

LITIAZA BILIARĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

GALLSTONES IN CIRRHOTIC PATIENTS

Rezumat

S-au analizat 82 de lucrări științifice, care au fost publicate în literatura de specialitate în ultimii ani. S-au studiat particularitățile evoluției litiazei biliare la pacienți cu ciroză hepatică. Sunt relatate date privitor la morbiditate patologică, principiul litogenezei și la clasificarea calculilor biliari. S-au studiat rolul și eficacitatea metodelor de diagnostic ultrasonografic, tomografie computerizată, colangiografie endoscopică retrogradă și de scintigramă hepatobiliară de eliminare. S-au efectuat analiza comparativă a soluțiilor chirurgicale ale litiazei biliare la pacienții cu ciroză hepatică, îndeosebi a metodelor endoscopice și a aplicării diferitor metode de hemostază intraoperatorie.

Sergiu PISARENCO

*cercetător științific stagiar LCȘ hepatochirurgie,
Catedra Chirurgie nr.2, Clinica chirurgie nr.2*

Summary

82 scientific works which have been published in the special literature last years are analysed. Features of development of cholelithiasis at patients with a cirrhosis of a liver are in detail studied. Data about prevalence of disease, mechanisms of formation of gallstones and are cited their classifications. The role and a place in diagnostics of modern tool methods (ultrasonography, a radiography, a computer tomography, an retrograd endoscopic cholangiography, a scintigraphy of a liver and cholic ways) are specified. Questions of surgical treatment of cholelithiasis are surveyed at a cirrhosis of a liver. The special attention is given to the analysis of efficiency of methods of endoscopic surgery and use of biological glues for the control over a hemostasis.

Introducere

În a doua jumătate a secolului nostru, în special în ultimele două decenii, litiaza biliară a devenit o problemă cu dimensiuni socio-economice în unele țări și la unele grupuri etnice, din cauza prevalenței sale foarte înalte¹⁹. Incidența litiazei biliare este apreciată la aproximativ 20% din totalul populației care depășește 40 de ani, frecvența ei crescând pe măsura înaintării în vârstă^{4,5,23,10}.

Cauzele litiazei veziculare sunt în momentul actual bine cunoscute. Pe de o parte există o tulburare metabolică ce modifică componentele biliare, făcând posibilă precipitarea unora dintre aceste componente (colesterol, bilirubinat de calciu, fosfat de calciu) pe matricea tridimensională formată din proteine și mucine^{21,3}. Pe de altă parte, există cauze mecanice, în sensul modificărilor “pistonului vezicular”, care

devine incapabil să îndeplinească funcția de golire a rezervorului, fie prin scăderea capacității de contracție, fie din cauza unui obstacol în zona ecluzei cervico cistice^{21,16}.

Deși există largi varietăți ale compoziției biliare, majoritatea autorilor relevă aceeași compoziție a bilei veziculare, care conține în medie 84% apă, 11,5% acizi biliari, 3% lecitină, 0,5% colesterol, aproximativ 1% pigmenți biliari, precum și săruri minerale^{24,25,12}.

Există diferite opinii despre clasificarea calculilor biliari. Unii cercetători determină patru tipuri de calculi: colesterolici, metalocolesterolici, colesterolo-fosfatici, proteico-fosfatici²⁴. Alții îi clasifică numai în două grupe: colesterolici și pigmentari.

Însă majoritatea autorilor sunt adepții existenței a trei tipuri de calculi: calculi colesterolici (mixști), pigmentari negri și pigmentari bruni, care se deosebesc după compoziție, structură

Tabel 1

Comparison of Normal Hepatic and Gallbladder Bile Robert Service The liver and biliary system 2000

