

РОМАЩЕНКО П. Н., МАЙСТРЕНКО Н. А.,
СИЛИН Н. Л., ХРЫКОВ Г. Н.,
СТРУКОВ Е. Ю., ЯРОШЕНКО Д. М.

Внутрибрюшной микродиализ — методика ранней диагностики послеоперационной висцеральной ишемии

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург
e-mail: ghrykov@pochta.ru

Реферат

Представлена методика внутрибрюшного микродиализа, основанная на определении основных маркеров тканевой ишемии (глюкоза, лактат, пируват, глутамат, глицерол) в межклеточной жидкости в области сформированных анастомозов желудочно-кишечного тракта, забираемой через катетер, устанавливаемый во время оперативного вмешательства. Оценка концентрации биохимических веществ в зоне операции позволяет осуществлять доклиническую диагностику риска развития несостоятельности сформированного анастомоза и провести упреждающую терапию тканевой ишемии. Представлен первый опыт применения внутрибрюшного микродиализа для диагностики висцеральной ишемии тканей в зоне билиодигестивного и панкреатикодигестивного анастомозов.

Ключевые слова: внутрибрюшной микродиализ, послеоперационная висцеральная ишемия, маркеры ишемии, лактат, пируват, глюкоза, несостоятельность анастомоза.

Romashchenko P. N., Maystrenko N. A., Silin N. L.,
Khrykov G. N., Strukov E. U., Yaroshenko D. M.

Intraperitoneal microdialysis as a method for early detection of postoperative visceral ischemia

Medical Military academy by the name of S. M. Kirov, Saint Petersburg
e-mail: ghrykov@pochta.ru

Abstract

This study presents a method of intraperitoneal microdialysis based on detection of major markers of ischemic tissue (glucose, lactate, pyruvate, glutamate, glycerol) in the extra-cellular fluid obtained intrasurgically through the intra-abdominal catheter, at the region of gastro-intestinal anastomoses. Evaluation of the biochemical substances concentration at the surgery area allows preclinical detection of possible anastomotic leakage and it also allows to determine a prevention therapy for tissue ischemia. Particularly, this work is focused on the authors' first-time experience when using intraperitoneal microdialysis for the detection of visceral ischemia in the area of biliodigestive and pancreatodigestive anastomoses.

Keywords: intraperitoneal dialysis, postoperative visceral ischemia, ischemic markers, lactate, pyruvate, glucose, anastomotic leakage.

Введение

Несмотря на постоянное усовершенствование методов формирования швов, разработку и широкое внедрение сшивающих аппаратов, несостоятельность анастомозов остается одним из основных осложнений хирургической гастроэнтерологии [1, 2, 22]. Частота несостоятельности анастомозов при различных операциях на органах брюшной полости колеблется от 2,8 до 25 %, а 30-дневная летальность составляет 2–6 % [4, 5, 6, 9, 19]. Развитие такого осложнения увеличивает затраты на лечение больного, что в современных условиях экономического развития недопустимо [17].

Исследователи выделяют множество факторов, в той или иной степени влияющих на вероятность развития несостоятельности абдоминальных анастомозов (тонкокишечных, толстокишечных, билиодигестивных): вид оперативного вмешательства (лапароскопическое или открытое), степень подготовки толстой кишки, применение ручного или аппаратного шва, время операции, степень интраоперационной кровопотери, тип накладываемого анастомоза, вид шовного материала, индекс массы тела, время операции, уровень общего белка, тяжесть сопутствующей патологии и др. [1, 7, 15, 21, 25].

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Начиная с 60-х гг. прошлого века и по настоящее время идет поиск биомаркеров, позволяющих заподозрить ишемию тканей на доклиническом этапе [14]. Наряду с другими, был описан внутрибрюшной микродиализ (ВМД) как один из видов тканевого микродиализа и вариант ранней диагностики висцеральной ишемии.

