

COLEMIA – O COMPLICAȚIE SEVERĂ SURVENITĂ ÎN LITIAZA BILIARĂ (REVISTA LITERATURII)

CHOLEMIA – A SEVERE COMPLICATION IN BILIARY LITHIASIS (A REVIEW)

Liuba STRELȚOV

Catedra Chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Sunt analizate 49 lucrări științifice, ce vizează: fiziologia, diagnosticul funcțional și paraclinic ale sindromului icteric instalat în litiaza biliară. Este expusă noțiunea de colemie. Sunt menționate date privind colereza și particularitățile acesteia în afecțiunea hepatocelulară. Au fost studiate și sistematizate corespunzător eficacității metodele funcționale de diagnostic ale colemiei. Au fost studiate și s-a efectuat analiza comparativă a eficacității metodelor instrumentale de investigație.

Summary

The analyses of 49 scientific works that included the study of jaundice syndrome in biliary gallstones disease, specifically: physiology, functional and instrumental diagnosis was revealed. It was exposed the definition of cholemia. Data about cholegenesis and some disorders in states with hepatocelulare disturbances were mentioned. The liver function tests were studied and the topic of the efficiency was presented. The efficiency of instrumental methods of diagnosis was study and was given the analyses of comparison.

Introducere

Decurgerea asimptomatică, simptomatică și în fază de complicații a litiazei biliare a fost unul din obiectele de studiu care i-a preocupat pe cliniciști de la începutul secolului trecut. Kehr în 1901, Osler în 1908 sugerau ideea, că mulți calculi probabil nu produc niciodată simptome și deci nu necesită tratament. În replica dată de Mayo W. J., în 1911, se menționa că singurul tratament al litiazei biliare este cel chirurgical. Disputa este actuală și azi, când progresele științifice în diagnosticul și tratamentul patologiei au un bogat arsenal precum: dizolvarea medicamentoasă a calculilor menționată în publicațiile lui T. Northfield R. Jazrawi (1990), S. Sahlin și B. Anghelin (1991); fragmentarea cu laser și dizolvarea calculilor expusă de C. Peine (1990), G. Mey (1992), Ferrucci (1990), M. Sachmann (1991); extragerea endoscopică a acestora relatată în lucrările lui L. Safrani (1978), H. Schuls (1990), N. Soehendra (1995), E. Taylor (2000) ș.a.; abordarea chirurgicală, atât clasică, cât și laparoscopică, constată de C. Wastel (1991), Smith R. (1991), J. Petelin (1993), I. Peters și I. Miller (1993) ș.a.

Rata complicațiilor în litiaza biliară conform diferitor studii variază cu prevalența colecistitei acute în 10-15% cazuri. În ce privește litiaza căii biliare principale, pancreatita, colangita, hepatita satelită – studiile relevă o incidență mai redusă de 2-4% [17]. Statisticile arată că, asociativ complicațiilor menționate, în stările date preexistente în 25-30% cazuri [28], apare *sindromul icteric*, adică colorația în galben a pielii, mucoaselor și organelor interne [21]. Patofiziologic, sindromul se traduce prin stare de *colemie* – creșterea cantității de bilirubină și a altor compuși biliari în sânge prin trecerea bilei în sânge [10].

Apariția icterului la un pacient purtător de litiază biliară, primar diagnosticat sau cu anamnezic, sugerează ideea instalării unei stări de colemie, care solicită urgent diferențierea componentei obstructive de cele hepatocelulară și hemolitică [12, 39, 48]. Sindromul icteric ce se instalează în litiaza biliară, în literatura chirurgicală este de obicei studiat ca fiind un icter

mecanic benign care, comparativ cu unul malign, este „mai ușor” și reversibil morfofuncțional [12, 48]. Dificultăți majore în diagnostic intervin la pacienții cu un teren hepatic agravat de o patologie cronică hepatică concomitentă sau în cazul asocierii unui proces inflamator sever. Este cunoscut faptul că supraadăugarea după un timp a infecției în obstrucția litiazică generează suferința hepatocelulară satelită [1, 5, 14, 16]. La fel, icterele hemolitice se asociază în timp cu o componentă obstructivă, formând calculi pigmentari [42, 43, 47].

