

*П.П.Кошевский, С.А.Алексеев, Н.Я.Бовтюк*

**МЕХАНИЧЕСКАЯ ЖЕЛТУХА (сообщение 1):  
ВЕДУЩИЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ  
И ИХ КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Наиболее частой причиной механической желтухи является желчнокаменная болезнь и ее осложнения. Приведена характеристика ключевых моментов этиопатогенеза механической желтухи и холангита: нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, транслокация кишечной микрофлоры в кровеносное русло, эндогенная интоксикация, развитие вторичного иммунодефицита и гипоксия гепатоцитов.*

**P.P.Koshevsky, S.A. Alekseev, N.J.Bovtiuk.**

**OBSTRUCTIVE JAUNDICE (REPORT 1): LEADING  
AETIOPATHOGENETICAL MECHANISMS AND ITS CLINICAL JUDGEMENT  
(LITERATURE REVIEW)**

*Cholelithiasis and its complications is the most frequent reason of an obstructive jaundice. The characteristic of the key moments of aetiopathogenesis of an obstructive jaundice and cholangitis is resulted: the disorder of enterohepatic cycle of bile acid, translocation of gut microflora into blood, endogenic toxicosis, enlargement of a secondary immunodeficiency and hypoxia of hepatocytes.*

**Key words:** obstructive jaundice, cholangitis, endogenic toxicosis, immunodeficiency.

**М**еханическая желтуха – это патологическое состояние, синдромокомплекс, характеризующийся затруднением или полным прекращением поступления желчи из печени по магистральным желчным протокам в двенадцатиперстную кишку [29]. По причинам возникновения выделяют механическую желтуху доброкачественной и злокачественной этиологии. На долю механической желтухи доброкачественной этиологии приходится около 80%. Ее причинами чаще всего являются холедохолитиаз, холангит, стеноз большого дуоденального сосочка, острый папиллит, панкреатит, рубцовые стриктуры магистральных желчных протоков, околососочковые дивертикулы двенадцатиперстной кишки, врожденные аномалии магистральных желчных протоков, перихоледохеальный лимфаденит, холангит, паразитарные заболевания и другие причины [29,35]. Злокачественные новообразования поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка, желчных протоков, печени (первичные и метастатические) составляют около 20% причин механической желтухи. По характеру течения выделяют полную, неполную и интермиттирующую желтуху. По степени печеночной недостаточности-легкую, среднюю, тяжелую[29].

Актуальность проблемы обусловлена широкой распространенностью заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, которые являются основными причинами механической желтухи. Наиболее частой причиной развития механической желтухи доброкачественного генеза является осложненная желчнокаменная болезнь, встречающаяся у 25% лиц старше 60 лет [40]. В странах Западной Европы и России желчнокаменная болезнь встречается у 10-20% населения, у лиц пожилого и старческого возраста-у 30-40%[19]. В США холелитиаз встречается также у 10% населения, после 40 лет-у 20%, после 70 лет-у 30%[19,40]. Среди мужчин желчнокаменная болезнь встречается в 2-3 раза реже. Холедохолитиаз встречается у 8-20% пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью [19]. В 60-70% случаев холедохолитиаз осложняется механической желтухой [18]. Стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки, как правило, является осложнением холедохолитиаза и встречается в 3-50% случаев [18]. Летальность при обтурационной желтухе составляет 4-28%, в случае присоединения гнойного холангита возрастает до 11-88% [19,36,38,39].

При этом до 90% летальности приходится на пациентов пожилого и старческого возраста [19]. Частота гнойного холангита при механической желтухе по разным данным составляет от 6,9% до 88,1% [35,38]. Летальность при остром холангите у пациентов старше 60 лет составляет от 50 до 75%. Печеночная недостаточность и эндогенная интоксикация являются основной причиной смерти пациентов с механической желтухой [22]. После открытых операций по поводу механической желтухи осложнения встречаются у 2,08-44,6% пациентов [19]. Также растет частота заболеваний поджелудочной железы и опухолей панкреатодуоденальной зоны [8].

