

АНОТАЦІЯ

Терлецький О.М. Діагностика і вибір мініінвазивного методу лікування малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина» (22 – Охорона здоров'я) – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021.

Дисертація присвячена клінічним особливостям малосимптомного холедохолітіазу (МХЛ) у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом (ГКХ), вирішенню проблем діагностики, мініінвазивного та операційного лікування.

Жовчнокам'яна хвороба надзвичайно поширена, зокрема зростає кількість хворих на гострий калькульозний холецистит. У 15,2-32,7% хворих, що звертаються за допомогою, на час поступлення вже розвиваються ускладнення, у першу чергу – холедохолітіаз. Передопераційний скринінг у більшості випадків обмежується біохімічним аналізом крові та ультразвуковою діагностикою. При гострому холециститі в умовах необхідності надання ургентної допомоги далеко не всім таким пацієнтам на етапі передопераційного обстеження проводиться детальне обстеження, яке може включати комп'ютерну томографію (КТ), магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ) або ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ), здатних підтвердити діагноз МХЛ, зменшити кількість ускладнень, покращити якість лікування.

Метою дослідження було покращення результатів діагностики та лікування хворих з МХЛ при ГКХ шляхом удосконалення програми ранньої діагностики та способу мініінвазивного лікування.

У процесі вирішення поставлених завдань використовували: загально-клінічні методи з анкетуванням і опрацюванням архівного матеріалу; лабораторні дослідження – загальні та біохімічні тести, визначення мікроРНК-122 і мікроРНК-21 у сироватці крові та жовчі; апаратні та

інструментальні методи обстеження – трансабдомінальна ультрасонографія (ТУСГ), КТ, МРТ з МРХПГ, ЕРХПГ; мікроскопічне дослідження жовчі. Статистичне опрацювання отриманих даних проводили в середовищі прикладних програм RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

За ходом виконання дослідження опрацьовано результати лікування 215 хворих (основна група), яких оперовано в обласній клінічній лікарні м.Львова за період від 2007 до 2019 р.р. З них ретроспективну групу склали – 164 пацієнти, проспективну - 51 хворий. У проспективній групі, окрім стандартних обстежень, додатково у 26 осіб з метою діагностики МХЛ виконували мікроскопічне дослідження жовчі, а в 23 пацієнтів проводили визначення рівнів експресії мікроРНК-122 і мікроРНК-21 у сироватці крові та жовчі. До групи порівняння включено 49 пацієнтів, з ГКХ без МХЛ. З них, для порівняння з відповідною вибіркою проспективної групи, 9-ти хворим визначено показники експресії мікроРНК-122 і мікроРНК-21 у сироватці крові та жовчі. Відсутність МХЛ у групі порівняння підтверджували на основі МРХПГ.

Як в основній групі, так і у групі порівняння, серед пацієнтів із ураженням органів гепатобіліарної зони переважали жінки (74%) віком від 21 до 79 років. Середній вік хворих становив $57,2 \pm 1,21$ та $52,1 \pm 2,25$ років у обох групах відповідно.

За ТУСГ діагностовано 58 істинно-позитивних випадків холедохолітазу (ХЛ) (наявність прямих ознак – гіперехогенні структури у просвіті загальної жовчної протоки (ЗЖП), з них у 30 випадках конкременти ЗЖП виявлено у проксимальній її частині, у 21 – у середній і лише у 7 – у дистальній. Незважаючи на те, що ТУСГ є методом, який широко використовується в діагностиці ЖКХ і її ускладнень, представлені дані свідчать про недостатню її чутливість (60,1%) та точність (83,5%).

КТ було проведено 29 пацієнтам. Поряд з 20 позитивними результатами було 3 (15,0%) хибно-позитивних. Також було констатовано 6 хибно-негативних результатів. Саме через низькі показники чутливості (69,0%) і

точності (79,3%) КТ виконували виключно у ретроспективній вибірці основної групи дослідження.

Натомість, останнім часом частіше застосовували МРХПГ, що здійснено у 33 пацієнтів, у яких було діагностовано МХЛ. Чутливість методу склала 97,1%. Спостерігали один хибно-позитивний результат, причиною якого стало випинання ампули сфінктерного апарату, що було розцінено як камінь в нижній частині ЗЖП.