Тканевой микродиализ (ТМД) — это инвазивный метод определения концентрации веществ в межклеточной жидкости *in vivo*. L. Bito et al. (1966) одними из первых использовали свойства полупроницаемой мембраны для прижизненного измерения тканевых биохимических параметров у собак путем субдуральной имплантации мембранных полостей, наполненных изотоническим раствором [8]. J. M. Delgado et al. (1972) предложили применение стеклянных катетеров для взятия проб внеклеточной жидкости, получивших название диалитрода и послуживших прототипом современного ВМД [10]. Позднее U. Ugenstedt и C. Rysock (1974) опубликовали похожую методику, которая получила дальнейшее развитие и привела к созданию тканевого ВМД в его современном виде [23]. P. Lonnroth et al. (1987) впервые имплантировали катетер в подкожную жировую клетчатку добровольцев и показали возможность определения внеклеточной концентрации глюкозы [16]. Появление доступных промышленных катетеров и портативных анализаторов привело к дальнейшему расцвету клинического и лабораторного МД. В начале 1990-х гг. появились первые сообщения о применении микродиализа в нейрохирургии, в частности, во время интенсивной терапии оперированных нейрохирургических больных для мониторинга биохимических параметров ткани головного мозга. В последующем клинические области применения МД продолжали расширяться, и метод начал занимать все более устойчивые позиции

в практической медицине, в основном в связи с уникальными возможностями для непрерывного определения концентрации биохимических показателей непосредственно в ткани органов. Однако следует отметить, что, по литературным данным применение МД наиболее полно исследовано для диагностики ишемии тканей мозга, кожных лоскутов, жировой ткани, мышц. Материалы по использованию метода интраабдоминального микродиализа в диагностике различных патологических состояний органов и тканей мало представлены в иностранной литературе и практически отсутствуют в отечественной [11, 12, 13, 20]. Актуальность проблемы несостоятельности анастомозов в хирургической гастроэнтерологии и необходимость внедрения в практику современных высокотехнологичных и информативных методов оценки висцеральной ишемии при операциях на органах брюшной полости обусловила наш интерес к изучению внутрибрюшного микродиализа.

Цель исследования

Апробировать методику внутрибрюшного микродиализа в ранней диагностике послеоперационной висцеральной ишемии зоны анастомоза.

Материал и методы исследования

Внутрибрюшной (интраабдоминальный) микродиализ — инвазивная методика определения концентрации биохимических веществ в межклеточной жидкости. В основе метода МД лежит пассивная диффузия веществ по градиенту концентрации через полупроницаемую мембрану. Катетер для микродиализа — двухполостная концентрическая полиуретановая трубочка с наружным диаметром 1 мм, конечный отдел которой представлен полупроницаемой мембраной (стандартной длиной 10 мм) (рис. 1). Катетер помещается непосредственно к тканям мониторируемого органа, в наших наблюдениях к анастомозу. Перфузионный раствор изотоничной внеклеточной жидкости поступает по внутренней части катетера с очень низкой скоростью (0,1–5,0 мкл/мин) при помощи инфузионного микронасоса (помпы). Для перфузии может применяться раствор Рингера, хотя предпочтительно использование специализированного перфузионного раствора («СМА Microdialysis», Sweden), который по своему ионному составу наиболее близок тканевой жидкости [20]. Общепринятая стандартная скорость перфузии — 0,3 мкл/мин. При достижении жидкостью мембранного участка катетера происходит пассивный транспорт веществ из межклеточной жидкости в полость катетера по градиенту концентрации. Проницаемость мембраны для большинства веществ определяется размером ее пор (membrane cut-off size). Типовые катетеры, применяющиеся в клинической практике в настоящее время, имеют поры размером 20 кДа (катетер СМА 70, для определения небольших молекул, ионов, аминокислот) и 100 кДа (катетер СМА 71, позволяет делать дополнительную оценку небольших белков и цитокинов). С прежней скоростью раствор, содержащий извлеченные вещества, оттекает по наружной части катетера и накапливается

