

Цитокиновый баланс при коронарном шунтировании с использованием и без использования искусственного кровообращения

Юсупов Ж.Т., Матлубов М.М., Низамов Х.Ш.

**Самаркандский государственный медицинский университет, г.Самарканд,
Узбекистан**

Аннотация: Было проведено исследование цитокинового ответа организма во время аортокоронарного шунтирования (АКШ) с использованием и без использования искусственного кровообращения (off-pump), а также его влияние на исход пациента в раннем послеоперационном периоде. Методы: Исследовано 18 пациентов, 9 из которых проходили хирургическое вмешательство без использования искусственного кровообращения (ИК) (группа 1), и 9 пациентов с использованием искусственного кровообращения (группа 2). Демографические и предоперационные характеристики были сопоставимы в обеих группах. Уровни цитокинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-4) измерялись перед разрезом кожи (T0), перед реваскуляризацией (T1), после реваскуляризации (T2), через 2 часа (T3) и через 24 часа (T4) после закрытия кожи. Также измерялись уровни миокардиальных ферментов на утро первого послеоперационного дня. Результаты: Сывороточные уровни IL-8 увеличились в группе 2 на T3 и T4 больше, чем на T0 ($p < 0,05$). Уровень IL-6 увеличился в обеих группах с более высокими значениями в группе 2 по сравнению с группой 1 на T3 (331 против 189 пг/мл; $p < 0,05$). IL-10 был выше в группе 2 по сравнению с группой 1 на T2 (115 ± 119 против 13 ± 4 пг/мл; $p < 0,001$) и на T3 (212 ± 171 против 31 ± 29 пг/мл; $p < 0,05$). Производство IL-4 не увеличивалось в обеих группах. Продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии была меньше в группе 1 по сравнению с группой 2 (52 ± 33 против 26 ± 11 ч; $p < 0,05$), также как и продолжительность пребывания в больнице ($7,1 \pm 0,4$ против $5,3 \pm 0,5$ дня; $p < 0,001$). Заключение: Операция без использования искусственного кровообращения вызывает более низкий цитокиновый ответ по сравнению с использованием искусственного кровообращения. Это минимизирует повреждение миокарда и сокращает пребывание в отделении интенсивной терапии и в больнице.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, искусственное кровообращение, цитокиновый ответ, отделение интенсивной терапии

Введение

Использование хирургического вмешательства по шунтированию коронарных артерий на работающем сердце или операции без искусственного кровообращения (ОРСАВ) стало более популярным и широко используемым. Одной из основных причин современного интереса к ОРСАВ является стремление минимизировать воспалительный ответ и избежать негативных системных эффектов экстракорпорального кровообращения. Тем не менее, несмотря на теоретические преимущества, было отмечено, что ОР-САВ также вызывает выраженный системный воспалительный ответ [1,2], даже в такой же степени, как и операция шунтирования коронарных артерий (АКШ) с использованием искусственного кровообращения [3–5].

Исследования, касающиеся различий в воспалительных и цитокиновых ответах при операции АКШ с использованием и без искусственного кровообращения, также противоречивы. В двух опубликованных исследованиях было обнаружено, что уровни IL-6 сравнимы в обеих группах [6,7], в то время как Struber et al. сообщали о более низких уровнях IL-6 в группе без искусственного кровообращения [8]. Большинство предыдущих исследований были направлены в основном на противовоспалительные цитокины. На наш взгляд, нет исследования, которое бы сообщало о воспалительных и противовоспалительных ответах у двух групп пациентов, проходящих операцию множественного шунтирования с использованием и без ИК. Мы разработали перспективное рандомизированное исследование для изучения уровней плазменных воспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, а также противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-4, АКШ с использованием и без ИК, а также влияние на ранний послеоперационный исход пациента и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и в больнице.

Материалы и методы

В данном исследовании было случайным образом отобрано 18 пациентов,

проходящих неотложное шунтирование коронарных артерий в кардиохирургическом отделении Самаркандского филиала республиканского специализированного научно-практического медицинского центра кардиологии. Критериями исключения были тяжелое нарушение функции левого желудочка (выведение фракции $<40\%$), заболевания легких, тяжелые системные заболевания, нарушение функции почек или печени, инсулин-зависимый диабет, недавний инфаркт миокарда (<6 недель), инфекционное заболевание перед операцией или прием кортикостероидов или другого иммуносупрессивного лечения. Утром перед операцией пациенты были случайным образом распределены в группу 1 или группу 2; группа 1 (9 пациентов) для АКШ без использования искусственного кровообращения, и группа 2 (9 пациентов) для традиционной АКШ с искусственным кровообращением. Кардиологические препараты, включая бета-адреноблокаторы, препараты кальциевых каналов и нитраты, продолжались до утра операции. Всем пациентам проводилась премедикация морфином $0,1$ мг/кг в/м, атропин 10 мкг/кг внутримышечно за 1 час до операции. Наркоз начинался с фентанила в дозе 5 мкг/кг и мидазолама в дозе $0,15$ мг/кг, пропофол $1,5-2,5$ мг/кг. поддерживался фентанилом в дозе $1,0$ мкг/кг/ч и мидазоламом в дозе $0,12$ мг/кг/ч. В обеих группах трахеальная интубация проводилась с помощью пипекурония бромида в дозе $0,1$ мг/кг. Перед разрезом кожи внесен болюс фентанила в дозе $0,5$ мкг/кг. Острое нормоволемическое гемодилютирование не допускалось, и кортикостероиды не применялись до, во время или после операции. Пациенты вентилировались смесью кислорода/воздуха (вдыхаемая доля кислорода = $0,6$) с приливным объемом $5-7,5$ мл/кг с целью достижения нормокапнии. После завершения операции пациентов переводили в отделение интенсивной терапии.

