

УДК616.36-008.51:616.36-008.64]-001.8

## РОЛЬ ГИПОКСИИ В РАЗВИТИИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

С.А. Визгалов; С.М. Смотриин, доцент, д.м.н.;

В.П. Юрченко, профессор, д.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*Анализ научной литературы позволяет сделать вывод о том, что механическая желтуха, благодаря реализации ряда патогенетических механизмов, приводит к гипоксии гепатоцитов, что, в свою очередь, ведет к развитию печеночной недостаточности. Последняя, как следствие внепеченочного холестаза, сопровождается значительной летальностью. Учитывая существенную роль гипоксии в развитии печеночной недостаточности, с целью снижения летальных исходов целесообразно в комплексном лечении механической желтухи применять антигипоксанты.*

**Ключевые слова:** гипоксия, печеночная недостаточность, механическая желтуха

*The analysis of scientific literature allows to make a conclusion that mechanical jaundice leads to hepatocyte hypoxia due to the realization of a number of pathogenic mechanisms that consequently results in the development of hepatic insufficiency. The latter leads to the significant rise in lethality due to hepatic cholestasis.*

*Taking into consideration an important role of hypoxia in the development of hepatic insufficiency the necessity of antihypoxic drugs administration in the complex treatment of mechanic jaundice appears to reduce lethal outcomes percentage.*

**Key words:** hypoxia, hepatic insufficiency, mechanical jaundice.

Механическая желтуха до сих пор остается актуальной проблемой хирургических клиник. Это обусловлено значительным ростом заболеваний, ведущих к развитию внепеченочного холестаза, сопровождающегося симптомокомплексом желтухи, а также высоким уровнем летальности, достигающим 4,5-28% [10, 14, 15, 42]. Одной из многочисленных причин механической желтухи является желчнокаменная болезнь, заболеваемость которой и количество связанных с ней осложнений неуклонно увеличивается, их доля на сегодняшний день достигает 40% среди заболеваний желудочно-кишечного тракта [12, 45]. По данным ряда авторов, причиной механической желтухи чаще всего является холедохолитиаз, который осложняет течение калькулезного холецистита у 8-36,9% больных [9, 41, 54]. Помимо него, в настоящее время наметилась тенденция к увеличению больных, страдающих механической желтухой некалькулезного происхождения, причиной ее чаще всего бывает стеноз большого дуоденального сосочка – 16-29%, панкреатит – 5,4-27,4%, рубцовая стриктура внепеченочных желчных путей – 5,3-15%, паразитарные заболевания печени – 1,6-4%, а также злокачественные новообразования (рак головки поджелудочной железы, рак большого дуоденального сосочка, желчных протоков), которые приводят к внепеченочному холестазу в 40% случаев [16, 53, 59]. Кроме того, механическая желтуха может быть следствием перихоледохеального лимфаденита, первичного склерозирующего холангита, а также может возникнуть при воспалительном процессе – холангите и гепатите, нередко сопутствующем острому холециститу [21, 40, 60]. В течение двух последних десятилетий во всем мире отмечается рост заболеваемости раком панкреатодуо-

денальной зоны [2, 25, 31]. Нарушая проходимость желчных протоков, эти причины ведут к застою желчи, желчной гипертензии и холемии. Если учесть, что число больных как с доброкачественными, так и злокачественными заболеваниями, осложненными желтухой, с каждым годом возрастает, то лечение заболеваний, сопровождающихся всеми видами холестаза приобретает значение социальной проблемы [3, 27, 32, 46].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении обтурационных заболеваний желчных путей, уровень летальности от данной патологии в послеоперационном периоде от 3,2% до 7,2% [4, 24, 28, 35, 61]. Одной из главных причин этого является присоединение печеночной недостаточности, при этом механическая желтуха является наиболее частой причиной развития печеночной недостаточности [7, 8, 11, 19, 20, 26]. Неразрешившийся стаз желчи, билиарная гипертензия, ахолия вызывают ряд тяжелых морфологических и функциональных изменений в печени, почках, системе гомеостаза [24, 33, 37, 51, 52, 58, 59]. Это приводит к тому, что у данной категории больных развивается острая печеночная недостаточность. У 80% больных, поступающих в хирургические стационары с механической желтухой, имеется печеночная недостаточность разной степени выраженности [2, 47, 50, 55, 56]. Острая печеночная недостаточность при механической желтухе является одним из частых осложнений послеоперационного периода, заканчивающаяся почти в 50% случаев летальным исходом [23, 44]. В связи с этим профилактика, диагностика и лечение печеночной недостаточности занимает важное место в проблеме улучшения результатов лечения больных с длительной механической желтухой.