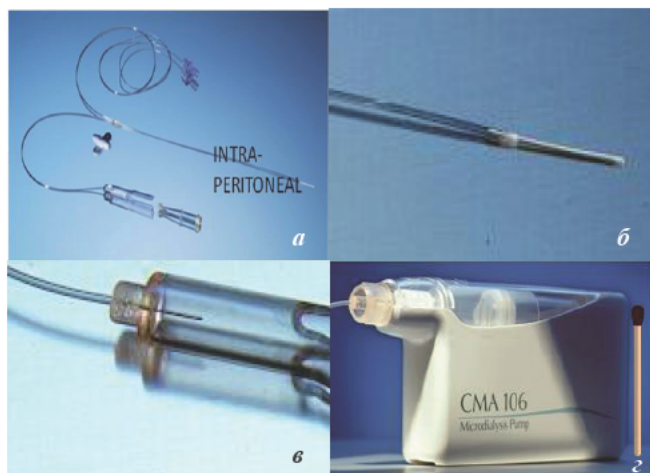


Рис. 1. Набор для внутрибрюшного микродиализа (а — двухканальный катетер СМА 70/Microdialysis, Sweden, устанавливающийся к анастомозу; б — дистальный отдел катетера с полупроницаемой мембраной на кончике катетера; в — держатель ампул, оснащенный иглой, которая проникает через резиновую мембрану микроампулы; г — микронасос СМА 106 (помпа), перфузирующий жидкость через катетер, на конце которого через полупроницаемую мембрану происходит диффузия межклеточной жидкости по градиенту концентрации)

в микроампуле объемом 200 микролитров. Непрерывное обновление раствора в области мембраны поддерживает трансмембранный градиент концентрации. Таким образом, катетер, находящийся во внеклеточной жидкости органа, имитирует функцию кровеносного сосуда (капилляра). По мере накопления достаточного количества диализата (каждые 20–60 мин) микроампула заменяется следующей, а полученный раствор используется для анализа концентрации интересующих метаболитов.

Экспресс-анализ основных клинических маркеров (глюкоза, лактат, пируват, глутамат, глицерол) производится энзиматическим колориметрическим методом при помощи портативного анализатора у постели больного (рис. 2).

Этот анализ отражает биохимический профиль тканевой жидкости во время сбора диализата и поэтому всегда ретроспективен. Следует также принимать во внимание время транзита диализата от мембраны до микроампулы, которое при стандартной скорости перфузии (0,3 мкл/мин) составляет 17 мин. Это время необходимо учитывать при проведении клинических исследований, например, для более точного соответствия времени экспериментального вмешательства и изменений в тканевой биохимии. При рутинном клиническом мониторинговании обычный интервал измерений составляет 60 мин, и учет времени транзита имеет меньшее значение. Лабораторное измерение концентрации практически любого вещества, молекулярный вес которого не препятствует его транспорту через поры мембраны, возможно при наличии необходимых аналитических методов (жидкостная хроматография, масс-спектрометрия и т. п.). Диализат может подвергаться заморозке и сохраняться длительное время при температуре -80°C для отсроченного анализа.

Применение микродиализа в клинической медицине основано на возможности своевременной диагностики биохимических изменений, отражающих неблагоприятное состояние ткани мониторируемого органа, в частности, развитие тканевой ишемии и нарушение целостности клеточных мембран. Характер таких изменений достаточно универсален во всех органах и системах. Наиболее часто употребляемыми биохимическими маркерами являются глюкоза, лактат, пируват, глицерол и глутамат.

Концентрация и соотношение глюкозы и ее метаболитов отражают состояние аэробного энергетического метаболизма. В норме при аэробном гликолизе происходит расщепление глюкозы до пирувата, который поступает в митохондрии и служит субстратом для окислительного фосфорилирования и продукции АТФ. Этот процесс требует адекватной оксигенации тканей и нормального функционирования митохондрий. При нарушении доставки кислорода или функций митохондрий метаболизм глюкозы переключается на анаэробный путь с преимущественным синтезом лактата из пирувата, который более не может быть использован в цикле Кребса. Анаэробный гликолиз значительно менее эффективен с точки зрения продукции АТФ и может приводить к избыточному накоплению лактата и развитию ацидоза.