Historia naturală a colerezei și diagnosticul etiologic al colemiei

Bila, produsul de secreție externă a ficatului, este rezultatul activității hepatocitelor, care primesc la polul sinusoidal diverși constituenți plasmatici, pe care îi elimină la polul biliar, împreună cu alți compuși pe care îi sintetizează. Mecanismele de secreție a bilei (colereza) sunt complexe și încă insuficient clarificate. Acestea par să se realizeze inițial prin filtrare, proporțională cu debitul sangvin hepatic (glucoză, apă, săruri, K⁺, Cl⁻), urmată de secreție activă cu consum de energie cu sediu predominant hepatocitar (acizi și săruri biliare) și secreție – reabsorbție (apă, Na⁺, Cl⁻) în ducturile și canalele interlobulare, așa-numitul „debit biliar ductular”, care modifică bila canaliculară. Celulele ductulare reabsorb activ acidul ursodezoxicolic, schimbându-l în bicarbonat. În acest fel acizii biliari sunt recirculați de ficat pentru a fi reexcretați, aspect cunoscut sub numele de „șunt colehepatic” [5, 35]. Secretată permanent cu un debit mediu de 15 ml/kg în 24 ore, bila se acumulează în perioadele interdigestive în vezicula biliară, de unde este eliminată în duoden în timpul digestiei. Reglarea secreției și fluxului biliar este realizată prin două mecanisme. Mecanismul principal îl constituie reglarea umorală, realizată prin intermediul unor hormoni locali: secretina, colecistochinina, gastrina, glucagonul, histamina etc. Reglarea prin intermediul sistemului nervos vegetativ prezintă mecanismul secundar [12, 42]. Compoziția bilei este foarte complexă – prezintă un lichid apos, conținând

compuși anorganici, ce corespund celor din plasmă, atât calitativ și cantitativ, cât și compuși organici [24, 49]. Acizii biliari reprezintă principalii constituenți organici – 50% din reziduul uscat. Fosfolipidele constituie 20% din lipidele biliare și au ca reprezentant principal lecitinele – 96% din total. Colesterolul, ce constituie doar aproximativ 4% din totalul solidelor biliare și 6% din greutatea lipidelor biliare, este o parte componentă importantă. Produs de ficat, ultimul se elimină prin bilă atât de sine stătător (59%), cât și sub forma sărurilor biliare (41%), ce se sintetizează din colesterol. Producții finali ai catabolismului hemoglobinei – pigmentii biliari constituie 2% din substanțele solide din bilă, cu principalul reprezentant – bilirubina, descărcată în condițiile unei hemolize fiziologice în cantități constante de aproximativ 300 mg/24 ore. Bilirubina în valori crescute este una dintre componentele de bază generice de colemie. În condiții fiziologice bilirubina neconjugată este transportată sanguin de albumine, intrată în celulă se leagă de o proteină specifică numită ligandină, care are menirea prevenirii refluxului acesteia în sânge [26, 36]. Bilirubina neconjugată liposolubilă este transformată în bilirubină hidrosolubilă sub acțiunea enzimei microsomale bilirubin-uridindifosfat-glucuroniltransferaza și eliminată în bilă. Conținutul normal al bilirubinei în plasmă este sub 16 mkmol/l (1mg%). Nivelul sub 50 mkmol/l (3 mg%) nu duce la depunerea evidentă tisulară a pigmentului, manifestând numai un subicter. Icterul devine manifest la valori peste această limită, iar la o bilirubinemie de peste 12 mg%, legătura cu albumine nu mai are loc și bilirubina se depune în neuroni, predilect în nucleii motori extrapiramidali, determinând sindromul icterului nuclear, encefalopatia hepatică [26, 36]. Nivelul seric de peste 13 mg% este considerat ca o contraindicație absolută pentru chirurgie [11, 12], valoarea critică pentru o ființă umană fiind apreciată la 15 mg% [26, 27, 36]. Este demonstrată acțiunea toxică a bilirubinei asupra celulelor. În concentrații mari decuplează fosforilarea oxidativă în mitocondrii, inhibând o serie de sisteme enzimatică, în neuroni inhibă biosinteza ARN și a proteinelor, cât și metabolizarea glucozei. Prin efectele sale toxice hiperbilirubinemia influențează negativ apărarea imună celulară și umorală a organismului [33, 36, 41].