По мнению многих авторов, непосредственной причиной генеза печеночной недостаточности является гипоксия гепатоцитов [42].

На современном этапе с целью постановки диагноза «механическая желтуха» используются клинические данные, лабораторные и инструментальные методы исследований. Клиническая картина заболевания подробно описана в фундаментальных монографиях по данной проблеме. Для подтверждения желтухи механической природы используются как информативные биохимические тесты: уровень в крови общего билирубина и его фракций, содержание щелочной фосфатазы, степень гиперхолестеринемии, уровень трансаминаз [22], так и инструментальные методы исследования. С целью установления причины желтухи, уровня и характера препятствия току желчи, а также объема оперативного вмешательства используется ряд современных инструментальных методов диагностики: ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, видеопараскопия с холецистохолангиографией, фистулохолангиография, компьютерная томография [1].

Лечение механической желтухи и возникающей, как следствие, печеночной недостаточности не должно сводиться только лишь к привычному объему предоперационной подготовки и хирургическому вмешательству, которое направлено на декомпрессию протоковой системы печени, что в первые сутки после операции может приводить к еще более серьезным функциональным нарушениям печени [13, 38, 47]. Залог успеха в лечении данной патологии лежит в постоянной комбинации консервативного и хирургического метода, основанных на знании звеньев патогенеза и закономерностей развития структурно-функциональных нарушений в печени при механической желтухе. Понимание и четкое представление о происходящих изменениях в печени при патологии должно опираться, в первую очередь, на знание общих закономерностей организации и функционирования систем печени в норме. Согласно современным представлениям, печень представляет собой сложно разветвленный железистый орган ацинарного строения [6]. Конечной структурно-функциональной единицей органа, единой по кровоснабжению, функционированию и регуляции является не классическая гексагональная долька, а простой печеночный ацинус по Раппопорту, принцип строения которого как микросистемы, имеющей осью приносящие питающие микрососуды, соответствует представлениям о функциональном элементе [18]. Функциональный элемент печени представляет собой совокупность специализированных паренхиматозных печеночных клеток, ориентированных вокруг терминальных ветвей воротной вены и печеночной артерии, желчного протока, лимфатических микрососудов. Микроциркуляторной осью печеночного функционального элемента является терминальная портальная вена и артериола, которые исходят из печеночных триад, проходящих в терминальных разветв-