Рис. 2. Портативный анализатор (CMA ISCUS, Sweden), позволяющий проводить одновременный анализ 5 маркеров ишемии (лактат, пируват, глюкоза, глицерол, глутамат) у 1 пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии

Проявлениями развивающейся ишемии с точки зрения микродиализа являются снижение концентрации глюкозы, постепенное снижение концентрации пирувата и повышение концентрации лактата. Исследования интрацеребрального микродиализа показали, что низкие уровни глюкозы могут наблюдаться и при отсутствии ишемии, например, при повышении метаболизма глюкозы и гипергликолизе [24].

Изменения концентрации лактата и пирувата должны рассматриваться в контексте изменений концентрации глюкозы и других параметров, так как они могут быть лишь проявлением уровня метаболизма или доставки субстрата, а не свидетельствовать о преобладании анаэробного гликолиза. Кроме того, в связи с тем, что очень многие факторы оказывают влияние на извлекаемое количество вещества и не всегда могут быть приняты в расчет, концентрации метаболитов в диализате могут значительно отличаться от истинной тканевой концентрации. Использование коэффициентов, а не абсолютных концентраций снижает вероятность неправильной интерпретации. Одним из наиболее распространенных коэффициентов является соотношение между концентрациями лактата и пирувата. При недостаточности окислительного фосфорилирования наблюдается повышение данного соотношения за счет увеличения концентрации лактата и/или снижения концентрации пирувата. Как было показано во многих исследованиях, соотношение «лактат/пируват» является чувствительным маркером ишемии [11, 12, 13, 17, 20].

При интерпретации данных микродиализа, основное значение придавали совокупности изменений биохимических параметров, а не отдельным значениям.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентам интраоперационно по разработанной методике с использованием лапароскопического троакара диаметром 5 мм устанавливался микродиализный катетер к панкреатоеюнальному (больной Д.) и холедохоеюнальному (больная С.) анастомозам.

В течение 5 суток послеоперационного периода каждые 3 часа проводился постоянный мониторинг концентраций 5 маркеров тканевой ишемии (лактата, пирувата, глюкозы, глутамата и глицерола) и соотношения лактата к пирувату на основе анализа микродиализата с использованием оборудования фирмы «СМА» (Sweden). Полученные данные обрабатывали с применением оригинального программного обеспечения и сравнивались с имеющимися нормальными величинами концентраций. По истечении 5 суток микродиализный катетер удалялся в асептических условиях как обычный дренаж.

Больному Д., 46 лет, выполнена продольная панкреатоеюностомия по поводу хронического калькулезного панкреатита, сопровождавшегося интенсивными опоясывающими болями в верхних отделах живота, не купирующимися на фоне постоянного приема анальгетиков.

Больной С., 71 года, выполнена холецистэктомия, гепатикоеюностомия по Ру в связи со стриктурой терминального отдела холедоха, обусловленной желчнокаменной болезнью, хроническим калькулезным холециститом, холедохолитиазом, острым холангитом.

Оба пациента имели выраженную сопутствующую патологию в виде ИБС, атеросклеротического кардиосклероза, стенокардии напряжения, гиперто-

нической болезни, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза коронарных и церебральных сосудов. Операционно-анестезиологический риск по классификации ASA после предоперационной подготовки составил III балла. Риск развития осложнений у этих больных в послеоперационном периоде в виде несостоятельности анастомоза предполагался крайне высоким.