Characteristic	Hepatic Bile	Gallbladder Bile
Color	Golden yellow to orange	Dark brown to greenish brown
Water	95-97%	85-90%
Bile salts	15-50 mM	150-400 mM
Phospholipids	5-16 mM	40-130 mM
Cholesterol	2-5 mM	10-30 mM
Bilirubin (total)	0.3-0.8 mM	1.5-7.0 mM
Proteins	250 mg/dL	700 mg/dL
Fatty acids	250 mg/dL	350 mg/dL
pH	7.0-7.8	6.0-7.0
HCO ₃ ⁻	20-30 mM	1 mM
Ca ⁺⁺ /CaTotal	0.8-1.2 mM/2-3 mM	2-3 mM/10-18 mM
Osmolality	Similar to plasma	Similar to plasma

și patogenie^{3,23}. Calculi colesterolici au un conținut de 70% de colesterol²⁴. Litiția biliară colesterolică reprezintă peste 70-80% din patologia litiatică biliară^{5,21}. Calculii cu un conținut în colesterol de peste 50% din greutate constituie o variantă a calculilor colesterolici și sunt definiți drept calculi mixști²⁴. Calculi pigmentari negri au peste 70% de bilirubinat de calciu²¹. Preponderent se atestă la pacienții cu hemoliză cronică: anemie pernicioasă și ciroză hepatică³. Calculii pigmentari bruni constituie <5% din toți calculii pigmentari și se formează atât în vezicula biliară, cât și în căile biliare intra – extrahepatice, în rezultatul stazei biliare și al infecției în aria căilor biliare (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp.). Ultimii, din cauza sintezei β -glucuronidazei, induc mărirea concentrației în bilă a bilirubinei neconjugate, astfel formând calculii pigmentari^{21,3,25}.

Majoritatea autorilor sunt de aceeași părere asupra cauzelor suprasaturării bilei în colesterol – factorii hepatic, intestinal, colestatic.^{6,7,19,3,23} Unul sau mai mulți dintre factorii enumerați mai sus pot determina prezența calculilor biliari colesterolici.

Prevalența litiatiei biliare este de 2-3 ori mai mare la pacienții cu ciroză hepatică, comparativ cu pacienții non-cirofici^{24,6,7,25,12}. Această asociere, inițial observată în studii necroptice, a fost confirmată de numeroase screening-uri ecografice prospective. Într-un studiu necroptic retrospectiv prevalența litiatiei biliare la cirofici a fost de 24,8% față de 17,8% la necirofici^{24,26}. Incidența cumulativă globală a litiatiei la cirofici este de aproximativ 5/100 de cirofici/an. Comparativ, incidența litiatiei în populația generală este <1/100 persoane/an.^{24,26}

Cel mai important factor determinant al litogenezei la pacienții cu ciroză hepatică este severitatea bolii hepatice^{24,6,7,14,26}.

Prevalența litiatiei biliare este semnificativ mai mare în stadiul decompensat al cirozei (clasa Child C), decât în ciroza compensată.¹⁴

Etiologia cirozei hepatice nu influențează litogeneza biliară. Sunt date despre lipsa corelației dintre etiologia cirozei și incidența litiatiei biliare¹⁴. Astfel unii autori prezintă date despre prevalența crescută a litiatiei biliare la bolnavi cu ciroză alcoolică²⁴, însă sunt date și despre absența acestei corelații, cu incidența scăzută a litiatiei biliare în ciroză alcoolică⁶.

Calculii biliari survin atât în cirozele virale, cât și în ciroza alcoolică, în ciroza biliară primitivă, cirozele metabolice etc^{7,8,26}.

Ciroza hepatică nu predispune la litiiază biliară colesterolică. În pofida faptului că subiecții cu ciroză hepatică au o reducere importantă a pool-ului acizilor biliari și o creștere semnificativă a secreției de fosfolipide, aceste modificări sunt contrabalansate de o reducere foarte marcată a sintezei și a secreției hepatice de colesterol^{24,21,25}.

Mecanismul litogenetic, determinant în ciroza hepatică, este hemoliza cronică, deseori prezentă^{25,26,11,21}. Hiperestrogenia, obișnuită în ciroză și scăderea pool-ului de acizi biliari excretați de ficat^{25,26} constituie doar elemente adiționale, doar pentru formarea calculilor colesterolici și nu a tipului pigmentar predominant¹⁴.