В процесі дослідження за результатами однофакторного аналізу методом логістичної регресії оцінено низку результатів клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження, внаслідок чого було визначено 5 факторів: діаметр ЗЖП (за даними ТУСГ), підвищення активності лужної фосфатази, АСТ, АЛТ, підвищений рівень загального білірубіну у сироватці крові. Кожен з вхідних факторів мав значення $p < 0,05$, відтак, залежність впливу предикторів опрацьованої моделі на наявність МХЛ при ГКХ представлено у вигляді відповідного регресійного рівняння. Підставивши це значення в існуючу базу, отримали результат, який показав, що відсоток правильних прогнозів нашої моделі становив 91,71%. Чутливість при встановленому порозі склала 93,02%, специфічність тесту – 92,06%, а точність – 92,31%.

Серединний рівень експресії мікроРНК-122 в зразках сироватки крові пацієнтів дослідної групи (ГКХ і МХЛ) у 19 разів був вище ($U=186$; $p<0,01$), ніж у групі порівняння (пацієнти з ГКХ без ХЛ) і в 87,7 разів вище, ніж у контрольній групі ($U=460$; $p<0,01$). Рівень експресії мікроРНК-21 також перевищував у 2 рази ($U=160$; $p<0,01$) значення в групі порівняння і у 45 разів ($U=413$; $p<0,01$) в контрольній. Серединний рівень експресії мікроРНК-122 в зразках жовчі пацієнтів групи дослідження був у 35 разів вище, ніж в групі порівняння ($U=187$; $p<0,01$). Рівень експресії мікроРНК-21 в жовчі також був вищим у 20,7 разів ($U=181$; $p<0,01$) у групі дослідження порівняно із порівняльною групою. Виявлено, що рівень експресії мікроРНК-122 в сироватці крові групи дослідження був у 12,2 рази вище, ніж в тій же групі у жовчі ($W=276$; $p<0,01$). Протилежну тенденцію виявлено із рівнем експресії

мікроРНК-21 в дослідній групі, де він був вищим у 1,5 рази в жовчі порівняно із сироваткою ($W=59$; $p<0,01$). Однак, при вивченні взаємозв'язку між рівнями експресії мікроРНК у різних середовищах методом кореляційного аналізу за Пірсоном, встановлено, що у групі дослідження високі рівні експресії мікроРНК-122 і мікроРНК-21 в сироватці достовірно ($p<0,05$) поєднувалися з високими рівнями експресії в жовчі ($r=0,52$ та $r=0,53$ відповідно). Аналогічний взаємозв'язок виявлено в групі порівняння – рівні експресії в сироватці мікроРНК-122 та мікроРНК-21 асоціювали із високими рівнями експресії в жовчі ($r=0,85$ та $r=0,71$ відповідно).

В результаті проведення ROC-аналізу для оцінки передбачуваної цінності рівня експресії мікроРНК у різних середовищах, було виявлено наявність кількох одновимірних моделей прогнозу ($p<0,05$). Найбільшу чутливість серед усіх факторів мало визначення рівня мікроРНК-122 в жовчі. Площа під характеристичною кривою становила 0,90, а граничне значення для прийняття рішення дорівнювало 0,71. Всі значення, які були нижчими за отриманий рівень, вказували на відсутність МХЛ, а вищими – на наявність МХЛ. Чутливість створеної моделі становила 82,61%, специфічність – 100%, точність – 87,5%.

З точки зору більш практичного і широкого використання прогнозування наявності МХЛ при ГКХ було опрацьовано регресійну модель на основі показників 5-ти факторів (активності лужної фосфатази, АЛТ, АСТ, значення загального білірубіну, діаметр загальної жовчної протоки за даними ТУСГ) та рівня експресії у сироватці крові мікроРНК-122. Опрацьована регресійна модель мала дещо кращі характеристики ($AUC=0,98$ проти $AUC=0,95$) у порівнянні з багатофакторним тестом моделі на основі показників 5-ти факторів. Порогом для прийняття рішень про наявність або відсутність МХЛ (cut-off) було 60. Чутливість даної моделі становила 95,65%, специфічність – 88,90%, точність – 93,75%, а з практичної точки зору це означає, що в 95,6% випадків наявності у пацієнтів МХЛ тест буде позитивним.