Совокупные изменения биохимических маркеров больного Д. показаны на рис. 3. Концентрации показателей маркеров ишемии в течение ближайшего послеоперационного периода оставались в пределах нормальных величин вплоть до 3-х суток, когда были зафиксированы максимальные снижение глюкозы и повышение концентрации лактата, пирувата и их соотношения (рис. 4, 5, 6).

Биохимические изменения сопровождалось клиническими признаками неблагополучия: тахикардия до 100–105 уд. в мин, тахипноэ до 18–22 дыханий в мин, понижение АД до 90/60 мм рт. ст., повышение температуры тела до 37,5–37,8 °С.

Совокупность биохимических и клинических данных расценена как проявление развития ишемии тканей в зоне анастомоза. Усиление проводившейся интенсивной терапии с применением увеличенных дозировок антиоксидантов (цитофлавин по 10 мл 2 раза в сутки, мексидол 300 мг/сутки), оксигенотерапии (инсуффляция увлажненного кислорода через лицевую маску) привело к нормализации маркеров тканевой ишемии (повышение глюкозы, снижение лактата и пирувата) и дальнейшему нормальному течению послеоперационного периода.

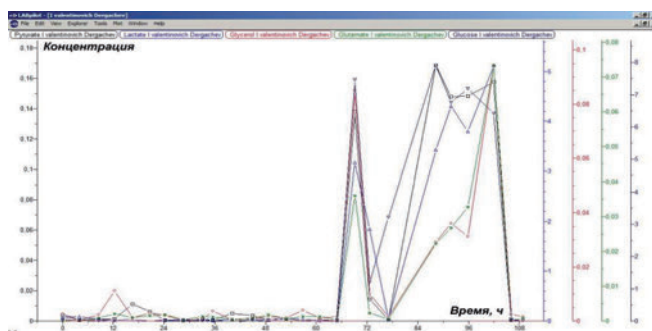


Рис. 3. Общий график изменений биохимических маркеров пациента Д. в течение 5-ти суток

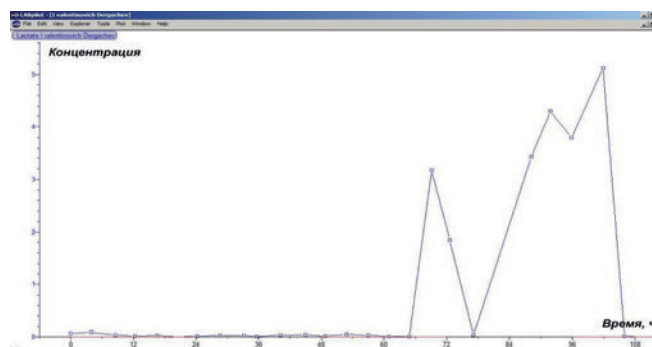


Рис. 4. График изменения концентрации лактата пациента Д. (максимальное снижение к концу 3-х суток)

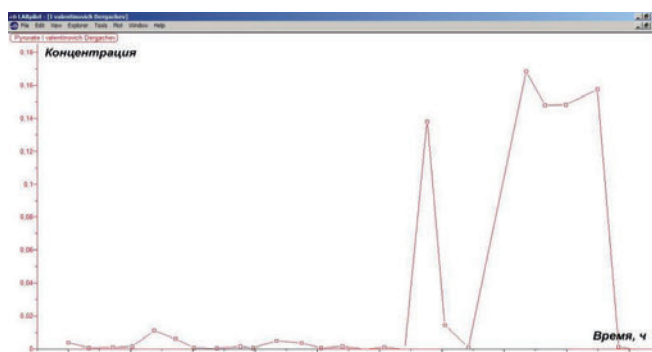


Рис. 5. График изменения концентрации пирувата пациента Д. (максимальное снижение на 3-и сутки послеоперационного периода)