Prezența pigmentilor biliari în urină presupune conjugarea bilirubinei în ficat, deoarece numai în această formă devine hidrosolubilă și poate fi eliminată de rinichi. Din acest motiv bilirubinuria lipsește în icterele prehepatice, fiind prezentă în cele hepatice și obstructive. De menționat faptul că bilirubina directă, fiind hidrosolubilă, colorează mai intens tegumentele, spre deosebire de fracția indirectă, care este liposolubilă și mai puțin colorantă.

Un rol patogenetic substanțial în evoluția colemiei îl au acizii biliari. Aceștia reprezintă principalii compuși organici ai bilei, atât cantitativi – constituind până la 50% din reziduul uscat, cât și calitativi – cunoscut fiind rolul fundamental al acestora în digestia și absorbția lipidelor, vitaminelor liposolubile și inducția fluxului biliar [21]. Principalii derivați ai acidului colanic sunt: acidul cholic, acidul chenodeoxicolic, acidul lithocholic și acidul deoxicolic, diferențele dintre aceștia fiind date în special de numărul de grupări hidroxilice. Se sintetizează în ficat din colesterol acizii biliari primari: acidul cholic și acidul chenodeoxicolic. În bilă acizii se găsesc în cea mai mare parte conjugați cu aminoacizii taurina și gluocolul, care cresc hidrofilia acestora și consecutiv solubilitatea în lichidele alcaline duodenale. Prin dehidroxilarea acestora în intestin

sub influența entimelor bacteriene rezultă acizii biliari secundari: acidul lithocholic și acidul deoxicolic. Primul este ușor rezorbabil din intestin, de aceea poate fi apreciat în cantități ridicate în bilă. Ultimul însă, foarte puțin solubil, se absoarbe în cantități minime, fiind eliminat în cea mai mare parte prin scaun. Excesivitatea acizilor biliari în sânge se soldează cu efecte nocive severe: eliberarea unor proteine fixate pe membrane, cât și fluidizarea stratului dublu lipidic al biomembranelor [7, 43, 47]. Toxicitatea acizilor biliari este dată în primul rând de efectul detergent al acestora asupra membranelor canaliculare și formarea miceliilor. S-a constatat că acidul lithocholic, care este reabsorbit din intestin, la producerea intestinală poate reduce în excesivitate independent fluxul de acizi biliari, provocând stare de colestază. În sfârșit, acizii biliari formează complexe insolubile cu ionii Ca^{++} , atât în interiorul celulei, cât și extracelular, cauzând apariția tulburărilor funcționale care, odată cu creșterea valorilor, manifestă leziuni morfologice, până la distrugerea celulelor afectate [7, 15].

Colesterolul total și în special fracțiunea sa esterificată sunt marcherii fideli ai funcțiilor de sinteză și esterificare hepatocitară. Fiind în forma hepatocitară: în 80% servește ca substrat pentru sinteza acizilor biliari. Fiind catalizat de lecitincolesterol-acid-transferaza trece în formă esterificată cu acizii grași. Restul 20% trece în bilă sub formă de colesterol liber. Ajuns cu bila în intestin, colesterolul este parțial recuperat printr-un circuit enterohepatic. În cazul sintezei hepatice crescute și activității lecitincolesterol-acid-transferazei reduse, crește nivelul plasmatic al colesterolului, explicat prin regurgitarea fracțiunii sale libere. Fosfolipidele, reprezentate prin lecitine, sunt solubile doar în prezența sărurilor biliare și nu sunt supuse circulației enterohepatice.