Согласно современным представлениям при механической желтухе имеет место дисбаланс в иммунной системе: угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета [15,33]. Также при механической желтухе имеет место лимфопения (абсолютная), снижение уровня Т-лимфоцитов(Е-РОК, CD3+), Т-хелперов(CD4+), иммунорегуляторного индекса(CD4+/CD8+), уровня интерлейкина-2, повышения уровня В-лимфоцитов(М-РОК, CD20+), Т-супрессоров(CD8+), иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкина-6 [33]. Вместе с тем по Ахаладзе Г.Г. механическая желтуха без явлений холангита не сопровождается нарушениями в иммунной системе [3,10]. При острой гнойной холангиогенной инфекции наблюдается вторичный иммунодефицит со снижением количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов, показателей фагоцитарной активности [3,15, 43]. Механическая желтуха, предшествующая развитию билиарного сепсиса, приводит также к специфическим изменениям в иммунной системе: колонизации и транслокации кишечных бактерий, эндотоксемии воротной вены, снижению функции печеночных и купферовских клеток, нарушению фильтрации воротной вены, а затем и системной токсемии, активации макрофагов и нейтрофилов, гиперпродукции цитокинов (TNF, IL-2, IL-6, IL-8) [10,43]. Также проникновению бактерий и эндотоксинов в кровоток способствуют холангиовенозный и холангиолимфатический рефлюксы, возникающие при обструкции желчевыводящих путей и повышении давления в общем желчном протоке до 300-400 мм водн.ст [10]. При этой патологии объемная скорость локального кровотока снижается, что коррелирует с дли-

тельность желтухи и приводит к развитию глубокой ишемии печени, в результате чего снижается функция как гепатоцитов, так и клеток ретикулоэндотелиальной системы [10]. У пациентов, оперированных по поводу механической желтухи, осложненной острым гнойным холангитом, гуморальный иммунитет в послеоперационном периоде чаще всего характеризуется снижением уровня IgG и IgA с последующим возрастанием их концентрации к 7-14 суткам послеоперационного периода. Показатели IgM и лизоцима в послеоперационном периоде существенно не изменяются. Операция приводит также к росту лейкоцитоза, сопровождающемуся снижением их фагоцитарной активности [30]. Желчь, полученная во время операции, содержала форменные элементы в 40% случаев с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Среднее число лейкоцитов составляло  $(2,6 \pm 0,31) \times 10^9$  /л. Лейкоциты, выделенные из желчи, обладали в 2-3 раза сниженной фагоцитарной активностью по сравнению с лейкоцитами крови у того же пациента [17]. Установлено также, что у пациентов с острым гнойным холангитом на протяжении 2-3 недель послеоперационного периода сохранялось нарушение мобилизации сывороточных иммуноглобулинов в желчь [17]. Необходимо отметить, что само оперативное вмешательство индуцирует иммунодефицитное состояние в организме, что чаще всего проявляется формированием гнойно-септических осложнений. После оперативного вмешательства отмечается снижение в периферической крови количества Т-лимфоцитов, подавление их функции и способности к продукции интерлейкина-2 за счет появления в крови больных растворимого рецептора этого лимфокина, являющегося его мощным ингибитором. Причиной повышенного уровня растворимого рецептора скорее всего является активация (под влиянием операции) Т-лимфоцитов, сопровождающаяся резким возрастанием на них экспрессии рецепторов для интерлейкина-2 (CD25). Происходит нарушение функциональной активности макрофагов и гранулоцитов, причем достаточно быстро после оперативного вмешательства на моноцитах крови снижается экспрессия HLA-DR антигенов. Возрастают уровни всех классов иммуноглобулинов, особенно IgG, а также количество Т-супрессоров, супрессорных макрофагов, синтез интерлейкинов-4, 10, трансформирующего фактора роста и простагландина E, угнетается функция естественных киллеров и снижается количество Т-хелперов. При этом происходит активация Th2-хелперных лимфоцитов при параллельном снижении активности Th1-хелперов [21].