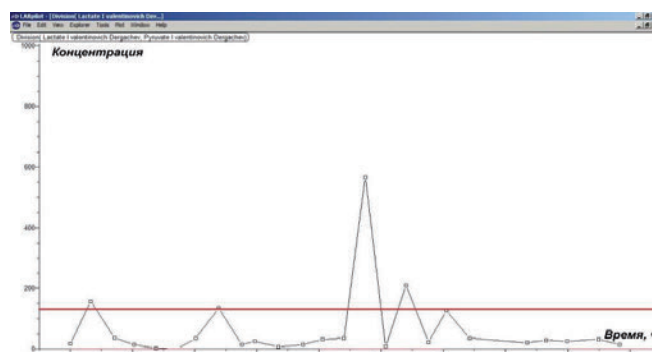


Рис. 6. График отношения лактата к пирувату больного Д. (максимальное повышение соотношения на 3-и сутки после операции, горизонтальная линия — максимум нормы)

При оценке концентраций маркеров ишемии больной С. отмечались сходные изменения, выражавшиеся в снижении концентрации глюкозы, лактата и пирувата в диализате, наряду с которыми отмечалось резкое повышение соотношения лактата к пирувату на 3-и сутки после операции.

Все изменения биохимических маркеров сопровождалось общеклиническими симптомами: дискомфорт в области послеоперационной раны, субфебрилитет (37,0–37,9 °C), тахикардия до 100–110 уд./мин, тахипноэ до 18–20 дыхательных движений в 1 мин. В инфузионную терапию были добавлены антиоксидантные препараты (цитофлавин, мексидол), на фоне применения которых произошла нормализация показателей глюкозы, лактата, пирувата. Соотношение лактата к пирувату уже к концу 4-х суток после оперативного вмешательства нормализовалось. Дальнейший послеоперационный период протекал благополучно (рис. 7, 8, 9, 10).

Согласно исследованиям церебрального микродиализа, приведенным в литературных источниках, показателями ишемии ткани мозга являются снижение показателей глюкозы, пирувата на фоне повышения лактата, глутамата и глицерола [8, 23, 24].

Проведенный анализ показателей биохимических маркеров в динамике двух приведенных больных позволил предположить, что при интерпретации данных внутрибрюшного микродиализа наибольшее значение имеет оценка совокупности показателей, а не каждого маркера в отдельности. Так, снижение концентрации глюкозы сопровождалось снижением уровня пирувата и лактата, что противоречит литературным данным исследований, полученным при

изучении интрацеребрального микродиализа [8, 23, 24].

В нашей работе не выявлено значимых изменений концентрации глутамата и глицерола. Однако при оценке соотношения концентраций лактата к пирувату зафиксировано резкое его повышение, что в свою очередь, является чувствительным маркером ишемии. Комплексное исследование полученных показателей в совокупности с клинической картиной течения послеоперационного периода подтвердило предположение о неблагополучии, а предпринятые меры привели не только к нормализации общесоматических показателей, но и исследуемых маркеров, а также позволили избежать развития несостоятельности анастомозов.

Очевидно, что имеющиеся в раннем послеоперационном периоде клинические симптомы без использования данного метода могли быть истолкованы как проявления процессов, обусловленных тяжестью перенесенного оперативного вмешательства и имеющейся сопутствующей патологии. Клинически несостоятельность анастомозов была бы диагностирована позднее при появлении признаков неблагополучия в брюшной полости.

Таким образом, применение внутрибрюшного микродиализа представляется весьма перспективной методикой ранней диагностики послеоперационной висцеральной ишемии при операциях на органах брюшной полости и требует дальнейшего изучения.