Pentru diagnosticul etiologic al unei colemii etapa clinică, cu o anamneză foarte atentă și un examen obiectiv minuțios, rămâne fundamentală deoarece, după Himsworth „*nu există nici un test al cărui valoare să se apropie de o examinare atentă a bolnavului și nici unul, care să fie interpretat fără ea*” [12]. Istoricul bolii oferă relații dintre cele mai valoroase pentru diagnostic. Așadar, un sindrom dispeptic biliar, manifestat pe parcursul a mai mulți ani prin colici biliare, ce își au mai frecvent debutul postprandial, după alimentări copioase, sugerează prezența litiazei biliare. Apariția ictericității țesuturilor după un puseu de colică biliară, asociată sau neasociată cu o componentă infecțioasă, pledează pentru o colemie în litiaza biliară [12, 46, 47]. Sindromul ce caracterizează hiprecolalemia, manifest prin bradicardie, astenie și prurit, este propriu icterului mecanic, fiind variabil în litiaza biliară, dependent de obstrucția totală sau parțială a tractului biliar. Caracteristic pentru icterul benign este că pruritul urmează icterul și nu invers [5, 6, 46]. Nu areori însă, pruritul lipsește în icterele mecanice, însoțind în schimb icterele parenchimotoase, mai ales cele din ciroza biliară [5, 6]. Coluria și scaunele hipocolice și acolice evidențiate din anamnestic caracterizează obstrucția căii biliare principale. În ce privește starea generală a pacientului, aceasta se menține mult timp bună în obstrucția litiazică, în afara colicilor și angiocolitei, în vreme ce purtătorii icterului de cauză hepatică „se simt bolnavi” [5].

Examenul obiectiv începe cu aprecierea colorației țesuturilor. Nuanța de verdin-icter caracterizează obstrucția mecanică benignă, care în formele prelungite capătă o nuanță închisă (icter melas). Rubin-icter poate fi întâlnit în icterele

parenchimatoase. În icterele hemolitice „bolnavii sunt mai mult anemici decât icterici” [2, 4, 5], manifestând flavin-icter. Palpația și evaluarea corectă a limitelor și consistenței ficatului își are semnificația deosebită în diagnostic. Încă cu cinci secole înaintea erei noastre Hippocrate, nota că „în icter este semn rău, dacă ficatul se întărește”. În hepatitele acute virale organul este moderat mărit, cu marginea plată, este sensibil și se palpează cu dificultate. Icterele obstructive se caracterizează obligatoriu prin hepatomegalie dependentă de obstrucția totală sau parțială a căii biliare și termenii de instalare a icterului [7, 12, 28, 38, 42].

Colecistul mărit în volum în colemlia litiatică poate fi apreciat numai în cazul unei pancreatite severe cefalice, ce generează sindromul icteric sau unei colecistite acute. Palparea pancreasului sugerează date preponderent sugestive. Explorările paraclinice vizează baterii de teste biochimice complexe corespunzător sindromului clinic, pentru a oferi maximum de informații în vederea stabilirii diagnosticului. De primă necesitate este studierea sindromului bilio-excretor. Noțiunea de coleastă este cu mult mai largă decât cea de icter, deoarece cuprinde elemente privind toate componentele biliare și compușii eliminați de aceasta în sânge, urină, fecale și bilă. Valorile bilirubinei și fracțiilor acesteia ne vor indica gena și gravitatea colemliei. Dozarea fracțiilor, directă și indirectă, este obligatorie pentru diagnostic diferențial. Valorile normale pentru fracția directă 0-0,2 mg%, pentru cea indirectă – 0,2-1 mg%, limita normală a fracției totale – 1,0 mg%. Peste 2 mg% apare subictericitatea sclerelor, peste 3 mg% începe colorația tegumentelor, iar peste 5 mg% icterul este net. Enzimele indicatoare ale disfuncției bilio-excretore sunt: fosfataza alcalină (FA – N 14-1 uI/l), gama-glutamyltranspeptidaza (GGT – N 6-24 uI/l), leucinaminopeptidaza (LAP – N 50-220 uI/l) și 5-nucleotidaza (5-N – N 2-15 uI/l). FA serică formată din 3 izoenzime, hepatobiliară, osoasă și intestinală are valori normale la maturi (N 14-18 uI/l) [33, 36, 42, 48].