лениях глиссоновой капсулы. Приносящие микрососуды распадаются на сеть широко анастомозирующих между собой синусоидов, по системе которых кровь попадает в терминальные печеночные и коллекторные вены. Адекватное функционирование печени, как высокоспециализированного органа, в значительной степени зависит от состояния динамического соотношения количества портальной и артериальной крови, поступающей в функциональные элементы печени. Согласно литературным данным, целесообразную изменчивость органного печеночного кровотока на микроциркуляторном уровне обеспечивают следующие структуры: 1) гладкомышечные сфинктеры печеночных артериол; 2) мышечные сфинктеры в системе дренирующих печеночных венозных сосудов; 3) входные и выходные сфинктеры у начала и конца синусоидов; 4) система сфинктеров внутрипеченочных портальных макро- и микрососудов, играющих важную роль в местной регуляции печеночного кровотока как на микроциркуляторном, так и на органном уровне [36]. Необходимо отметить, что в синусоид попадает как венозная, так и артериальная кровь. Такая система микроциркуляции позволяет осуществить принцип функционального разделения кровотока. В соответствии с реально существующими условиями кровообращения в паренхиме, выделяются три циркуляторные зоны печеночных клеток в простом ацинусе, отличающиеся условиями своего существования. Печеночные клетки, располагающиеся вокруг приносящих терминальных сосудов образуют центральную зону № 1. По мнению Э.И. Гальперина, они непосредственно контактируют с хорошо оксигенированной кровью, поступающей в терминальное ложе органа по печеночным артериолам и первыми соприкасаются с питательными веществами, и в то же время в наибольшей степени вступают в контакт с различными, поступающими с током крови, вредностями. Зона № 2 занимает промежуточное положение, в то время как печеночные клетки зоны № 3 располагаются наиболее далеко от приносящих терминальных сосудистых ветвей и являются наиболее чувствительными к гипоксии и дефициту питательных веществ [18]. Омывающая их кровь содержит продукты обмена веществ, выделенных в процессе транскапиллярного обмена паренхиматозными клетками зон № 1 и 2 [6, 36]. Циркуляторная гетерогенность, существующая на уровне функционального элемента печени, связанная с градиентом напряжения кислорода и питательных веществ в крови, орошающей паренхиму ацинуса, определяет метаболическую неравнозначность печеночных клеток в его различных зонах. Печеночные клетки первой зоны ацинуса характеризуются особо высокой активностью респираторных окислительных энзимов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы, цитохромоксидазы, наиболее высокими показателями энергетического потенциала – максимальной активностью АТФ-азы, углеводного обмена – активности глюкозо-6-фосфата-

зы (т.е., прежде всего, глюконеогенеза), максимальным накоплением лабильного гликогена в цитоплазме, а также наиболее высоким уровнем протеинового обмена (т.е. в них происходит основная продукция собственных белков печени). В противоположность клеткам первой зоны, в клетках третьей зоны ацинуса, через которую протекает кровь с относительно бедным содержанием кислорода и нутриентов, более выражены процессы синтеза основных «экспортируемых» клеткой белков – альбуминов плазмы крови, фибриногена, весьма высок уровень гликолитических процессов и процессов дегидрогенизации. Помимо указанных выше видов обмена, печень активно участвует в обмене нейтральных жиров, липидов, холестерина, ферментов, витаминов, водном и минеральном обмене, обмене желчных кислот и желчеобразовании, пигментном обмене. Все указанные обменные процессы характеризуются чрезвычайной энергоемкостью. Основным источником энергии для них являются процессы аэробного окисления в цикле Кребса и макроэрги [6], которые требуют определенного напряжения кислорода в тканях.

Указанные выше особенности структурной организации печени позволяют при патологических состояниях оптимизировать систему микроциркуляции и функциональное состояние печени. Это происходит, благодаря реализации принципа функционального раздвоения кровотока. В эксперименте на животных при моделировании острой и хронической желчной гипертензии было доказано достоверное повышение портального давления. При перфузии изолированной печени искусственный подъем давления в желчных путях приводит к увеличению артериального кровотока по печеночной артерии и снижению портального кровотока. Регуляция микроциркуляции осуществляется системой сфинктеров печеночного ацинуса, состояние которых зависит от уровня метаболических процессов в гепатоците, интенсивности его жизнедеятельности. Вышеприведенные факты нашли отражение и в клинических исследованиях. Так, измерение портального давления у больных с механической желтухой показало, что уровень его колебался от 200 до 300 мм вод.ст., при норме 120-150 мм вод.ст., объем циркулирующей крови в печени был меньше контрольных данных в среднем на 208 мл/мин., т.е. на 12%, возрастало сопротивление венозному оттоку крови [6, 9, 34, 49]. Факты, полученные в эксперименте и в клинике, могут указывать на то, что при желчной гипертензии увеличивается потребность в кислороде, следствием чего является увеличение притока артериальной крови, уменьшение портального кровотока и возрастание портального давления. Последнее обстоятельство вызывает сброс портальной крови в систему полых вен по внесинусоидальным портокавальным анастомозам.