Достоинствами метода являются возможность раннего выявления нарушений гомеостаза в режиме «on-line», получение высокоинформативных



Рис. 7. Общий график изменений маркеров ишемии у пациентки С. в течение 5-ти суток

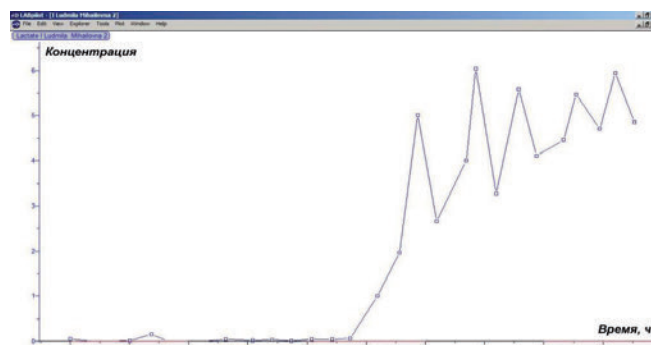


Рис. 8. График изменения концентрации лактата больной С. (максимальное снижение к середине 3-х суток)

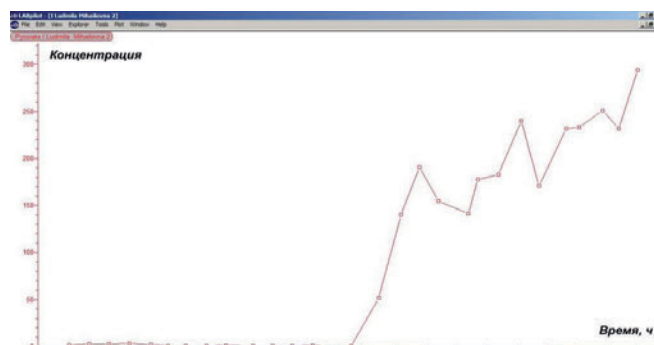


Рис. 9. График изменения концентрации пирувата пациентки С. (максимальное снижение на 3-и сутки послеоперационного периода)

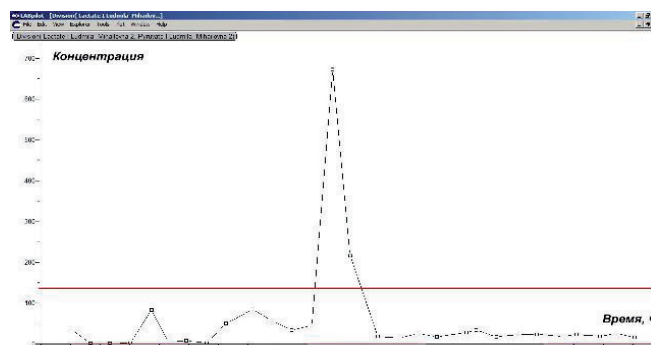


Рис. 10. График соотношения лактата к пирувату больной С. (максимальное повышение соотношения на 3-и сутки после операции, горизонтальная линия – максимум нормы)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

показателей для прижизненной оценки тканевого гомеостаза, недостижимых при применении других методов. Полученные предварительные результаты ВМД свидетельствуют, что в раннем послеоперационном периоде пик повышения маркеров ишемии

в зоне операции приходится на 3-и сутки и создает необходимость усиления антиоксидантной защиты и оксигенотерапии с целью профилактики развития несостоятельности анастомоза.