Calculii biliari ce însoțesc ciroza hepatică sunt de tip pigmentar.^{24,21,5,26} Aceștia se formează în bila suprasaturată cu bilirubinat de calciu. Suprasaturarea se produce fie prin creșterea concentrației de calciu ionic, fie prin creșterea concentrației de bilirubină neconjugată în bilă.^{25,21} Bilirubinatul de calciu polimerizează lent. În prezența matricei de mucus și

a proteinei-fixatoare de calciu, se formează calculii pigmentari. Aceștia au o consistență redusă, sunt în general mici, multipli, de dimensiuni egale, negri-lucioși și fac parte din clasa calculilor pigmentari “metabolici”^{14,21}.

Concentrația bilirubinei neconjugate în bila pacienților cu ciroză hepatică crește prin două mecanisme majore.

Hemoliza, conjugarea deficitară a bilirubinei în ficat, creșterea activității beta glucuronidazei (deficit de acid glucaric din cauza malabsorbției) și acidifierea defectuoasă a bilei (hipersecreție de mucus sau alterarea funcției mucoasei veziculare, în prezența edemului parietal din ciroza avansată) au fost evidențiate la pacienții cu ciroză hepatică^{5,16,11}.

Reducerea secreției de acizi biliari determină formarea redusă de micelii și consecutiv solubilizarea redusă a bilirubinei neconjugate.

Studii recente au confirmat reducerea motilității veziculare la pacienții cirofici, proporțională cu severitatea bolii hepatice^{5,6,7,8}. Aceasta se manifestă prin creșterea volumului vezicular bazal și prin golirea redusă la stimulare^{24,5,6,8,14}. Cauza principală este metabolizarea hepatică defectuoasă a hormonilor și a peptidelor ce influențează motilitatea veziculară⁵.

Este perturbată atât degradarea CCK (colecistokinaza-hormon ce stimulează contracția colecistului, relaxează de asemenea segmentul terminal al căii biliare principale, sfincterul oddian și musculatura duodenală), cât și cea a hormonilor care produc relaxarea colecistului somatostatina, glucagon), sporind consecutiv nivelul plasmatic al acestora²⁵.

Relaxarea musculaturii netede veziculare poate fi favorizată și de nivelul plasmatic crescut al oxidului nitric (NO) din ciroza avansată. Îngroșarea peretelui vezicular (edem în stadiile avansate) contribuie la hipomotilitate^{24,14}.

Sfincterul oddian este un element major în dinamica evacuării biliare. În absența alimentației sfincterul oddian este închis, menținând presiunea biliară la valori de cca 300 mm coloană de apă, aproximativ egală cu presiunea maximă de expulsie a colecistului^{1,2}. După ingestia de alimente, presiunea intracanalară scade la 100 mm coloană de apă, ca urmare a evacuării bilei prin relaxarea sfincterului oddian⁵.

Dacă presiunea intracanalară depășește 360 mm coloană de apă, secreția biliară încetează.

După obstrucția căii biliare principale, timpul necesar pentru atingerea acestui prag presional și a instalării icterului depinde de prezența și de funcționalitatea rezervorului vezicular. Dacă vezicula biliară lipsește, hiperbilirubinemia se instalează după 6 h de la obstrucția biliară completă, în timp ce în prezența colecistului, icterul poate să nu apară înainte de 48 h de la instalarea obstacolului biliar complet.

Spre deosebire de preponderanța netă a femeilor, în ceea ce privește litiția biliară colesterolică, sexul nu pare să reprezinte un factor de risc litogen la pacienții cu ciroză. Proporția femeilor și a bărbaților cirofici cu litiiază biliară este fie egală, fie în favoarea sexului masculin sau a celui feminin în diverse statistici^{24,14}. Nu se relevă nici corelația dintre vârsta și litiția biliară în ciroza hepatică^{21,26}.