Отже, визначення мікроРНК дає змогу підвищити якість діагностики, уникнути проведення трудомістких, часом інвазивних діагностичних

маніпуляцій, і, відповідно, покращити результати лікування пацієнтів з гострим калькульозним холециститом, ускладненим МХЛ. Результати досліджень відображені у двох патентах на корисну модель і запроваджені у клінічну практику охорону здоров'я.

У результаті проведення мікроскопічного дослідження жовчі, отриманої під час ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії та 5-моментного фракційного дуоденального зондування кристалічні структури були виявлені у 25 (96,1%) пацієнтів проспективної групи дослідження. Згідно класифікації мікрохоледохолітазу К. Juniper і E. N. Burson, четверту стадію мікрохоледохолітазу верифіковано у 17 (65,3%) пацієнтів цієї групи.

Таким чином, наявність кристалів в жовчі є маркером мікрохоледохолітазу, що за відсутності патогномонічних його ознак, потребує ретельного інструментального обстеження пацієнтів з урахуванням різних за інформативністю та інвазивністю методів дослідження, які будуть завершувати діагностичний етап перед проведенням хірургічного лікування.

Лікувальний процес пацієнтам основної групи проводили у два етапи: перший – ЕРХПГ та ендоскопічна папілосфінктеротомія з літоекстракцією, а другий – холецистектомія. Відтак, першим етапом лікування у 198 (92,3%) пацієнтів, було заплановано виконання ендоскопічного втручання на ЗЖП. Ефективну лікувальну ЕРХПГ вдалось виконати у 183 (92,4%) пацієнтів. Під час ЕРХПГ у 15 (8,1%) випадках було виявлено мікроліти – дрібні конкременти розміром до 3 мм, які успішно видалено за допомогою балонного літоекстрактора. У 8 (4,3%) пацієнтів після розсічення великого дуоденального сосочка спостерігали виділення «біліарного сладжу». Ургентна лікувальна ЕРХПГ виявилася ефективною у всіх хворих з мікролітазом: у 67 (98,5%) хворих з ХЛ розмірами до 7 мм, у 51 (92,7%) пацієнта з холедохолітами 7–10 мм, у 26 (81,3%) осіб з каменями 11–15 мм, та в 9 (69,2%) пацієнтів з холедохолітами понад 15 мм, при чому у 17 хворих виконано літотрипсію. У зв'язку з неможливістю літоекстракції 10 (5,4%) особам втручання завершено ендобіліарним стентуванням.

Рентгенендоскопічні втручання були остаточним методом лікування у 24 (11,2%) пацієнтів. З них, у 5 (2,3%) хворих, в зв'язку з тяжкою супровідною патологією, а у решти (19 осіб) проведена лікувальна ЕРХПГ сприяла швидкому регресу запальних змін у жовчному міхурі і пацієнти відмовились від подальшого оперативного лікування.

Виконання лікувальної ЕРХПГ виявилось неефективним у 15 (6,9%) хворих, яких було прооперовано: у 5 (2,3%) – проведено лапароскопічну холецистектомію (ЛХЕ) з холедохолітоекстракцією. Антеградним способом ЛХЕ було виконано усім пацієнтам, причому, у 3 випадках видалення конкрементів проводилось менш травматичним доступом через розширену міхурову протоку, а в 2 пацієнтів виконали холедохолітотомію. У двох осіб лікувальна ЕРХГ проведена інтраопераційно методом “rendezvous”. Втручання в усіх хворих завершили зовнішнім дрениванням біліарної системи за Halsted'ом або за Kehr'ом. Решта 8 (3,7%) пацієнтам виконано одноетапне відкрите операційне втручання – холецистектомію, холедохолітотомію та зовнішнє дренивання ЗЖП.

ЛХЕ другим етапом виконано у 159 (73,9%) пацієнтів вказаної групи. Хворі групи порівняння також підлягали малоінвазійному лікуванню з приводу ГКХ. Летального вислід у жодному випадку не спостерігалось.

Ускладнення після проведення лікувальної ЕРХПГ спостерігали у 5 (2,7%) пацієнтів: у двох хворих виникла кровотеча із папілотомного розрізу, яку вдалося зупинити консервативними методами; ще в трьох пацієнтів розвинувся легкої або середньої важкості гострий панкреатит.