При бактериологическом исследовании желчи из общего желчного протока бактериохолия выявляется у 53,3-95,5% обследованных больных холедохолитиазом и холангитом [7]. При холестазае с уровнем общего билирубина выше 99 мкмоль/л протоковая желчь инфицируется в 100% случаев. Бактериальная микрофлора желчных протоков представлена преимущественно бактериями семейства эн-

теробактерий (*Enterobacter* spp.-8,8-47%, *Escherichia coli*-17,6-63,3%, *Klebsiella pneumoniae*-11,8-24,8%, *Streptococcaceae*-11,8%, *Citrobacter* spp.-10,6%, *Salmonella enteritis*-6,2%, *Proteus* spp.-5,3-6,1%) Грамположительные кокки высеваются в 5,3%, чаще это микроорганизмы родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. Посевы на анаэробы положительны в 3,14-5,9% случаев (*Bacteroides fragilis*, *Peptococcus niger*, *Clostridium septicum*), реже выявляются отрицательные результаты [7,2]. Бактериальная обсемененность желчи при механической желтухе и холангите составляет от  $1,2 \times 10^3$  до  $1,57 \times 10^8$  [6]. В 80,6% случаев выделяются микробные ассоциации. Установлен также факт того, что общая бактериальная обсемененность пристеночного слоя муцинов, покрывающих слизистую общего желчного протока, и очагов некроза в его стенке значительно выше бактериальной обсемененности протоковой желчи [6]. При этом посевы крови из локтевой вены оказались положительными в 16% случаев, а из воротной вены, взятые во время операции до манипуляций в гепатодуоденальной связке – в 77,8% [16]. Микроорганизмы, выделенные из желчи, в 95-100% чувствительны к цефалоспорином 3-4 поколений, карбапенемам, фторхинолонам, в 46,7-60%-к аминопенициллам и карбоненициллам. Менее 20% выделенных микроорганизмов чувствительны к макролидам, тетрациклинам, линкозамидам, левомицетину. К цефалоспорином 1-2 поколений чувствительно 58,8-64,7% высеваемой микрофлоры [7]. По данным других авторов выделенные энтеробактерии часто проявляют устойчивость к ампициллину и амоксициллин/клавуланату (соответственно 92,6 и 70,4% штаммов), гентамицину и амикацину (74,1 и 22,2%), цефазолину и цефотаксиму (88,9 и 37,0%), редко-к имипенему и цiproфлоксацину (7,4%) [6].

При механической желтухе основным пусковым механизмом повреждения гепатоцитов и развития острой печеночной недостаточности является гипоксия клеток печени вследствие повышения внутрипротокового давления и нарушения перфузии ткани печени [8]. Развитие циркуляторно-метаболической гипоксии в ткани печени, в свою очередь, приводит к усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и накоплению продуктов ПОЛ (малонового диальдегида, диенового конъюгата, ацилгидроперекисей и диенкетон) на фоне дефицита ферментов антиоксидантной защиты (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы) в плазме и форменных элементах крови, ткани печени и желчи [9,14]. Выраженность и характер морфологических изменений в ткани печени зависит также от интенсивности и длительности желтухи [27]. При интенсивной, быстро нарастающей желтухе уже в первые 12-48 часов на фоне относительной или абсолютной недостаточности эндогенных антиоксидантов развиваются последовательно выраженные дистрофические изменения гепатоцитов, вплоть до и гидропической дистрофии; деструкция митохондриальных, цитоп-

лазматических и ядерных мембран; кариолизис и некроз гепатоцитов [19,27,42,44,46,47]. Гибель гепатоцитов при механической желтухе происходит как с явлениями апоптоза, так и некроза, с преобладанием последнего и сопровождается развитием печеночной недостаточности [4,12,41]. При длительно протекающей механической желтухе к вышеуказанным изменениям добавляются лимфоцитарная инфильтрация перипортальных полей и фиброз [27]. Гиперпродукция медиаторов воспаления, и прежде всего простагландинов, приводит к повышению внутрипротокового давления, отеку стенки желчных ходов и как следствие усугубляет нарушение пассажа желчи [25]. При механической желтухе может развиваться и относительная адаптация гепатоцитов к холестазу с уменьшением секреции желчи и снижением активности ферментов печени [22]. У пациентов с механической желтухой при присоединении гнойного холангита в предоперационном периоде выявляются: увеличение содержания диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в сыворотке крови и в желчи, коррелирующие с тяжестью желтухи и уровнем гипербилирубинемии, а также снижается антиокислительная активность желчи [1,14]. После декомпрессии в раннем послеоперационном периоде отмечается повышение содержания продуктов ПОЛ в крови и желчи, что связано с гиперперфузией ткани печени [14]. Процесс восстановления функции печени занимает 2 и более недель и в значительной степени зависит от длительности желтухи [14,27]. При быстрой одномоментной декомпрессии желчных путей во время оперативного вмешательства развивается быстрое изменение печеночного кровотока, что наряду с другими факторами активирует процессы цитолиза в печени и усугубляет печеночную недостаточность [14,22]. Ахолия приводит к нарушению энтерогапатической циркуляции желчных кислот, избыточному росту условно-патогенных микроорганизмов в тонкой кишке, дисбиозу тонкой и ободочной кишок, транслокации бактерий и развитию синдрома эндотоксемии и печеночной недостаточности с накоплением в крови метаболитов кишечной микрофлоры-индола, скатола, крезола, индикана, фенола, низкомолекулярных жирных кислот, токсических продуктов обмена белка, ароматических аминокислот, в результате чего повышается и синтез ложных нейтротрансмиттеров в центральной нервной системе [22]. В условиях экспериментального гнойного холангита было выявлено повышение содержания в мембранах эритроцитов анионтранспортного белка и в-спектрина, делающих мембрану эритроцитов более прочной и стабильной, но менее эластичной и упругой [9]. При обтурационном холестазе значительно повышается и уровень натрий-уретического пептида, ренина, альдостерона и эндотелина, что в сочетании с гипоальбуминемией ведет к развитию почечной недостаточности [19]. Одним из механизмов патогенеза при механической желтухе является нарушение обмена липидов, что сопровождается значительным повышением уровня общих липи-