Функциональное состояние микроциркуляторного кровообращения обеспечивает необходимый уровень транскапиллярного обмена [17], именно на

уровне микроциркуляторного русла происходит доставка к клеткам кислорода, участвующего в биохимических реакциях энергообразования и синтеза, являющегося необходимым условием выполнения их функций [5]. Однако желчная гипертензия приводит к дезинтеграции структуры синусоида. При морфологическом исследовании тканей печени экспериментальных животных с обтурационной желтухой отмечается расширение просвета синусоидов, скопление в них агрегированных эритроцитов, эндотелиоциты синусоидов отечны и набухшие, пространство Диссе расширено и отеочно. Очевидно, что описанные структурные нарушения приводят к ухудшению газообмена на уровне синусоида [42].

Таким образом, подъем портального давления и снижение кровотока по воротной вене при механической желтухе вызваны необходимостью ограничения притока крови, несущей, в основном, продукты, требующие усиления работы печеночных клеток, т.е. уменьшение портального кровотока является фактором, обеспечивающим покой печеночной паренхимы. Сохранение стабильного кровотока по печеночной артерии или его увеличение направлено на поддержание функциональной активности гепатоцитов на должном уровне и коррекцию гипоксических расстройств.

Для больных с печеночно-клеточной недостаточностью характерны вазодилатация и гипердинамический тип кровообращения. Тонус мышц сосудов снижается, происходит дилатация артериол, которая приводит к увеличению артериального сосудистого объема. Наступает раскрытие большого количества существующих, но неактивных в норме артериовенозных анастомозов. Периферический кровоток увеличивается в основном за счет кожного кровотока, усиливается приток крови в нижние конечности. Они становятся гиперемированными, проявляется капиллярная пульсация. Артериальное давление низкое, последнее ведет к нарушению гемодинамики всех паренхиматозных органов. Давление крови в печеночной артерии в норме на 30% ниже общего системного, а объемный кровоток в ней снижается параллельно падению периферического артериального давления, причем при системном давлении 70/30 мм рт.ст. объемный кровоток в печеночной артерии равен нулю. Следовательно, печеночные клетки начинают раньше страдать от гипоксии, чем другие ткани организма [21, 24, 44, 50].

В норме эндогенная вазомоторика осуществляется следующим образом: серотонин, вырабатываемый энтерохромаффинными клетками желудочно-кишечного тракта, адсорбируется тромбоцитами, которые, проходя через микрососуды, с каждым сердечным сокращением под давлением эритроцитов выделяют серотонин. Этот серотонин, взаимодействуя с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры, вызывает ее сокращение в микроциркуляторном русле с характерной для эндогенной вазомоторики клинической и электромиогра-

фической картиной (сокращение – расслабление – сокращение...) [30, 43, 48].

При печеночной недостаточности токсины различного происхождения вызывают не только деградацию серотониновых рецепторов, но, воздействуя на мембраны гепатоцитов, могут проникнуть внутрь клетки и повреждать органеллы последних.

В основе изменения печеночной гемодинамики лежит нарушение нормальной сократительной активности гладкой мускулатуры различных систем организма. Установлено, что в основе сосудистой недостаточности лежит взаимодействие серотонина с серотониновыми рецепторами гладкой мускулатуры [29, 39, 48].

К резкому нарушению функции гепатоцита при механической желтухе приводит накопление в нем билирубина и желчных кислот. Последние приводят к угнетению окислительного фосфорилирования, снижению биоэнергетических процессов в митохондриях гепатоцитов, угнетению активности цитохромоксидазы и сукцинатдегидрогеназы. Таким образом, при механической желтухе наблюдается значительное нарушение утилизации кислорода клетками, приводящее к выраженной тканевой гипоксии печени с деструкцией гепатоцитов [6, 9].