З 49 пацієнтів групи порівняння, яким діагноз МХЛ було виключено за допомогою МРХПГ, після проведеного лікування у віддаленому періоді у 1 (2,0%) хворого виникли симптоми резидуального ХЛ, які потребували госпіталізації і здійснення лікувальної ЕРХПГ. Серед осіб основної проспективної групи, у яких МХЛ було виключено за допомогою розпрацьованої моделі прогнозування, повторних звернень з приподу ХЛ не відмічено.

На основі проведеного дослідження вирішено актуальне наукове завдання хірургії, яке полягало у покращенні результатів ранньої діагностики та лікування пацієнтів з ГКХ, ускладненим МХЛ шляхом визначення діагностичних його критеріїв та системи прогнозування наявності з впровадженням її в хірургічну практику.

Ключові слова: Гострий калькульозний холецистит, малосимптомний холедохотіаз, лапароскопічна холецистектомія, мікроРНК-122, мікроРНК-21, ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія.

ABSTRACT

Terletskyi O.M. Diagnosis and choice of a minimally invasive treatment technique for oligosymptomatic choledocholithiasis in patients with acute calculous cholecystitis. — Ph.D. Thesis Manuscript.

The thesis for the degree of Philosophy Doctor in specialty 222 «Medicine» (22 «Health care») – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The thesis is devoted to the clinical features of oligosymptomatic choledocholithiasis (OCL) in patients with acute calculous cholecystitis (ACC), handling diagnostic issues, minimally invasive, and surgical treatment.

Gallstone disease is extremely common, in particular, the number of patients with acute calculous cholecystitis is increasing. 15.2-32.7% of patients seeking help have already developed complications at the time of admission, in the first place – choledocholithiasis. Preoperative screening in most cases is limited to blood biochemistry and ultrasound diagnosis. Not all patients with acute cholecystitis in need of emergency care, undergo a thorough examination at the stage of preoperative examination, which includes computed tomography (CT), magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) or endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), enabling to confirm the diagnosis of OCL.

The study aimed to improve the results of the diagnosis and treatment of patients with OCL in ACC by improving the program of early diagnosis and the method of minimally invasive treatment.

The following was used in the process of solving the tasks: general clinical methods with questionnaires and processing of archival material; laboratory tests – general and biochemical tests, detection of miR-122 and miR-21 in serum and bile; hardware and instrumental methods of examination – transabdominal ultrasonography (TUSG), CT, MRI with MRCP, therapeutic ERCP; microscopic examination of bile. Statistical processing of the obtained data was performed with RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 software.

In the course of the study, inpatient records of 215 patients of the retrospective study group, who underwent medical and surgical treatment at Lviv Regional Clinical Hospital (RCH) for the period from 2007 to 2019, were processed. Of these, the retrospective group consisted of 164 patients and the prospective group of 51 patients. In the prospective group, in addition to standard examinations, an additional 26 people underwent a microscopic examination of bile for the diagnosis of OCL and 23 patients were tested for miR-122 and miR-21 expression in serum and bile. The comparison group included 49 patients with ACC without OCL. Of these, the miR-122 and miR-21 expression in serum and bile was determined in 9 patients for comparison with the corresponding sample of the prospective group. The absence of OCL in the comparison group was confirmed on the basis of MRCP.

In both the study group and the comparison group, female patients (74%) aged 21 to 79 years predominated among patients with hepatobiliary diseases. The mean age of patients was 57.2 ± 1.21 and 52.1 ± 2.25 years in both groups, respectively.

TUSG diagnosed 58 true-positive cases of choledocholithiasis (CL) (the presence of direct signs – hyperechogenic structures in the lumen of the common bile duct (CBD)), of which concretions of CBD were found in its proximal part in 30 cases, in the middle – in 21, and only in 7 – in the distal. Although TUSG is a method that is widely used in the diagnosis of gallstone disease and its complications, the presented data indicate its lack of sensitivity (60.1%) and accuracy (83.5%).

CT scans were performed on 29 patients. Among the 20 positive results, 3 (15.0%) cases were false-positive. A total of 6 false-negative results were detected. CT was performed exclusively in a retrospective sampling of the study group because of the low sensitivity (69.0%) and accuracy (79.3%).

Instead, MRCP has been recently used more often, specifically in 33 patients diagnosed with OCL. The sensitivity of the method was 97.1%. One false-positive result was observed caused by the protrusion of the ampulla of Vater, which was regarded as a stone in the lower part of the CBD.