дов, фосфатидилхолина и снижением уровня фосфатидилэтаноламина по сравнению со здоровыми людьми. Гиперлипидемия у пациентов с механической желтухой, в основном, обусловлена свободным холестерином и его эфирами [24].

Для оценки тяжести эндогенной интоксикации, степени печеночной недостаточности и прогноза при механической желтухе предложены различные методы и показатели. Это показатели общей и эффективной концентрации альбумина, определяемые флуоресцентным методом, уровень которых, как и выраженность иммунных расстройств, коррелируют с тяжестью механической желтухи, оцененной по SAPS 2 [20,33]. Для оценки степени тяжести и прогноза механической желтухи используются: уровень содержания продуктов ПОЛ (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов, диенкетонных оснований Шиффа), коэффициент липопероксидации, показатели генерации активных форм кислорода лейкоцитами (ГАФКЛ), базальные и стимулированные зимозаном показатели интенсивности хемилуминисценции лейкоцитов, антиперекисная активность вторичной плазмы, содержание ферментов каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы. Доказана также прямая корреляция содержания малонового диальдегида с содержанием общего и прямого билирубина сыворотки крови [5, 14, 31, 32, 34, 37]. Для скрининг-диагностики степени тяжести механической желтухи предложено использовать лейкоцитарные индексы: лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИ1), лейкоцитарный индекс интоксикации по Островскому (ЛИИ2), индекс стресса, индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов к лимфоцитам, индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам, индекс соотношения лимфоцитов к эозинофилам, лейко-Т-клеточный индекс, индекс резистентности организма. При уровне  $ЛИИ1 \leq 2,5$ ,  $ЛИИ2 \leq 2,75$  устанавливается легкая степень тяжести механической желтухи; при  $2,6 \leq ЛИИ1 \leq 4,5$ ,  $2,76 \leq ЛИИ2 \leq 5,0$  - средняя степень тяжести, при  $ЛИИ1 \geq 4,5$ ,  $ЛИИ2 \geq 5,0$  - тяжелая степень тяжести [15,17]. В качестве маркера повреждения печени может быть использован L-FABP (liver fatty acids binding proteins), определяемый с помощью иммуноферментного метода и объективно отражающий степень тяжести цитолитических процессов в печени [13]. Маркерами степени эндогенного токсикоза являются также: оценка антиокислительной активности желчи по способности ее влиять на скорость аутоокисления адреналина в щелочной среде и уровень фермента трансферрина в сыворотке крови [34]. Установлено, что интенсивность гибели гепатоцитов коррелирует с уровнями общего билирубина, желчных кислот, щелочной фосфатазы и АсАт в сыворотке крови, в то время как корреляции с активностью АлАТ и МНО не установлено [4,12]. Диагностическую ценность для определения тяжести эндотоксикоза имеет также изучение физико-химических свойств эритроцитов методами атомно-силовой микроскопии, компьютерной морфоденси-