METODE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC AL BOLII LITIAZICE ÎN CADRUL CIROZEI HEPATICE

Radiografia “pe gol” poate furniza date asupra unei vezicule biliare ai cărei pereți sau conținut prezintă variații de opacitate, în plus sau minus, față de tonalitatea normală, situații întotdeauna patologice^{26,5,24}.

Metoda evidențiază calculi biliari radioopaci, cu conținut crescut în calciu. Calcifierea la periferie este caracteristică calculilor colesterolici. Calcifierea difuză omogenă este mai frecventă în calculii pigmentari^{11,12}.

Această metoda se aplică tot mai rar, din cauza informativității joase^{26,5,24}.

Diagnosticul litiazei biliare la pacienții cirofici este, de regulă stabilit prin ecografie abdominală. **Ecografia** reprezintă una dintre cele mai spectaculoase tehnici de explorare a căilor biliare, cu avantajul neinvazivității și inofensivității. Examinarea poate fi efectuată "de urgență", nu necesită pregătire prealabilă și nici administrarea unei substanțe de contrast^{5,15}. Imaginea veziculei biliare și a căilor biliare nu este condiționată de starea lor funcțională și nici de funcția hepatică⁵. Este o metoda sensibilă și specifică pentru depistarea litiazei veziculare^{1:14}.

Este o metodă screening, practicată ca primă intenție, după examenul clinic². Este o metodă neinvazivă, rapidă, ușor realizabilă, nu prezintă risc de radiație, deține o rată de succes numai de 10-15%, e repetabilă în dinamică și (fapt foarte important!) e mai puțin costisitoare în diagnosticul afecțiunilor căilor biliare extrahepatice^{15,1,2,16,10}.

Examenul ecografic are însă unele limite inerente. El furnizează date anatomice, dar nu este folosit în mod obișnuit pentru evaluarea funcției veziculare. Nu aduce informații privind compoziția calculilor, funcția hepatică⁵.

Tomografia computerizată este o metodă de investigație Roentghen morfologică, cea mai evoluată introdusă în clinică, neinvazivă, inofensivă, de maximă sensibilitate și precizie. Ea oferă informații asupra tractului biliar independent de starea funcțională a căilor biliare și a ficatului. Dezavantajul esențial rezidă în costul ridicat al aparatului^{5,1,2,21,24}.

Scintigrama hepatobiliară de eliminare ne oferă posibilitatea explorării morfo-funcționale a ficatului, a căilor biliare și a veziculei. Metoda constă în introducerea intravenoasă a traserului 99-Tc, care, eliminându-se din hepatocit în căile biliare și mai departe în tubul digestiv, ne relevă date despre starea morfofuncțională a ficatului și a arborelui biliar^{21,24,26}.

Așadar, ecografia este net superioară examenului radioizotopic în detectarea calculilor biliari. Explorarea canalului cistic este însă dificilă prin ecografie, din cauza traiectului tortuos al acestuia, ecogenității valvulelor Heister. Pot rezulta imagini fals negative în prezența unui calcul inclavat în cistic. Colescintigrafia poate oferi în astfel de situații imaginea pozitivă de obstrucție a cisticului. Scintigrafia secvențială cu 99TCIDA, efectuată conform indicațiilor, este complementară metodei sonografice în diagnosticul colecistitei acute alitiazice și al celei litiazice^{5,1,2}.

METODE CONTEMPORANE DE TRATAMENT MEDICO-CHIRURGICAL AL BOLII LITIAZICE ÎN CADRUL CIROZEI HEPATICE

Actualmente există două metode chirurgicale care fac posibilă ablațiunea colecistului: calea laparoscopică și calea clasică a chirurgiei deschise^{1,2,16,24,26,8}.

Complicațiile litiazei veziculare la bolnavi cirofici survin rar: colecistita acută și hidropsul vezicular, pancreatita acută, migrarea calculilor în calea biliară principală, icterul obstructiv¹. Aceste complicații pot fi prevenite prin îndepărtarea chirurgicală a calculilor simptomatici.