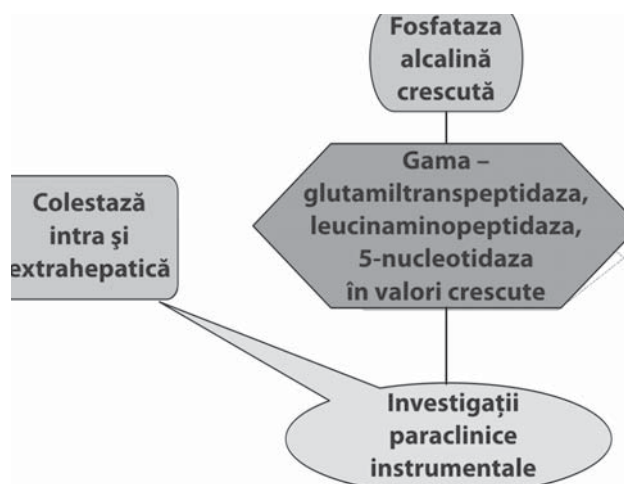


Figura 1. Algoritm paraclinic de confirmare a colestezei după Acalovschi [2]

Odată cu confirmarea prezenței sindromului colestatic, devin necesare testele ce investighează capacitatea ficatului de sinteză: a albuminei, fibrinogenului, factorilor de coagulare din complexul protrombinic, participarea la procesul de esterificare a colesterolului, cât și conjugarea și sinteza unor enzime, teste folosite pentru evaluarea sindromului hepatopriv, ce vor permite confirmarea unei suferințe acute sau cronice hepatocelulare. Hepatocitele sintetizează albumină, fibrinogen,

haptoglobină, ceruloplasmină, transferină și protrombină. Dintre acestea fibrinogenul, haptoglobina, ceruloplasmina cresc esențial în inflamații (reacție de fază acută) ca răspuns la injuriile tisulare. Importanța aprecierii albuminei în colemlie pentru diagnosticare este mai puțin semnificativă, având însă o valoare prognostică, constituind un bun criteriu de evaluare a severității leziunilor hepatocitare – valori sub 2 g% – indică o alterare severă și ireversibilă. Coliesterazele sunt un indicator al proteinogenezei hepatice (N – 3000-8000 mul/ml). În obstrucții pot fi moderat crescute. Proteina plasmatică transportatoare de cupru, ceruloplasmina, poate evalua valoric în obstrucțiile prelungite [41, 43]. Valorile scăzute ale transferinei, proteinei transportatoare de fier, confirmă o suferință hepatică severă cu reducerea funcției de sinteză și corelează cu prelungirea timpului de protrombină și scăderea concentrației albuminelor serice. Timpul de protrombină (testul Quick) explorează în mod global complexul protrombinic (protrombină, proconvertină, factorul X Stuart și proaccelerina). Valorile normale ale timpului de protrombină Quick variază între 11,5-12,5 secunde, iar indicele de protrombină 85-100%. Hepatocitul sintetizează complexul protrombinic în prezența vitaminei K, care la rândul său se sintetizează în intestin în prezența bilei. Pentru diferențierea factorului carential generator al colemliei se studiază timpul de protrombină după administrare de vitamina K (10 mg/zi) în decurs de trei zile (test Koller). În obstrucții indicele protrombinic se scurtează cu peste 15%, pe când în afecțiunile hepatocelulare rămâne neschimbat. Colesterolul total și în special fracția sa esterificată sunt markerii fideli de sinteză și esterificare hepatică. 80% din colesterolul hepatocitar se utilizează pentru sinteza acizilor biliari, iar restul trece în bilă sub formă de colesterol liber. Creșterea nivelului plasmatic al colesterolului în coleastă se explică prin regurgitarea fracțiunii sale libere, sinteză hepatică crescută și activitate enzimatică catalizatoare plasmatică redusă. Concentrația acizilor biliari în ser este de 6 mmol/l, reprezentând 1:100 din concentrația acestora în bilă. Valoric cresc în obstrucții, manifestând o diminuare a raportului acid glicolic/acid taurocolic în suferința progresivă hepatocelulară [36, 45, 46].

Orice agresiune impune o activitate metabolică crescută a mezenchimului în general și a celui hepatic în special, confirmată prin sindromul de inflamație mezenchimală, adică prin activitate imunologică crescută a gamaglobulinelor (N 1,1-1,4 g%). Anticorpul antialbumină (AAA) reprezintă o categorie de anticorpi din clasa IgM a căror pozitivare este un bun indicator al gradului de alterare a hepatocitului [4, 24, 47]. Agresiunea diferitor factori etiologici asupra hepatocitului definește un ansamblu de perturbări metabolice cu dereglarea permeabilității membranelor și ieșirea constituenților celulari în spațiul extracelular – sindromul biochimic al citolizei hepatice [33, 35, 36]. Rămâne însă de menționat faptul că nu totdeauna alterațiile survenite vor fi ireversibile [12, 24]. Enzimele indicatoare eliberate de hepatocit: transaminazele, sideremia, malatdehidrogenaza și lactatdehidrogenaza în valori crescute sunt indiciul cel mai elocvent în aprecierea gradului de alterații hepatocitare și reversibilității citolizei [24, 40, 41, 43].