тометрии, методом микропронизывания эритроцитов через калибровочные фильтры [11,30]. Важным показателем у пациентов с механической желтухой является содержание продуктов перекисного окисления белков (ПОБ). В частности, выявлено снижение уровня триптофана и повышение уровня 5-окситриптофана, что обусловлено активацией гидроксилирования триптофана в 5-окситриптофан и торможением декарбокислирования 5-окситриптофана. Также отмечено повышение уровня метаболита дофамина – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты [26]. Известно, что протеины, подвергшиеся окислительной модификации вследствие свободнорадикальных процессов сохраняются в клетках часами и днями, а продукты ПОЛ подвергаются детоксикации в течение нескольких минут, это позволяет рассматривать продукты ПОБ как более стабильные показатели окислительного стресса чем продукты ПОЛ. Уровень продуктов перекисного окисления (окислительной модификации) белков плазмы крови (карбонилпроизводные аминокислот, триптофан, битириозин) коррелирует и с тяжестью эндогенного токсикоза [28,23].

Таким образом, ключевыми этиопатогенетическими моментами механической желтухи и холангита являются нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, транслокация кишечной микрофлоры в кровеносное русло, эндогенная интоксикация и развитие вторичного иммунодефицита и гипоксически-дистрофических изменений в гепатоцитах, приводящих в итоге к развитию печеночной и полиорганной недостаточности. Воздействие на эти звенья патогенеза может улучшить результаты лечения механической желтухи.

## Литература

1. Адамович, Д.М. Результаты лечения острого гнойного холангита как источника билиарного сепсиса / Д.М. Адамович, З.А. Дундаров // Неотложная медицина. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Гомельской городской больницы скорой медицинской помощи. Гомель. 2003. С. 4 – 5.

2. Асташов, В.Л. Современные принципы комплексной терапии острого холангита / В.Л. Асташов, С.И. Чиж, Ю.Н. Саморуков // Военно-медицинский журнал. 2005. Т.326. №2. С. 27 – 32.

3. Ахаладзе, Г.Г. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения / Г.Г. Ахаладзе и др. // Инфекции в хирургии. 2003. Т.5. №4. С. 10 – 12.

4. Бойчук, С.В. Некроз и апоптоз гепатоцитов и оценка некоторых биохимических параметров крови у больных с механической желтухой опухолевой этиологии / С.В. Бойчук и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т.17. №6. С. 32 – 36.

5. Болевич, С.Б. Особенности течения свободнорадикальных процессов у больных с механической желтухой и методы их коррекции / С.Б. Болевич, В.А. Ступин, Т.В. Гахраманов и др. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. 2010. №7. С. 65 – 70.

6. Бородач, В.А. Бактериальная флора и гистологическое строение общего желчного протока у больных холедохолитиазом и холангитом / В.А. Бородач, С.Г. Штофин, А.В. Бородач и др. // Анналы хирургической гепатологии.

2006. Т.11. №1. С. 54 – 59.

7. Бухарин, О.В. Видовой спектр, антибиотикорезистентность энтеробактерий, выделенных из желчи больных холангитом / О.В. Бухарин и др. // Антибиотики и химиотерапия. 2006. Т.51, №3. С. 7 – 12.

8. Визгалов, С.А. Роль гипоксии в развитии печеночной недостаточности при механической желтухе / С.А. Визгалов, С.М. Смотрин, В.П. Юрченко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2007. №3. С. 12 – 16.

9. Гаврилюк, В.П. Перекисное окисление липидов и мембрана эритроцитов в условиях экспериментальной хирургической патологии / В.П. Гаврилюк, А.И. Конопля, А.Л. Ярош // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т.14. №2. С. 7 – 9.

10. Гальперин, Э.И. Билиарный сепсис: некоторые особенности патогенеза / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе // Хирургия. 1999. №10. С. 24 – 29.

11. Груша, В.В. Механическая желтуха неопухолевого генеза у пациентов с высоким операционным риском / В.В. Груша // Анналы хирургической гепатологии. 2007. Т.12. №3. С. 57 – 58.

12. Давыдов, В.Г. Молекулярные механизмы апоптоза и некроза гепатоцитов. Особенности гибели гепатоцитов при обструктивном холестазае. / В.Г. Давыдов и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т.16. №5. С. 11 – 19.

13. Дубовский, И.Я. Этапность хирургического лечения обтурационной желтухой, обусловленной холедохолитиазом / И.Я. Дубовский, Н.М. Галей, И.И. Смачило, О.И. Дзюбановский // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / Витебск. 2010. 270 с.