Riscurile principale ale chirurgiei arborelui biliar la bolnavii cu boală litiazică evoluată, pe fundal de afecțiune hepatică

difuză, sunt condiționate efectiv de funcția hepatică. În acest context, colecistectomia efectuată la pacienții dați constituie o intervenție chirurgicală cu risc sporit, determinată atât de survenirea unei eventuale decompensări a funcției hepatice, cât și de unele complicații intraoperatorii severe²⁷ sau de complicații postoperatorii precoce ori tardive, adeseori foarte grave.

Astfel, analiza datelor literaturii de specialitate accentuează necesitatea elaborării unei tactici chirurgicale raționale de tratament combinat (medico-chirurgical) al litiazei bilare veziculare, evaluate pe fundalul afecțiunii hepatice difuze.

Ciroza hepatică se plasează pe locul doi printre cauzele letalității, după colecistectomie^{8,11}. În acest context, se impune perfecționarea metodelor de ajutorare a pacienților cu LB, în primul rând, prin faptul că această patologie este agravată de factori nefavorabili.

Particularitatea colecistectomiei, la bolnavul cu ciroză o constituie sângerarea abundentă, explicabilă prin staza venoasă și dezvoltarea rețelei venoase din placa veziculară, din patul hepatic al veziculei biliare și din peretele colecistului¹¹. Hipertensiunea portală și dereglările în coagulabilitatea sângelui sunt rezultatul hemoragiilor masive intra și postoperatorii²⁶, care determină o letalitate înaltă postoperatorie de 67-83%, scăderea indicelui protrombinic cu 50% și mai mult față de normă.

Hemostaza prin fire trecute cu acul secționează parenchimul, intensificând sângerarea²⁰. Gravitatea sângerării și dificultatea de a controla hemoragia poate impune soluții ca hemostaza prin tamponare, colecistectomie incompletă deliberată sau colecistotomie cu evacuarea calculilor și colecistostomie.

Venele din ligamentul hepatoduodenal sau venele hepatocoledocului, dilatate, șerpuitoare și friabile sunt sursa unei hemoragii greu de controlat. Hemostaza se realizează progresiv, concomitent cu disecția prin fire trecute cu acul, evitând perforarea ductului biliar.

Metodele fizice de hemostază, astfel ca tamponamentul sau diatermocoagularea, au laturi negative: hemostază inefficientă și formarea zonelor de necroză, cu arsura țesuturilor adiacente pot produce complicații postoperatorii²⁰.

La momentul în chirurgia hepatobiliară se aplică pe larg preparatele adezive. O utilizare largă o are *n-Butyl-cyanoacrylate (Katsil)*, elaborat de Xmelnițhii S. în 2006. Se folosește în chirurgia hepatobiliară reconstructivă, în profilaxia hemostatică intaoperatorie.

Adezivul fibrinic se administrează pentru profilaxia hemoragiilor din foseta vezicii biliare după colecistectomie celioscopică la pacienții cu ciroză hepatică. Metoda se realizează în felul următor: după mobilizarea, clamparea și secționarea ductului și a arterei cistice se infiltrează subseros peretele vezicii biliare cu adeziv fibrinic, care conține un amestec de soluții de fibrinogen, trombină, clorură de calciu și atropină. Metoda constă în efectuarea unei hemostaze definitive și eficiente, cu evitarea apariției complicațiilor postoperatorii, excluderea necesității efectuării relaparatomiei și micșorarea duratei de spitalizare²⁸.

Compoziția noului clei biologic *Sulfacrilat* posedă proprietăți netoxice, bactericide, hemostatice (hemoragia din organele parenchimotoase, trauma rinichiului, a splinei, din loja vezicii biliare după colecistectomie), ermetizarea eficientă a suturilor, anastomozelor, astfel, contribuind la evitarea apariției complicațiilor postoperatorii și la micșorarea duratei de spitalizare¹⁷.