Este cunoscut faptul că colemlia va produce o agresiune nu numai asupra ficatului dar și celorlalte organe. Valorile crescute ale ureei serice și amoniacului sanguin, denotă o insuficiență a ciclului Krebs-Henseleit cu instalarea și progresia unei insuficiențe renale și encefalopatiei hepatice. Mai frecvent, colemlia

sensibilizează rinichii la hipoxie cu acțiunea unor substanțe vasoconstrictoare (angeotensina, catecolaminele), care în exces produc alterări endoteliale vasculare, contribuind la instalarea unei insuficiențe renale. Există o strânsă corelație între endotoxemie și severitatea insuficienței renale [13, 35, 40, 41, 43].

Metodele instrumentale de diagnostic vor detalia nu atât colemlia, cât cauzele posibile care au generat-o. În complexitate se va solicita atât aprecierea permeabilității căilor biliare, cât și constatarea modificărilor structurale ale organelor planșeului hepato-bilio-pancreatic [7]. Metoda de primă intenție în litiaza biliară care confirmă prezența calculilor colecistici în 98,9% [2, 6, 20, 23, 38] și poate sugera prezența unei componente obstructive, prin dilatarea căilor biliare intra- și extrahepatice este ecografia. Fiind o metodă neinvazivă și inofensivă, care nu solicită o pregătire specială a pacientului și poate fi efectuată la orice oră, este metoda screening în diagnosticul litiazei biliare, dar nu întotdeauna și a complicațiilor sale, cu diagnostic cert în 18-45% în sindromul icteric litiazic, în celelalte cazuri rămânând numai o opțiune sugestivă [2, 6, 7, 20].

Metodele radiologice contemporane, folosite în diagnosticul sindromului icteric în litiaza biliară, pot fi divizate în metode intervenționale și nonintervenționale. Prin randamentul și precizia sa radiologia constituie o metodă fundamentală în diagnosticul etiologiei icterului [38]. Acceptată unanim ca metodă de elecție, colangiografia retrogradă endoscopică a înlocuit cu succes procedeele cu contrastare perorală, intravenoasă, care nu întotdeauna erau informative [9, 19, 32, 44]. Aceasta înlocuiește azi și colangiografia percutanată transhepatică, căreia îi rămân indicații numai în cazurile când accesul endoscopic la nivelul papilei Vater este împiedicat ca urmare a stenozei pilorice, rezecțiilor gastrice procedeu Billroth-II în diferite modificări, gastrectomia sau anastomozele coledocojejunale.

Tomografia computerizată ocupă în aparență un loc limitat în explorarea icterului biliar, deoarece asocierea ecografiei cu opacifierile directe endoscopice și percutanate sunt deseori indispensabile diagnosticului. Coafectările organelor planșeului hepato-bilio-pancreatic, care la rândul lor pot genera icterul, solicită această investigație [28, 32]. Metodele radiologice intervenționale includ biopsia ficatului și extracția calculilor din căile biliare și sunt utilizate cu acuratețe după indicații [24, 28, 29]. Dezavantajul tuturor metodelor radiologice sunt complicațiile survenite ca reacție adversă la contrast, dependent de calea de administrare [38, 48]. Rezonanța magnetică nucleară ar fi o soluție a acestor probleme. Aceasta are un răspuns mai amplu asupra maladiei și nu este limitată de prezența icterului sau a gravității acestuia. Dezavantajul esențial este costul ridicat al aparatului și procedurii [30, 35].

În cazul diagnosticării unei colemlii apărute la un pacient cu o suferință hepatică preexistentă este necesară studierea stării morfofuncționale a ficatului prin utilizarea scintigrafiei hepatobiliare de eliminare [44]. O vizualizare macroscopică a ficatului suspectat ca fiind afectat morfologic din bateriile de teste poate fi efectuată prin laporoscopie, care la necesitate ar putea fi utilizată și cu scop de tratament [2, 12, 28].