Таким образом, механическая желтуха характеризуется развитием гипоксии смешанного характера (тканевая и циркуляторная). Как было указано выше, гипоксия является одной из основных причин развития печеночной недостаточности, что приводит к более высокому уровню летальности при механической желтухе неопухолевого генеза. В арсенале современной фармакологии присутствуют препараты, оказывающие непосредственное благоприятное действие на процессы биологического окисления. И, следовательно, действие гипоксии сводится к минимальным последствиям. Данные препараты относятся к группе антигипоксантов и одним из наиболее применяемых является мексидол. Исходя из этого, мы находим перспективным проведение исследований по коррекции гипоксических нарушений, возникающих при механической желтухе неопухолевого генеза с использованием актопротекторов.

#### Литература

- 1 Батвинков, Н.И. Механическая желтуха / Н.И. Батвинков, П.В. Гарелик. – Гродно, 2001. – 156с.
- 2 Вишневский, В.А. Радикальные операции при раке проксимальных желчных протоков / В.А.Вишневский, Т.И. Тарасюк, Р.З. Икрамов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2005. – Т.10. - №3. – С. 35-43.
- 3 Возможно ли дальнейшее улучшение результатов хирургического лечения желчнокаменной болезни у больных с высоким операционным риском / А.М. Шулуток [и др.] // *Актуальные вопросы хирургической гепатологии: материалы IX конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Санкт-Петербург, 16-18 мая 2002г.* / Мин. Здравоохранения РФ, РАМН [и др.]; редкол.: С.Ф. Багненко [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 178.
- 4 Возможности малоинвазивных технологий в лечении холедохолитиаза у больных повышенного риска / А.Е. Борисов [и др.] // *Актуальные вопросы хирургической гепатологии: материалы IX конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Санкт-Петербург, 16-18 мая 2002г.* / Мин. Здравоохранения РФ, РАМН

[и др.]; редкол.: С.Ф. Багненко [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 88-89.