In the process of scientific research based on the results of univariate analysis by logistic regression, a number of results of clinical, laboratory, and instrumental research methods were evaluated. As a result, 5 factors were identified: the CBD diameter (according to TUSG), increased activity of alkaline phosphatase, AST, ALT, increased levels of total bilirubin in the serum. Each of the input factors had a value of $p < 0.05$. Therefore, the dependence of predictors' effects of the studied model on the presence of OCL in ACC is presented in the form of a corresponding regression equation. Inserting this value into the existing database, we found that the percentage of correct predictions of our model was 91.71%. The sensitivity at the set threshold was 93.02%, the specificity of the test – 92.06%, and the accuracy – 92.31%.

The median miR-122 expression level in the serum samples of patients in the study group (ACC and OCL) was 19 times higher ($U=186$; $p < 0.01$) than in the comparison group (patients with ACC without choledocholithiasis) and 87.7 times higher than in the control group ($U=460$; $p < 0.01$). The miR-21 expression level also exceeded 2 times ($U=160$; $p < 0.01$) the values in the comparison group and 45 times ($U=413$; $p < 0.01$) the ones in the control group

The median miR-122 expression level in the bile samples of patients in the study group was 35 times higher than in the comparison group ($U=187$; $p < 0.01$). The miR-21 expression level in bile was also 20.7 times higher ($U=181$; $p < 0.01$) in the study group compared to the comparison group. Interestingly, the miR-122 expression level in the serum of the study group was 12.2 times higher than in bile in the same group ($W=276$; $p < 0.01$). The opposite tendency was observed with the miR-

21 expression level in the study group, where it was 1,5 times higher in the bile compared to serum ($W=59$; $p<0.01$). However, when studying the relationship between the miR expression levels in different media by Pearson correlation analysis, it was found that high expression levels of miR-122 and miR-21 in serum ($p<0.05$) were combined with high expression levels in bile ($r=0.52$ and $r=0.53$, respectively) in the study group. A similar relationship was found in the comparison group – expression levels of miR-122 and miR-21 in serum were associated with high expression levels in bile ($r=0.85$ and $r=0.71$, respectively).

As a result of ROC analysis to assess the estimated value of the level of miR expression in different environments, the presence of several univariate prediction models was revealed ($p<0.05$). The detection of the miR-122 level in bile had the greatest sensitivity among all factors. The area under the characteristic curve was 0.90, and the threshold value for decision making was equal to 0.71. All values lower than the obtained level indicated the absence of OCL, and the higher ones – the presence of OCL. The sensitivity of the created model was 82.61%, specificity – 100%, accuracy – 87.5%.

In terms of more practical and widespread use of prediction of OCL in ACC, a regression model was also developed based on 5 factors (alkaline phosphatase activity, ALT, AST, total bilirubin, total bile duct diameter according to TUSG), and miR-122 expression level in blood serum. The developed regression model had slightly better characteristics (AUC=0.98 vs. AUC=0.95) compared to the multivariate test of the model based on 5-factor indicators. The threshold for deciding on the presence or absence of OCL (cut-off) was 60. The sensitivity of this model was 95.65%, specificity – 88.90%, accuracy – 93.75%, and from a practical point of view, this means that patients will test positive in 95.6% of cases of OCL.

Thus, the miR detection allows to improve the quality of diagnosis, to avoid time-consuming, sometimes invasive diagnostic manipulations, and, accordingly, to improve the results of treatment of patients with acute cholecystitis complicated by OCL. The study results are reflected in two utility model patents and introduced into clinical practice.

As a result of microscopic examination of bile obtained during endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and 5-stage fractional duodenal probing, crystalline structures were detected in 25 (96.1%) patients of the prospective study group. According to the classification of microcholedocholithiasis by K. Juniper and E. N. Burson, the fourth stage of microcholedocholithiasis was verified in 17 (65.3%) patients in this group.

Thus, the presence of crystals in bile is a marker of microcholedocholithiasis, which, in the absence of pathognomonic signs, requires thorough instrumental examination of patients, taking into account different informative and invasive research methods that will complete the diagnostic phase before surgery.