Făcând o sumarizare a datelor din literatură la capitolul dat se poate menționa, că sindromul icteric, acesta fiind însuși o complicație nesistematizată a litiazei biliare, mai frecvent coexistă cu: colecistita acută, pancreatita, colangita, hepatita. Nu există o specificare între gradul de perturbări dismetabolice hepatice și homeostatice apărute în colemlia survenită pe fundalul coafectării organelor planșeului hepato-bilio-pancreatic. Cunoașterea mai aprofundată a perturbărilor dismetabolice ar favoriza alegerea optimală a termenilor de tratament chirurgical cu rezultate postoperatorii mai bune.

Bibliografie

1. ACALOVSCI M. Strategii moderne în tratamentul litiazei biliare. Editura Dacia, 1994, p.16-28.
2. ACALOVSCI I., PROCA I. Bolnavul cu teren hepatic și biliar. Tratat de patologie chirurgicală. vol. II, Ed. Medicală, București 1993, p. 247-278.
3. ILISON J., PETTERSSON H. Interventional radiology. NIGER Institute, 1995, p.1-29.
4. ARNAUD J., CASA C. Effects of obstructive jaundice on wound healing. Am J Surg. 1991, vol. 141 p. 593-596.
5. BULIGESCU L., RIBET A. Bolile ficatului, și pancreasului. Vol. I, Ed. Medicală, București 1981, p. 24-131.
6. CALOGERA C. Icterile mecanice. Îndreptar metodologic. IM Timișoara 1985, p.23-79.
7. CHARLES M., VOLLMER J. Biliary Surgery, in "The Washington manual of Surgery", 2002, p. 323-337.
8. CHOIT., LEE M. Postoperative flexible choledochoscopy for residual primary intrahepatic stones. Ann Surg.1986, vol. 203, p. 260.
9. COTTON P., WILLIAMS C. Endoscopic retrograde colangiopancreatography in Practical Gastrointestinal Endoscopy, Blackwell 1993, p. 246-389.
10. Dicționarul explicativ al limbii române. Ed. Univers Enciclopedic, București 1998, p. 237.
11. DOOLEY J., PATEL A. Extrahepatic biliary obstruction: systemic effects, diagnosis, management, in "Oxford Textbook of Clinical Hepatology", 1991, p. 365-382.
12. DUCA S. Coledocul, Editura Dacia, 1986, p. 82-130.
13. EL-DEMERDASH, EBTEHAL S. Inhibition of rennin. Anghiotensin system attenuates the development of liver fibroses and oxidative stress in rats. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2007, p. 213-216.
14. ISSELBACKR K. Bilirubin metabolism and hiperbilirubinemia in Harrison's Principles of Internal medicine, 13 edition. 1994, p.1353-1458.
15. FARRELL G., DUDDY S., Release of Ca++ from the endoplasmic reticulum in bile acid induced cholestasis and hepatotoxicity in the rat liver. J Clin Invest. 1990, vol. 85, p. 225-258.
16. FLYNN G., SHAH Y. Cholesterol solubility in organic solvents. J Pharm Sci. 1979, vol. 68, p. 1090.
17. FRIEDMAN G. Cholelithiasis and its complications. W J Surg. 1993, 46, p. 358-361.
18. GIUBAUD L., BRET P. Bile duct obstruction and choledocholithiasis diagnosis with MRI cholangiography. Am J R 1995, 197, p. 109.
19. GHEREG A. Metode endoscopice și transperietale în tratamentul icterului complicat cu colangită acută. Teză de doctor în medicină, Chișinău, 1996, p.24-39.