- 5 Гальперин Э.И., Татишвили Г.Г., Ахаладзе Г.Г. и др.// *Нарушение органной гемодинамики печени и их коррекция при гнойном холангите/ Хирургия*. – 1991. - №9. – С.77-81.
- 6 Гальперин, Э.И. Недостаточность печени/ Э.И. Гальперин, М.И. Семендяева, Е.А. Неклюдова. – М.: «Медицина», 1978. – 328с.
- 7 Гальперин, Э.И. Нестандартные ситуации при операциях на печени и желчных путях/ Э.И. Гальперин, Ю.М. Дедерер. – М.: Медицина, 1987. – 336с.
- 8 Гарелик, П.В. Пути повышения эффективности хирургического лечения больных с различными формами холестаза: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.27/ П.В. Гарелик. – Гродно, 1991. – 376с.
- 9 Дедерер, Ю.М. Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи/ Ю.М. Дедерер, Н.П. Крылова, Я.Н. Шайхет. - Красноярск, 1990. – 112с.
- 10 Дубровщик, О.И. Лечебная тактика при калькулезном холецистите осложненном механической желтухой/ О.И. Дубровщик, М.И. Милешко, Р.Р. Жемойтук// *Актуальные вопросы гепатопанкреато-билиарной хирургии: сб. тр./БГМУ; под ред. С.И. Третьяка*. – Минск, 2002. – С.83-85.
- 11 Ермаченко, И.А. Ранняя диагностика, профилактика и лечение печеночной недостаточности у больных с механической желтухой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27. – хирургия/ И.А. Ермаченко. – Краснодар, 1995. – 19с.
- 12 Ермолов, А.С. Хирургия желчнокаменной болезни/ А.С. Ермолов// *Анналы хирургии*. – 1998. - № 3. – С.13 – 24.
- 13 Жидовинов, Г.И. Хирургическая декомпрессия при желчной гипертензии и особенности ведения постдекомпрессионного периода: автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.27/ Г.И. Жидовинов. – Волгоград, 1986. – 32с.
- 14 Завада, Н.В. Новый подход к оценке эффективности консервативного лечения острого холецистита/ Н.В. Завада, В.С. Данильчик, М.Н. Романчук// *Декабрьские чтения по неотложной хирургии/ сб. науч. тр./ под ред. Г.П. Шороха*. – Минск, 1997. – Т.2. – С. 234-237.
- 15 Зарипов, Ш.А. Диагностика и хирургическое лечение желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой/ Ш.А. Зарипов, Н.В. Пешков// *10-й юбилейный Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: материалы Междунар. конгр., Москва, 19-21 апреля 2006г./ Рос. науч. центр РАМН; под ред. Ю.И. Галлингера*. – Москва, 2006. – С. 93.
- 16 Ившин, В.Г. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей у больных механической желтухой/ В.Г. Ившин, О.Д. Лукичев. – Тула: Гриф и К, 2003. – 182с.
- 17 Кисляков, Ю.Я. Механизмы транспорта O<sub>2</sub> в системе микроциркуляции/ Ю.Я. Кисляков// *Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова*. – 1987. - №5. – С.569-278.
- 18 Коваленко, Н.Я. Функциональный элемент печени в норме и патологии / Н.Я. Коваленко// *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 1984. - №1. – С. 83-88.
- 19 Козырев, М.А. Заболевания печени и желчных путей/ М.А. Козырев. - Минск, 2002. – 247с.
- 20 Козырев, М.А. Способ предупреждения острой печеночной недостаточности при хирургическом лечении механической желтухи / М.А. Козырев// *Материалы XII Пленума Правления общества хирургов республики Беларусь: сб. тр.* - Бобруйск, 1993. –С.117.
- 21 Козырев, М.А. Холестаз / М.А. Козырев // *Актуальные вопросы гепатопанкреато-билиарной хирургии: сб. тр. / БГМУ; под ред. С.И. Третьяка*. – Минск, 2002. – С. 90-92.
- 22 Колб, В.Г., Лабораторная диагностика хирургических заболеваний/ В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Мн.:Высшая школа, 1993. – 185с.
- 23 Королев, Б.А. Экстренная хирургия желчных путей/ Б.А. Королев, Д.Л. Пиковский - Москва: Медицина, 1990. – 240с.
- 24 Малоинвазивные декомпрессивные вмешательства на желчевыводящих путях при остром холецистите у лиц группы «повышенного риска»/ Г.С. Раголевич [и др.]// *Актуальные вопросы гепатологии: материалы V белорусского симпозиума гепатоло-*

гов, Гродно, 25-26 сентября 2002г./ ГГМУ; под ред. В.М. Цыркунова. – Гродно, 2002. – С. 71-72.

25 Малышев, А.Ф. Современные аспекты хирургического лечения диффузных и очаговых заболеваний печени / А.Ф. Малышев, А.Г. Шкуратов // Актуальные вопросы хирургической гепатологии: материалы IX конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Санкт-Петербург, 16-18 мая 2002г. / Мин. Здравоохранения РФ, РАМН [и др.]; редкол.: С.Ф. Багненко [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. – С. 290.

26 Маслакова, Н.Д. Направленная коррекция аминокислотного дисбаланса на этапах хирургического лечения внепеченочного холестаза: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.27/ Н.Д. Маслакова. – Гродно, 1994 - 99с.

27 Маслакова, Н.Д. Информативность аминокислотного пула плазмы крови при синдроме холестаза и сепсисе / Н.Д. Маслакова, Л.И. Нефедов // Клиническая хирургия. – 1992. - №11. – С. 4.

28 Матузов, Л.З. Анализ ошибок в хирургии желчных протоков и способы их коррекции/ Л.З. Матузов, В.И. Дружинин, Н.Т. Ращинская // Актуальные вопросы гепатопанкреато-билиарной хирургии: сб. науч. тр.// БГМУ; под ред. С.И. Третьяка. – Минск, 2002. – С. 109-115.

