2):313-7.
66. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis- Ursodeoxycholic Acid Study- Group. *N Engl J Med.* 1997;336(10):691-5.

67. Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5- year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1464-72.
68. Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, et al. High dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1185-92.
69. Khare S, Mustafi R, Cerda S, et al. Ursodeoxycholic acid suppresses Cox-2 expression in colon cancer: roles of ras, p38, and ccaat/enhancer-binding protein. *Nutr Cancer*. 2008;60:389-400.
70. Batta AK, Salen G, Holubec H, et al. Enrichment of the more hydrophilic bile acid ursodeoxycholic acid in the fecal water-soluble fraction after feeding to rats with colon cancer polyps. *Cancer Res*. 1998;58:1684-7.
71. Wall RK, Frawley BP, Hartmann S, et al. Mechanism of action of chemo-protective ursodeoxycholate in the azoxymethane model of colon carcinogenesis: potential roles of protein kinase C- α , - β II, and C. *Cancer Res*. 1995;55:5257-64.
72. Rodrigues CMP, Kren BT, Steer CJ, et al. The site-specific delivery of ursodeoxycholic acid to the rat colon by sulfate conjugation. *Gastroenterology*. 1995;9:1835-44.
73. Im E, Martinez JD. Ursodeoxycholic acid (UDCA) can inhibit deoxycholic acid (DCA) induced apoptosis via modulation of EGFR/RAF-1/ERK signaling in human colon cancer cells. *J Nutr*. 2004;134:483-6.
74. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001;134:89-95.
75. Pardi DS, Loftus EV, Kremers WK, et al. ursodeoxycholic acid as a chemo-preventative agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889-93.
76. Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:783-8.
77. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660-78.
78. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1638-45.
79. Yin Q, Li J, Xia Y, et al. Systematic review and meta-analysis: bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis. *Drug Des devel Ther*. 2015;9:5407-19.
80. Zhang Y, Li S, He L, et al. Combination therapy of fenofibrate and ursodeoxycholic acid in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to UDCA monotherapy: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:2757-66.

81. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:423-31.
82. Tsochatzis EA, Feudjo M, Rigamonti C, et al. Ursodeoxycholic acid improves bilirubin but not albumin in primary biliary cirrhosis: further evidence for nonefficacy. *Biomed Res Int*. 2013;2013:139763.
83. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology*. 1992;15:1043-7.
84. Diaferia A, Nicastrì P, Tartagni M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pregnant women with cholestasis. *Int J Gynecol Obstet*. 1996;52:133-40.
85. Nicastrì P, Diaferia A, Tartagni M, et al. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105:1205-7.
86. Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol*. 1997;27:1022-8.
87. Glantz A, Marchall H-U, Mattsson L-A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004;40:467-74.
88. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012;143:1492-501.
89. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36:632-41.
90. Joutsiniemi T, Timonen S, Linden M, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: observational study of the treatment with low-dose ursodeoxycholic acid. *BMC Gastroenterology*. 2015;15:92.
91. Geenes V, Lövgren-Sandblom A, Benthin L, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is correlated by ursodeoxycholic acid. *PLoS One*. 2014;9(1):e83828.
92. Zhang L, Liu XH, Qi HB, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:3770-6.
93. Xiang Z, Chen-YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterology*. 2013;13:140.
94. Ersöz G, Günsar F, Karasu Z, et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2005;16(3):124-8.
95. Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut*. 2007;56:1747-53.

96. Simić D, Milojević I, Bogićević D, et al. Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants. *Srp Arh Celok Lek.* 2014;142(3-4):184-8.
97. Ito T, Ozaki Y, Son Y, et al. Combined use ursodeoxycholic acid and bosentan prevents liver toxicity caused by endothelin receptor antagonist bosentan monotherapy: two case reports. *Journal of Medical Case Reports.* 2014;8:250.
98. Oh B, Choi WS, Park SB, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function tests and/or fatty liver: a multi-centre, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2016;70(4):302-11.
99. Deng YL, Xiong XZ, Cheng NS. Efficacy of ursodeoxycholic acid as an adjuvant treatment to prevent acute cellular rejection after liver transplantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13:464-73.
100. Jankova L, Dent OF, Chan C, et al. Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio predicts overall survival but does not predict recurrence or cancer-specific survival after curative resection of node-positive colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:442.
101. Ozdemir Y, Akin ML, Sucullu I, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio as a prognostic aid in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(6):2647-50.