The treatment process for patients in the study group was performed in two stages: the first – ERCP and endoscopic papillosphincterotomy with lithoextraction, and the second – cholecystectomy. Thus, the first stage of treatment in 198 (92.3%) patients was scheduled to perform an endoscopic intervention on CBD. Therapeutic ERCP was performed in 183 (92.4%) patients. During ERCP, microliths, i.e. small stones up to 3 mm in size, were detected in 15 (8.1%) cases, which were successfully removed using a balloon lithoextractor. The discharge of "biliary sludge" was observed in 8 (4.3%) patients after dissection of the large duodenal papilla. Urgent therapeutic ERCP was effective in all patients with microlithiasis: in 67 (98.5%) patients with gall stones up to 7 mm, in 51 (92.7%) patients with gall stones 7-10 mm, in 26 (81.3%) persons with stones of 11–15 mm and in 9 (69.2%) patients with choledocholiths over 15 mm. At the same time, 17 patients underwent lithotripsy. Due to the impossibility of lithoextraction, 10 (5.4%) individuals underwent endobiliary stenting.

X-ray endoscopic intervention was the final treatment technique for 24 (11.2%) patients. Of these, 5 (2.3%) patients had severe comorbidity, and therapeutic ERCP contributed to the rapid regression of inflammatory changes in the gallbladder in the remaining (19) patients and they refused further surgery.

Therapeutic ERCP was ineffective in 15 (6.9%) patients who underwent surgery: 5 (2.3%) underwent laparoscopic cholecystectomy (LCE) with choledocholithoextraction. Antegrade LCE was performed in all patients, and in 3

cases the removal of stones was performed by less traumatic access through the dilated cystic duct, and 2 patients underwent choledocholithotomy. Two people underwent the ERCP treatment intraoperatively by the "rendezvous" method. Interventions in all patients were completed by external drainage of the biliary system by Halsted or Kehr. The remaining 8 (3.7%) patients underwent one-stage open surgery – cholecystectomy, choledocholithotomy, and external CBD drainage.

LCE was performed as the second stage in 159 (73.9%) patients of this group. Patients in the comparison group also underwent minimally invasive treatment for ACC. No fatalities were observed in any case.

Complications after ERCP treatment were observed in 5 (2.7%) patients: two patients developed bleeding after papillotomy, which was stopped by conservative methods; three more patients developed moderate acute pancreatitis.

Of 49 patients in the comparison group who were diagnosed with OCL was excluded by using MRCP, 1 (2.0%) patient developed symptoms of residual CL after long-term treatment that required hospitalization and ERCP treatment. Among the patients of the main prospective group, whose OCL was excluded through the developed prognostic model, there were no follow-up visits concerning CL.

Based on the study, the current scientific problem in surgery was solved, which was to improve the results of early diagnosis and treatment of patients with ACC complicated by OCL by determining its diagnostic criteria and prognostic system with its introduction into surgical practice.

Keywords: acute calculous cholecystitis, oligosymptomatic choledocholithiasis, laparoscopic cholecystectomy, miR-122, miR-21, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові правці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Коломійцев ВІ, Лукавецький ОВ, Терлецький ОМ, Буфан ММ. Аспекти сучасних методів діагностики холедохолітіазу. Вісник наукових досліджень. 2017;4(89):10-5. *(Особистий внесок – взяв участь в аналізі літературних джерел та організації дослідження, написанні статті, формулюванні висновків, підготував матеріал до друку).*
2. Терлецький ОМ, Коломійцев ВІ. Проблема діагностики малосимптомного холедохолітіазу в пацієнтів із гострим калькульозним холециститом. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2018;2(82):73-7. *(Особистий внесок - провів збір матеріалу, проаналізував та узагальнив результати, сформулював висновки).*
3. Коломійцев ВІ, Терлецький ОМ, Буфан ММ. Порівняльна оцінка результатів променевих методів діагностики холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Вісник проблем біології і медицини. 2019;1(2):236-42. *(Особистий внесок - провів збір матеріалу, проаналізував та узагальнив результати, сформулював висновки, підготував матеріал до друку).*
4. Коломійцев ВІ, Терлецький ОМ, Буфан ММ. Анализ диагностических критериев малосимптомного холедохолитиаза у пациентов с острым калькулезным холециститом. Новости хирургии*. 2019;27(4):394-401. *(Особистий внесок - провів збір матеріалу, проаналізував та узагальнив результати, сформулював висновки, підготував матеріал до друку).*
5. Terletskiy O, Kolomiytsev V, Lukavetskiy O, Bufan M. Perspective for evaluation of microRNA in plasma and bile for differential diagnosis of obstructive biliary tract disease. Wiadomosci Lekarskie*. 2019;72(7):1403-7. *(Особистий внесок - провів збір та огляд зарубіжної літератури, сформулював висновки, підготував матеріал до друку).*
6. Терлецький ОМ, Коломійцев ВІ, Омеляненко ОВ, Буфан