29 Машковский, М.Д. Фармакологические свойства некоторых солей 5-окситриптамина/ М.Д. Машковский, М.Э. Каминка / Фармакология и токсикология. – 1970.-Т.33.-С.673.

30 Механизмы эндогенной вазомоторики и гладкомышечной недостаточности микроциркуляторного русла/ А.П. Симоненков [и др.] // Вестник РАМН.-1994.-№ 6.-С.11-15.

31 Механическая желтуха опухолевого генеза – эндоскопические возможности ее разрешения / Ф.Б. Алиджанов [и др.] // 10-й юбилейный Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии: материалы Междунар. конгр., Москва, 19-21 апреля 2006г. / Рос. науч. центр РАМН; под ред. Ю.И. Галлинера. – Москва, 2006. – С. 9.

32 Мирошников, Б.И. Лечение острого холецистита у больных старше 80 лет / Б.И. Мирошников, В.В. Светловидов, И.А. Балабушкин // Хирургия. – 1994. - № 1. – С. 23-25.

33 Немченко, Н.С. Антипириновая проба в оценке печеночной недостаточности у больных в раннем послеоперационном периоде/ Н.С. Немченко, В.К. Вагнер, О.Н. Эргашев// Хирургия. – 1998. - № 1. –С.42-44.

34 Нисимов, Э.Б. Печеночный кровоток у больных с заболеваниями желчных путей, его изменения в послеоперационном периоде и под влиянием средств интенсивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.37 - анестезиология и реаниматология/ Э.Б. Нисимов. – Москва, 1982. – 19с.

35 Обтурационный холестаз: успехи и нерешенные вопросы диагностики и лечения/ П.В. Гарелик [и др.]// Актуальные вопросы гепатологии: материалы V белорусского симпозиума гепатологов, Гродно, 25-26 сентября 2002г./ ГГМУ; под ред. В.М. Цыркунова. – Гродно, 2002. – С.46.

36 Общие принципы организации, функционирования и регуляции микроциркуляторной системы печени/ Н.Я. Коваленко, Д.Д. Мацневский// Вестник Академии Медицинских Наук СССР. – 1998.-№2. – С.63-69.

37 Патогенез и лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе опухолевого генеза./ И.П. Парфенов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т.3.-№3. – С.283.

38 Перспективы малоинвазивных оперативных пособий/ П.В. Гарелик [и др.] // Новые технологии в современной медицине: сб. науч. работ. – Минск, 1999. – С. 252-253.

39 Пидевич, И.Н. Фармакология серотонинореактивных структур/ И.Н. Пидевич. – Москва: Медицина, 1977.-121с.

40 Рагунович, И.М. Малоинвазивные вмешательства при остром холангите у лиц из группы повышенного риска / И.М. Рагунович, Д.М. Адамович, З.А. Дундаров // Актуальные вопросы гепатологии: Материалы V белорусского симпозиума гепатологов, Гродно, 25-26 сентября 2002г. / ГГМУ; под ред. В.М. Цыркунова. – Гродно, 2002. – С. 72-73.

41 Результаты лапароскопической холецистэктомии / В.П.

Стреколовский, Ю.Г. Старков, Н.А. Гришин// Хирургия. – 1997. - №5. – С.16-20.

42 Сакеварашвили, Г.Р. Нарушения органной гемодинамики печени и их коррекция при гнойном холангите: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 – хирургия/ Г.Р. Сакеварашвили.- Тбилиси, 1992. – 23с.

43 Симоненков, А.П. Профилактика и лечение послеоперационного пареза кишечника серотонина адипинатом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27/ А.П. Симоненков. Москва, 1987.-29с.

44 Современные аспекты диагностики и лечения механической желтухи доброкачественного генеза/ Э.И. Гальперин [и др.] / Актуальные вопросы абдоминальной хирургии. – Ленинград, 1989.-С.172-173.