20. GOLDENBERG B. Textbook of Abdominal Ultrasound. Baltimore, 1993, p. 134-268.
 21. Gotz I. Textbook of Bilio-pancreatic diseases. Blackwell, 1990, pp. 89, 231.
 22. HEINEMAN P., BOECKI O. Selective ERCP and preoperative stone removal in bile duct surgery. *Ann Surg* 1989, p. 209-267.
 23. JONES A., James St. Immunologic function in primary biliary cirrosis, în „Frontiers in liver disease”, Maryland, USA, 1992, p.283-304.
 24. KUMAR P. CLARK M. Liver, biliary tract and pancreatic diseases, in *Clinical Medicine* Bailliere Tindal, 1992, p. 237-245.
 25. LARSON R., HODGSON J. The early and long term results of 500 consecutive exploration of common bile duct. *Surg Gynecol.* 1976, p. 122-744.
 26. LEHNINGER A. Biochimie, vol. I, Editura Tehnică, București 1991, p.231-312.
 27. MARDARE G. Encefalopatia portală. Ed. Junimea, Iasi, 1979, p.39.
 28. MARIAN D., BANCU Ș. Chirurgia icterului mecanic. Editura All Medical, București, 1999, p. 19-178.
 29. MANHAVEN K., MACINTIRE. Role of intraoperative cholangiography in laparoscopic cholecistectomy, *Br J Surg.* 1995, vol. 82, p. 249-252.
 30. MC CUNE W. ERSP the first twenty years, *Gastrintestinal Endoscopy*, 1988, p. 277 –278
 31. MOSS A., GENAHT H. Computered Tomography of the body, vol. III, WB Saunders Company, 1992, p.735-886.
 32. NEOPTOLEMOS J., CARR-LOCKE D. ERCP findings and the role of the early endoscopic sfincterotomy in acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg.* 1998, 75, p. 954.
 33. PODOLSKY D., ISSELBACHER K. Diagnostic test in liver disease, in *Harrison's Principles of Internal medicine*, 13 edition. 1994, p.1444-1458.
 34. REGAN F. FRADIN J. Cholechololithiasis. Evaluation with MR cholangiography. *A.J.R.* 1996, vol. 167, p. 1441.
 35. SIMICI P., PĂUNESCU V. Diagnostic și indicații terapeutice în icterele mecanice de diverse etiologii, Vol. „Chirurgia icterilor mecanice”, Timișoara 1984, p. 69-70.
 36. SHERLOCK S., DOLLEY J. Assesment of the liver function, in *Disease of the liver and Biliary sistem.* Blackwell Sci publ, 1993, p. 17-32.
 37. SHIM C., JOO J. Effectiveness of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of choledocholithiasis. *Endoscopy* 1995, vol. 27, p. 428.
 38. SURICK B., WASHINGTON M. Endoscopic retrograde colangiopancreatography in conjunction with laparoscopic colecystectomy *Surg Endosc.* 1993, vol. 7, p. 388.
 39. SPĂNU A. Chirurgia. Chișinău, 2000, p. 449-510.
 40. TESTA R. PICCIOTTO A. Biochemical score may reflect the histological activity in cronic hepatitis. *J Hepatol*, 1994, 21, p. 126-127.
 41. TOMPKINS L. The use of molecular methods in infections diseases. *N.Engl J Med.* 1992, 18, p. 1290-1297.
 42. TRABER. P. Hepatic metabolism, in *Textbook of Medicine*, Kelley (ed) JB Lippincott Company, 1992, p.423-435.
 43. WEISIGER A. Laboratory test in liver disease, in *Cecil Textbook of Medicine.* WS Saunders, 1992, p. 760-763.
 44. YAMAKAVA T. Percutaneous cholangioscopy for management of retained biliary tract stones and intrahepatic stones. *Endoscopy* 1989, p. 21-33
 45. МАКОВСКАЯ Т. Свертывающая система крови при механической желтухе различной этиологии. *Хирургия* 1999, № 5, p. 25-28.
 46. ПАВЛОВСКИЙ Д. Патогенез и нарушения гомеостаза при механической желтухе. *Хирургия* 1998, № 8, p.16-19.
 47. ПАНЦЫРЕВ Ю., НОЗДРАЧЕВ В. Дифференциальная диагностика холестатической формы вирусного гепатита и обтурационной желтухе. *Хирургия* 1994, N 3, p. 21-24
 48. ШАЛИМОВ А. Хирургия печени и желчевыводящих путей, Киев, 1993, p. 197-202
 49. УСПЕНСКИЙ Ю. Клиническое значение реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией ВМЖ, *Гастроэнтерология* 2004, № 6, p. 21–27.
-