14. Дудник, Л.Б. Взаимосвязь между показателями перекисного окисления липидов при механической желтухе и после восстановления желчного протока / Л.Б. Дудник и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. Т.145. №1. С. 39 – 42.

15. Дундаров, З.А. Клинические проявления острой холангиогенной инфекции / З.А. Дундаров, А.А.Н. Аль-Фиди // Новости хирургии. 2006. Т.14. №4. С. 2 – 8.

16. Дундаров, З.А. Острый гнойный холангит как источник билиарного сепсиса / З.А. Дундаров, Д.М. Адамович // Актуальные вопросы гнойно-септической и панкреатобилиарной хирургии: материалы XXIV пленума правления ассоциации белорусских хирургов. Минск. 2004. С. 77 – 78.

17. Дябкин, Е.В. Скрининг-диагностика определения степени тяжести при механической желтухе неопухолевого генеза / Е.В. Дябкин, С.С. Дунаевская // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / Витебск. 2010. 272 с.

18. Ермаков, Е.А. Диагностика стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки у больных с холедохолитиазом. / Е.А. Ермаков, А.Н. Лищенко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. №4. С. 80 – 83.

19. Завада, Н.В. Хирургическое лечение механической желтухи у пациентов с высокой степенью операционного риска / Н.В. Завада, В.В. Груша // Медицинская панорама. 2007. №7. С. 9 – 12.

20. Иванова, С.В. Собственная флуоресценция человеческого сывороточного альбумина и продуктов его протеолитического расщепления / С.В. Иванова, Л.Н. Кирпиченок // Вести национальной академии наук Беларуси, серия биологических наук. 2009. №4. С. 82 – 88.

21. Караулов, А.В. Клиническая иммунология / А.В. Караулов, А.М. Земсков, В.М. Земсков // Москва. 1999. 329 с.