Tachocombul este un hemostatic local, absorbabil eficient. *Tachocombul* este alcătuit dintr-o folie de collagen, care este acoperită cu componente ale adezivului fibrinic: fibrinogen foarte concentrat și trombină care imită ultima fază din cascada coagulării. La contactul cu plaga sângerândă sau cu alte fluide organice, factorii coagulării se dizolvă și se formează o legătură între purtătorul de collagen și suprafața plăgii¹³. Trombina transformă fibrinogenul în fibrină, prin scindarea peptidelor. Asemănător aderării între două componente, suprafața plăgii și collagenul sunt conglutinate în timpul polimerizării. În cursul acestui proces (3 - 5 min) este necesară presarea *Tachocombul* pe suprafața plăgii. Aprotinina previne liza prematură a cheagului fibrinic de către plasmină. Componentele *Tachocombul* sunt degradate enzimatic în organism în 3 - 6 săptămâni. Procedul special de producere și de sterilizare oferă siguranță maximă antivirală și antibacteriană la nivelul de vârf la momentul actual.

Tachocombul se aplică, în special, în cazurile în care hemoragiile sau fistulele biliare, limfatice, de LCR, aeriice nu pot fi controlate prin metode convenționale sau rezultatul acestor metode riscă să fie insuficient. *Tachocombul* este util pentru hemostază și conglutinare tisulară, mai ales în chirurgia organelor parenchimatose ca: ficatul, splina, rinichiul^{13,20}, pulmonii, suprarenalele, tiroida, ganglionii limfatici; poate fi folosit și pentru oprirea hemoragiilor în intervențiile ORL, ginecologice, urologice, în chirurgia vasculară sau ortopedică (ex.: prelevare spongioasă), în traumatologie etc. *Tachocombul* poate fi folosit în tratamentul profilactic al fistulelor biliare, limfatice și de LCR. De asemenea, fistulele aeriice, apărute în chirurgia pulmonară, pot fi izolate cu *Tachocomb* (Surcalin).

Rezultatele postoperatorii în colecistita calculoasă, pe fundal de ciroză hepatică, pot fi ameliorate doar prin determinarea clară a indicațiilor către intervenție chirurgicală, precum și prin asigurarea tehnicilor chirurgicale cu hemostaza controlată a patului veziculei biliare. Toți cercetătorii relatează că ciroză hepatică decompensată constituie o contraindicație pentru colecistectomie, din cauza rezultatelor negative postoperatorii.

După unii autori, indicii paraclinici care fac posibilă intervenția chirurgicală sunt nivelul în limitele normei al bilirubinei, ALAT, ASAT^{26,24}. Alți cercetători^{5,7}, pe lângă cele enumerate, susțin că este necesar de luat în considerație și indicii hemoglobinei, colinesterazei, trombocitelor. Atenție deosebită se acordă indicelui protrombinic, ce caracterizează funcția proteică a ficatului^{6,5}.

Există lucrări (29) în care nu este relevată corelația dintre nivelul letalității și al complicațiilor postoperatorii cu timpul protrombinic, insistând mai mult asupra funcției hepatice de sinteza albuminei, ca factor nefavorabil menționează prezența ascitei.

Analizând datele din literatură de specialitate, constatăm că majoritatea autorilor prognozează rezultatele postoperatorii după clasificarea funcțională Child^{11,24,1}.

Pacienți din grupul Child A și B suportă favorabil colecistectomia, prezentând procent jos de complicații postoperatorii^{24,1}.

Bolnavii din clasa Child C constituie grupa de risc cu mortalitate de până la 80%^{24,11,1}. Intervenția chirurgicală este efectuată numai în cazul indicațiilor absolut vitale.

Unii autori consideră contraindicată intervenția, chirurgicală în cazul litiazei biliare asimptomatice, pe fundalul cirozei hepatice³⁰.

Indiferent de clasa funcțională Child A,B,C, pregătirea preoperatorie trebuie să constea din: transfuzia masei trombocitare, a albuminei, a plasmei proaspăt congelate, administrarea hepatoprotectorilor și a preparatelor grupei vitaminei K^{30,29,24}.