ММ. Діагностика мікрохоледохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(2): 97-103. *(Особистий внесок - провів збір матеріалу, проаналізував та узагальнив результати, сформулював висновки, підготував матеріал до друку).*

7. Коломійцев ВІ, Лукавецький ОВ, Терлецький ОМ. Особливості діагностики і лікування малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Acta Medica Leopoliensia = Львівський медичний часопис. 2020;26(2-3):49-54. *(Особистий внесок - провів збір матеріалу, проаналізував та узагальнив результати, сформулював висновки, підготував матеріал до друку).*

* Фахове видання, яке включене до міжнародних наукометричних баз даних Scopus.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Патент на корисну модель № 134424 Україна, МПК (2019.01) А61В 8/00 G01N 33/48 (2006.01) Спосіб прогнозування наявності малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом. Коломійцев Василь Іванович (UA); Терлецький Олег Миронович (UA); заявник та патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. - № u 201900032 ; заявл. 2.01.2019; опубл. 10.05.2019. Бюл. 9. *(Особистий внесок – брав участь в патентному пошуку, організації дослідження, статистичній обробці результатів, оформленні патенту).*

2. Патент на корисну модель № 144340 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01) Спосіб діагностики малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом. Терлецький Олег Миронович (UA); Коломійцев Василь Іванович (UA); Буфан Марія Миронівна (UA); заявник та патентовласник Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. – № u 202001802 ; заявл. 16.03.2020 ; опубл. 25.09.2020. Бюл. 18. *(Особистий внесок – брав участь*

в патентному пошуку, організації дослідження, статистичній обробці результатів, оформленні патенту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Коломійцев ВІ, Ліщук БФ, Терлецький ОМ. Повторні ендоскопічні транспапілярні втручання у хворих на рецидивний холедохолітіаз. Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії: матеріали ІІ науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова (Вінниця, 2-3 березня 2017р.). Вінниця ТОВ «Нілан-ЛТД», 2017, с. 43-44. *(Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

2. Буфан ММ, Новосад АБ, Терлецький ОМ. Досвід застосування хофітолу в комплексному лікуванні хворих з дисфункцією жовчновивідної системи. Сучасні аспекти збереження здоров'я людини: матеріали Х міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції, присвяченої 25-річчю заснування НДІ фітотерапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет»(Ужгород, 21-22 квітня 2017р.). Ужгород, 2017, с. 20-23. *(Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

3. Terletskiy OM, Bufan MM, Kolomiytsev VI. Estimation of the prognostic factors of oligosymptomatic choledocholithiasis in patients with acute calculous cholecystitis. First International Conference of European Academy of Science: proceedings of the Second International Conference of European Academy of Science (Bonn, november 20-28, 2018). – Bonn, Germany, 2018, p. 74-75. *(Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

4. Терлецький ОМ, Ліщук БФ, Буфан ММ, Коломійцев ВІ. Аналіз результатів діагностики малосимптомного холедохолітіазу у

пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали XVI міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців (Харків, 28-29 березня, 2019р.). Харків, 2019, с. 256-257. *(Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

5. Терлецький ОМ, Ліщук БФ, Буфан ММ, Коломійцев ВІ. Модель прогнозування малосимптомного холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. Медицина України – європейський вибір: матеріали III Всеукраїнського міжнародного медичного науково-практичного форуму (Івано-Франківськ, 18-19 березня, 2019р.). Івано-Франківськ, 2019, с. 30-32. *(Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*

6. Терлецький ОМ, Ліщук БФ, Буфан ММ, Коломійцев В.І. Аналіз результатів діагностики променевими методами холедохолітіазу у пацієнтів з гострим калькульозним холециститом. II Буковинський хірургічний форум: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 75-річчю ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 3-4 жовтня, 2019р.). Чернівці, 2019, с. 47-48. *(Особистий внесок – брав участь у проведенні літературного пошуку, визначенні мети роботи, проведенні досліджень, узагальненні результатів, підготовці тез до друку).*