Литература

1. Кечеруков, А. И. Проблема хирургического шва толстой кишки / А. И. Кечеруков [и др.] // *Хирургия*. — 2003. — № 9. — С. 68–74.
2. Милуков, В. Е. Морфофункциональные особенности заживления кишечной раны при формировании различных энтеро-энтероанастомозов / В. Е. Милуков, М. Р. Сапин, Н. А. Ефименко // *Хирургия*. — 2004. — № 1. — С. 38–42.
3. Ревин, В. М. Показания к формированию межкишечного анастомоза при перитоните с учетом состояния регионарного кровообращения / В. М. Ревин [и др.] // *Клин. хир.* — 1991. — № 4. — С. 18–19.
4. Сигал, М. З. Ангиологический анализ межкишечных анастомозов / М. З. Сигал, М. Р. Рамазанов // *Казанский мед. журн.* — 1986. — Т. 67. — № 2. — С. 101–104.
5. Сигал, М. З. Системная гемодинамика и несостоятельность швов межкишечных анастомозов / М. З. Сигал, М. Р. Рамазанов // *Клин. хир.* — 1988. — № 2. — С. 8–10.
6. Шотт, А. В. Изменение качества кишечных швов при перитоните / А. В. Шотт, С. А. Алексеев, А. А. Запорожец // *Здравоохр. Беларуси*. — 1995. — № 5. — С. 17–19.
7. Alves, A. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients / A. Alves [et al] // *World J. Surg.* — 2002. — Vol. 26. — № 4. — P. 499–502.
8. Bito, L. The concentrations of free amino acids and other electrolytes in cerebrospinal fluid, in vivo dialysate of brain, and blood plasma of the dog / L. Bito [et al] // *J. Neurochem.* — 1966. — Vol. 13. — № 11. — P. 1057–1067.
9. Chambers, W. M. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery / W. M. Chambers, N. J. Mortensen // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18. — № 5. — P. 865–880.
10. Delgado, J. M. Dialytride for long term intracerebral perfusion in awake monkeys / J. M. Delgado [et al] // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1972. — Vol. 198. — № 1. — P. 9–21.
11. Jansson, K. Normal values and differences between intraperitoneal and subcutaneous microdialysis in patients after non-complicated gastrointestinal surgery / K. Jansson [et al] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2005. — Vol. 65. — № 4. — P. 273–281.
12. Jansson, M. Intraperitoneal microdialysis: Postoperative monitoring of splanchnic ischemia by measurements of the lactate pyruvate ratio / M. Jansson, I. Strand, K. Jansson // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — № 10. — P. 2695–2697.
13. Klaus, S. Intraperitoneal microdialysis for detection of splanchnic metabolic disorders / S. Klaus [et al] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2002. — Vol. 387. — № 7–8. — P. 276–280.
14. Komen, N. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature / N. Komen [et al] // *Colorectal Dis.* — 2008. — Vol. 10. — № 2. — P. 109–115.
15. Komen, N. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage / N. Komen [et al] // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2009. — Vol. 24. — № 7. — P. 789–795.
16. Lonnroth, P. A microdialysis method allowing characterization of intercellular water space in humans / P. Lonnroth, P. Jansson, U. Smith // *Am. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 253. — № 2. — P. 228–231.
17. Matthiessen, P. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum / P. Matthiessen [et al] // *Colorectal Dis.* — 2004. — Vol. 6. — № 6. — P. 462–469.
18. Matthiessen, P. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial / P. Matthiessen [et al] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246. — № 2. — P. 207–214.
19. Poon, R. T. Prevention of pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy / R. T. Poon [et al] // *Am. J. Surg.* — 2002. — Vol. 183. — № 1. — P. 42–52.
20. Riese J. Microdialysis: a new technique to monitor perioperative human peritoneal mediator production / J. Riese [et al] // *Surg. Infect. (Larchmt)*. — 2003. — Vol. 4. — № 1. — P. 11–15.
21. Taflampas, P. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: facts, obscurity, and fiction / P. Taflampas, M. Christodoulakis, D. Tsiftsis // *Surg. Today*. — 2009. — Vol. 39. — № 3. — P. 183–188.
22. Testini M. The dehiscence of colorectal anastomoses: the risk factors / M. Testini [et al] // *Ann. Ital. Chir.* — 2000. — Vol. 71. — № 4. — P. 433–440.
23. Ungerstedt, U. Functional correlates of dopamine neurotransmission / U. Ungerstedt, C. Pycock // *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* — 1974. — Vol. 30. — № 1–3. — P. 44–55.
24. Vespa, P. Persistently low extracellular glucose correlates with poor outcome 6 months after human traumatic brain injury despite a lack of increased lactate: a microdialysis study / P. Vespa [et al] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2003. — Vol. 23. — № 7. — P. 865–877.
25. Yeh, C. Y. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: a prospective study of 978 patients / C. Y. Yeh [et al] // *Ann. Surg.* — 2005. — Vol. 241. — № 1. — P. 9–13.