Administrarea vasopresinei favorizează micșorarea hemoragiilor intraoperatorii^{6,7}. Administrarea pre- și postoperatorie a somatostatinei duce la reducere considerabilă a pierderilor sangvine^{11,5}.

Însă la majoritatea pacienților, în pofida la pregătirii preoperatorii minuțioase și a tehnicii chirurgicale impecabile este necesar a efectua hemotransfuzii atât intra- cât și postoperator.

Cauza o constituie insuficiența hepatocelulară, coagulopatia, și hipervascularizarea pereților și a lojei veziculei biliare pe fundalul hipertensiilor portale⁵.

Analizând particularitățile clinice ale litiazei biliare la bolnavii cirofici, apar diferite păreri vizăm la indicația și tactica chirurgicală.

Colecistită calculoasă distructivă se înregistrează destul de rar la pacienții cu ciroza hepatică^{5,21}. Intervenția chirurgicală, efectuată de urgență, deseori este asociată cu complicații postoperatorii și cu o letalitate înaltă. În asemenea cazuri deseori se produce traumatizarea căilor biliare extrahepatice⁵.

În cazul efectuării intervenției chirurgicale în mod urgent Bloch R.1985 a propus pentru prognozarea rezultatelor a transfera pacientul în următoarea clasa funcțională după Child.

Următoarea dilemă: a efectua intervenția chirurgicală în mod urgent sau în mod programat^{5,11,24}.

Dacă privitor la pacienții din clasa funcțională Child A, majoritatea autorilor au aceeași opinie, atunci în cazul pacienților cu funcția hepatică sub - și decompensată există păreri contrare.

În asemenea mod, studiind datele literaturii consacrate etiologiei, patogeniei, clinicii și tacticii de tratament litiazei biliare la bolnavii cu ciroză hepatică, s-a stabilit că vizând anumite probleme există păreri controversate sau lipsește un răspuns necesitând o cercetare mai minuțioasă.

Bibliografie

1. **ANDREICA V.**, et.al. Simpozionul Probleme actuale în litiaza biliară, Cluj-Napoca, 25 oct. 1985, p.56
2. **ANGELESCU, N.** Tratat de patologie chirurgicală. București, 2001, vol II, pag.1827-1982.
3. **BECKINGHAM, IJ.** ABC OF LIVER, PANCREAS AND GALL BLADDER BMJ Books, BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR 2001
4. **CISTOV, L., CISTOV, M., KUZIN, M.**, et.al. Afecțiuni chirurgicale Moscova 1986 pag 439-445, 448-465. (523)
5. **DUMITRAȘCU, D., ACALOVȘCHII, M., GRIGORESCU, M.** Litiaza biliară București 1989, pag. 45-61;149-153;170-187; (253)
6. **DUCA, S.** Colecistectomie laparoscopică: riscuri și limite, Chirurgia-Buc., 1995,4 ;pag.39-54
7. **DUCA, S.** Probleme medico-chirurgicale de patologie biliară Cluj 1992
8. **DUCA, S.** Chirurgia laparoscopică a căilor biliare, Cluj 1994, pag 14-30.
9. **FLOREA, V.** Hepatologie practică Constanța 1996; pag.1-27;191-233;
10. **HOTINEANU, V.** Chirurgie curs selectiv Chișinău 2002. 321-332;370-391;
11. **JUVARA, I., SETLACEC D., RĂDULESCU, D.,**