22. Липницкий, Е.М. Роль декомпрессии желчных протоков и коррекции дисбиоза кишечника в лечении механической желтухи / Е.М. Липницкий и др. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2010. №12. С. 46 – 49.
23. Лобко, Н.Ф. Тирозинсодержащие пептиды – новый индикатор эндогенной интоксикации организма / Н.Ф. Лобко, В.Б. Гаврилов, С.И. Конев // Новости биомедицинских наук. 2003. №4. С. 114 – 118.
24. Макаров, В.К. Спектр липидов сыворотки крови у больных механической желтухой / В.К. Макаров, Е.М. Мохов, А.В. Мосягин // Клиническая лабораторная диагностика. 2007. №11. С. 23 – 24.
25. Милешко, М.И. Влияние внутрибилиарной инфузии диклофенака на показатели обмена биогенных аминов у больных внепечечным холестазом / М.И. Милешко, Е.М. Дорошенко // Здравоохранение. 2006. №4. С. 51 – 54.
26. Милешко, М.И. Особенности обмена биогенных аминов и родственными им соединениями у больных внепечечным холестазом различного генеза / М.И. Милешко, Е.М. Дорошенко // Медицинский журнал. 2005. №4. С. 79 – 82.
27. Паршиков, В.В. Ультраструктурные изменения печени и выбор хирургической тактики при механической желтухе / В.В. Паршиков, С.Г. Измайлов, Е.И. Яковлева и др. // Российский медицинский журнал. 2004. №6. С. 18 – 20.
28. Половинкин, Л.В. Инструкция по определению веществ средней молекулярной массы и продуктов перекисного окисления белков в токсикологическом эксперименте. Инструкция по применению / Л.В. Половинкин, С.В. Ткачев, Т.И. Половинкина // Минск. 2005.
29. Савельев, В.С. Клиническая хирургия: национальное руководство / В.С. Савельев, А.И. Кириенко и др. // Т.2. 185 с.
30. Слухай, Г.Ю. Профилактика и лечение гнойно-септических осложнений при остром холангите / Г.Ю. Слухай, Я.Н. Шойхет // Анналы хирургической гепатологии. 1999. Т.4. №1 С. 78 – 82.
31. Ступин, В.А. Антиоксидантная энергокоррекция свободнорадикальных процессов у больных механической желтухой / В.А. Ступин, Т.В. Гахраманова, М.А. Хоконов, С.Б. Болевич и др. // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / Витебск. 2010. 298 с.
32. Ступин, В.А. Взаимосвязь интенсивности свободнорадикальных процессов с уровнем сывороточного билирубина у больных механической желтухой / В.А. Ступин, Т.В. Гахраманова, М.А. Хоконов, С.Б. Болевич и др. // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / Витебск. 2010. 299 с.
33. Ступин, В.А. Показатели иммунной системы при механической желтухе доброкачественного генеза / В.А. Ступин и др. // Анналы хирургической гепатологии. 2008. Т. 13. № 2. С. 69 – 75.
34. Ступин, В.А. Прогностическое значение свободнорадикальных процессов у больных механической желтухой / В.А. Ступин, Т.В. Гахраманова, М.А. Хоконов и др. // Актуальные вопросы хирургии: материалы XIV съезда хирургов Республики Беларусь / Витебск. 2010. 299 с.
35. Третьяк, С.И. Лечение больных с острым гнойным холангитом / С.И. Третьяк, Л.З. Матузов, О.И. Рубахов, Н.Т. Ращинская // Анналы хирургической гепатологии. 1999. Т.4. №2. 136 с.
36. Хожибаев, А.М. Малоинвазивные вмешательства при остром холецистите, осложненном механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста / А.М. Хожибаев, Ш.К. Атаджанов, Б.Б. Хакимов, М.А. Хошимов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2007. Т. 166. № 3. С. 66 – 69.
37. Чудных, С.М. Антиоксидантная терапия печеночной недостаточности при механической желтухе неопухолевого генеза / С.М. Чудных, А.М. Шулупко, Г.Ю. Анчиков и др. // Российский медицинский журнал. 2005. №1. С. 14 – 17.
38. Харнас, С.С. Диагностический подход при механической желтухе, осложненной гнойным холангитом / С.С. Харнас, В.Е. Синицын, А.И. Шехтер и др. // Хирургия. 2003. №: 6. С. 36 – 41.
39. Шойхет, Я.Н. Влияние локальной непрерывной внутриартериальной антимикробной терапии на течение послеоперационного периода у больных при холангите / Я.Н. Шойхет, С.Д. Фокеев, И.В. Кулешова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008. №1. С. 18 – 25.
40. Bingener, J. Management of common bile duct stones in rural area of the United States: results of survey / J. Bingener, W.H. Schwesinger // Surgical Endoscopy. 2006. № 20. P. 577 – 579.
41. Ghavami, S. Apoptosis in liver diseases-detection and therapeutic applications / S. Ghavami, M. Hashemi, K. Kadkhoda et al. // Med. Sci. Monit. 2005. Vol.11. № 52. P. 3337 – 3345.
42. Grintsalis, K. Time-related alterations of superoxide radical levels in diverse organs of bile duct-ligated rats / K. Grintsalis, I. Papapostolou, S.F. Assimakopoulos et al. // Free Radic. Res. 2009. Vol. 43. № 9. P. 803 – 808.
43. Dawiskiba, J. The effect of endotoxin administration on cytokine production in obstructive jaundiced rats / J. Dawiskiba, M. Zimecki, D. Kwiatkowska et al. // Arch. Immunol. Ther. Exp. 2001. V. 49 (5). P. 391 – 397.
44. Karadeniz, G. Oxidized low-densitylipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis / G. Karadeniz, S. Acikgoz, I.O. Tekin et al. // Clinics. 2008. Vol. 63. № 4. P. 2008.
45. Treglia-Dal Lago, M. Phagocytosis and production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by human peripheral blood mononuclear cells from patients with obstructive jaundice / M. Treglia-Dal Lago, J. Jukemura, M.C. Machado // Pancreatolgy. 2006. V. 6 (4). P. 273 – 278.
46. Tsai, L.Y. Evidence for accelerate generation of hydroxyl radicals in experimental obstructive jaundice of rats / L.Y. Tsai, K.T. Liu, T.Z. Lee // Ann. Clin. Lab. Sci. 2001. Vol. 31. № 4. P. 383 – 390.
47. Younes, R.N. Obstructive jaundice induces early depression of mitochondrial respiration in rat hepatocytes / R.N. Younes, R.S. Poggetti, B. Fontes et al. // Acta Chir. Bras. 2007. V. 22. № 4.