45 Современные аспекты диагностики и лечения холестероза желчного пузыря/ М.Р. Кузнецов, Д.Н. Истонин, В.А. Петухов и др.// Анналы хирургии. – 1998. - № 1. – с.18-23.

46 Современные подходы к диагностике и лечению холедохолитиаза, осложненного механической желтухой и острым холангитом / В.В. Бедин [и др.] // Актуальные вопросы хирургической гепатологии: материалы IX конференции хирургов-гепатологов России и стран СНГ, Санкт-Петербург, 16-18 мая 2002г. / Мин. Здравоохранения РФ, РАМН [и др.]; редкол.: С.Ф. Багненко [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. –С. 88.

47 Тембулатов, М.М. Лечебно-диагностическая тактика при механической желтухе, осложненной печеночной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.0027/ М.М. Тембулатов.-Москва.-1989.-23с.

48 Федоров, В.Д. Концепция клинического применения серотонина адипината при лечении хирургических болезней/ В.Д. Федоров, А.П. Симоненков// Вестник хирургии им. И.И. Грекова.-1998.-Т.157.-№3-с.15.19.

49 Цепляева, Г.И. Оценка поглотительно-выделительной системы печени и ее кровотока у больных с гепатопатией различного генеза в ранней стадии и при проведении активных методов детоксикации: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.27 – хирургия/ Г.И. Цепляева. – Москва, 1987. – 25с.

50 Эффект иммунологии ксеноспленоперфузии у больных с механической желтухой./ А.Ю. Некрасов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии.-1998.-Т.3-№ 3.- С.315-316.

51 Adrenergic regulation of glycogenolysis in rat liver after cholestasis/ M. Aggerbeck [et al.]/J. of Clinical Investing.-1983.-Vol.71.-P. 476-486.

52 Ajkac, G. Inhibition of NADPH-induced microsomal lipid peroxidation in the livers of Cholestatic Rats/ Ajkac, G. Ozdenurler/ Farmacol. Res.-1989.- Vol.21.-№1.-P. 46-51.

53 Beckingham, I.J. Liver tumours / I.J. Beckingham, J.E.J. Krige // Brit. J Surg. – 2001. – Vol. 322. – P. 477-480.

54 Dezriel D.J. Millikan K.W. et al. Complications of laparoscopic cholecystectomy: a national survey of 4,292 hospitals and an analysis of 77,604 cases. Am J.Surg 1993; 165: 9-14.

55 Grebieniak, Z. Zarys chirurgii/ Z. Gzrebieniak, // Akademia Medyczna we Wroclawiu.-Wroclaw,2002.- p. 227-237.

56 Kordzaya,D.J. Pathogenesis of endotoxemia and multiple organ failure in case of mechanical jaundice and their aggravation after the relief of cholestasis / D.J. Kordzaya, V.T. Goderdzishvili// Przegląd Lekarski.-2000.-V57.-P 36-39.

57 Page, I.H. Serotonin/ I.H. Page. – Chicacago, 1968.- 167p.

58 Peters, R.L. Liver Pathology. R.L. Peters, J.R. Craig.- Edinburgh: Churchill Livingstone, 1986.-1435p.

59 Rosdahl, Caroline Bunker Textbook of basic nursing / Caroline Bunker Rosdahl. – 6 th ed. – 1995. – p. 1263-1270.

60 Rubin, Emanuel Leczenie kamicy pęcherzykowej z towarzyszącą kamicy dróg żółciowych / E. Rubin, John L. Farber // The 60<sup>th</sup> Jubilee Congress of The Association of Polish Surgeons: Abstracts. – Warszawa, 12-15.IX.2001. – P.99-100.

61 The impact of patient delay and physician delay on the outcome of laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis/ S. Eldar [et al.] // Am/ J. Surg. - 1999.- Vol.178.-№4. – P. 303-307.

Поступила 10.04.07