- GAVRILESCU S.** Chirurgia căilor biliare extrahepatice București 1989. pag.88-108;169-173;
- 12. KING V.L., STEPHEN J., SZILVASSY AND ALAN DAUGHERTY** Interleukin-4 deficiency promotes gallstone formation Gill Heart Institute, Division of Cardiovascular Medicine; and Blood and Marrow Transplant Program, Division of Hematology/Oncology, University of Kentucky, Lexington, KY 40536 Journal of Lipid Research Volume 43, 2002
- 13. КРИГЕР АГ., ШУРКАЛИН БК., ГОРСКИЙ ВА., ФАЛЛЕР АП., ОВАНЕСЯН Э.Р., ГЕРЦОГ А.А.** Дополнительные возможности гемостаза при лапароскопической холецистэктомии Третий Конгресс Ассоциации Хирургов ТРЕТИЙ КОНГРЕСС АССОЦИАЦИИ ХИРУРГОВ имени Н.И. Пирогова Москва 2000 pag.23
- 14. ACALOVSCI M.** Litiiza biliară asociată cirozei hepatice Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu- Hatieganu", Cluj-Napoca 2005
- 15. PENU AA.** Treatise on clinical echography Chișinău 2005 pag.23-256
- 16.** National Institutes of Health consensus development conference statement on gallstones and laparoscopic cholecystectomy Am J Surg 1993;165:390-8.
- 17. ПЛЕЧЕВ, ВВ., ЛЕПЛЯНИН, ГВ., КОРНИЛОВ, ПГ.** Сульфакрилат. - Уфа 1992 Институт катализа им. Г.К. Борескова СОРА Hhttp://www.catalysis.nsk.su
- 18. PERFILEV, VV., SIVOKON, NI., KOVALEVA, LS.** Ultrasound diagnosis of acute cholecystitis Khirurgiia (Mosk). 1998;(5):21-5. Russian. PMID: 9642954 PubMed - indexed for MEDLINE
- 19. PLUMMER JM., DUNCAN ND., DIG MITCHELL, MCDONALD AH, REID M., ARTHUR M:** Laparoscopic Cholecystectomy for Chronic Cholecystitis in Jamaican Patients with Sickle Cell Disease: Preliminary Experience West Indian Med J 2006; 55 (1): 22
- 20. ПРЯХИН АН., РЕВЕЛЬ-МУРОЗ ЖА., САЗАНОВ ВВ.** Методы обработки ложа желчного пузыря после малоинвазивных холецистэктомий г Челябинск 2002 pag-1-32
- 21. ROBERT SERVICE** The liver and biliary system 2000 pag.1-9;18-22;
- 22. SABA SOHAIL, RIFFAT SHAHEEN AND ZAHOO AHMED KHATR** Calculous cholecystitis and hepatic cirrhosis as sonographic co-confouders for gallbladeer evalution JCPSP 2006, Vol. 16 (11): 693-695
- 23. SPÎNU A** Chirurgie Chișinău 2000;pag.449-514;
- 24. ШАЛИМОВ АС.** Хирургия печени и жечевыводящих путей Киев 1993 pag.195-203;236-320;
- 25. УСПЕНСКИЙ, ЮП. МЕХТИЕВ** Клиническое значение нарушений реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией общий подход к фармакотерапии Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия Сучасна гастроентерология, № 6 (20), 2004 р.
- 26. ШЕРЛОК Ш., ДЖ. ДУЛИ** Заболевание печени и желчных путей Москва 2002 pag.250-264;424-440;671-706;
- 27. ЧЕМИНАВА Р.** Клинико-экономическая оценка современных медицинских технологий в диагностике и лечении больных с острой абдоминальной хирургической патологией Санкт-Петербург 2006
- 28. ȚÎBÎRNĂ C., ANGHELICI GH., MORARU V. et.al.** Metoda de colecistectomie celioscopică la pacienții cu ciroza hepatică MD 3093 G2 BOPI N7/2006.07.31
- 29. FRIEL CM., STACK J., FORSE A., BABINEAU TJ.** Laparoscopic cholecystectomy in patients with hepatic cirrhosis: a five-year experience. Gastrointest Surg. 1999 May-Jun;3(3):
- 30. SHRESTHA R., TROUILLOT TE., EVERSON GT.** Endoscopic stenting of the gallbladder for symptomatic gallbladder disease in patients with end-stage liver disease awaiting orthotopic liver transplantation. Liver Transpl Surg. 1999 Jul;5(4):275-81.