Техника операции без использования искусственного кровообращения (группа 1)

Выполнялся стандартный медиальный стернотомия. Устанавливался ретрактор (CTS/Guidant Cupertino California), и края сердечной оболочки поднимались. Три-четыре глубоких шва на левой стороне сердечной оболочки располагались сзади френического нерва для поворота и смещения сердца вперед и вправо. При

необходимости для поддержания гемодинамического статуса пациента его наклоняли вправо и помещали в позу Тренделенбурга. Тяга за правые краевые швы сердечной оболочки регулировалась в соответствии с хирургическими потребностями. Температура пациента поддерживалась выше 36 °C с использованием подогревающего матраса и подогрева внутривенного введения жидкости. Использовалась платформа/стабилизатор доступа Ultima (CTS/Guidant Cupertino California) для представления и стабилизации коронарных артерий. После исследования левой внутренней маммарной артерии (LIMA) от ее происхождения до ниже разветвления пациента гепаринизировали 200 МЕ/кг внутривенно в виде болюса, за которым следовала инфузия 2000 МЕ/ч для поддержания активированного коагулогенного времени (ACT) >300 с (Hemochron 801, International Technidyne Corp; Edison, NJ). Дистальные анастомозы выполнялись первыми. Во всех случаях анастомоз LIMA с диагональными ветвями и/или передней нисходящей артерией (LAD) рутинно выполнялся первым, прежде чем выполнялся анастомоз правой внутренней маммарной артерии (LIMA) или венозного ангиографического анастомоза к правой коронарной артерии (RCA), нижним и задним артериям. Проксимальные анастомозы венозных ангиографических анастомозов выполнялись с использованием бокового зажима при поддержании артериального давления в пределах <100 мм рт. ст. Дистальные анастомозы выполнялись при локальном лигировании коронарного сосуда проленом 5-0, для всех дистальных анастомозов использовался шунт FloCal. После последнего проксимального анастомоза гепарин отменяли протаминсульфатом. Инотропную поддержку допамином и/или норадреналином применяли по мере необходимости.

Техника искусственного кровообращения (группа 2)

Выполнялась стандартная медиальная стернотомия, и края сердечной оболочки поднимались. После исследования LIMA от ее происхождения до ниже разветвления пациента гепаринизировали болюсом 300 МЕ/кг внутривенно для достижения ACT >480 с. Дополнительные дозы гепарина вводились во время процедуры для поддержания ACT >480 с. Искусственное кровообращение начинали с

использованием мембранного оксигенатора Sorin Inspire 8 с полосатыми волокнами. Контур наполняли 1000 мл (500 мл GEK + 300 мл раствора Рингера + 200 мл 15% маннитола). Поток искусственного кровообращения поддерживали на уровне 2,4 л/мин/м², температурный режим нормотермия 35-37°C. Холодный кардиopleгический раствор вводили после пережатия для защиты миокарда (1000 мл в начале в течении 60-70 мин через корень аорты). Дистальные анастомозы венозных шунтов выполнялись первыми, в то время как дистальные анастомозы LIMA с диагональными ветвями и/или LAD выполнялись последними. Проксимальный анастомоз венозного шунта выполнялся при боковом зажиме аорты. После снятия зажима сердце, при необходимости, дефибриллировали. После снятия с искусственного кровообращения и декануляции гепарин отменяли протаминсульфатом в соотношении 1:1. Инотропную поддержку допамином и/или норадреналином использовали при отсутствии необходимости.

Измерение цитокинов

Взятие крови для определения уровней IL-6, IL-8, IL-10, IL-4 проводилось в следующие моменты времени: после введения анестезии и перед разрезом кожи (T0), перед началом реваскуляризации в группе 1 или перед искусственным кровообращением в группе 2 (T1), в конце реваскуляризации в группе 1 или в конце ИК в группе 2 (T2), через 2 часа (T3) и через 24 часа после закрытия кожи (T4). Образцы собирали в трубки с литиевым гепарином (VenoJectO, Terumo, Europe NV, Leuven, Belgium). Образцы немедленно центрифугировали при 1000g, и плазма хранилась при -70 °C до проведения анализов. Использовались ферментно-связанные иммуносорбентные анализы для измерения IL-10, IL-4, (с помощью анализатора Fineware –флуоресцентный FIA Meter Plus модель FS – 113 Китай). Все анализы проводились в соответствии с инструкциями производителя.

Послеоперационное ведение

Все пациенты следовали стандартным протоколам ухода на отделении интенсивной терапии (ОИТ) и послеоперационном отделении до выписки из больницы. При поступлении на ОИТ гемодинамические и вентиляционные критерии



регистировались каждые 15 минут до экстубации и ежечасно до выписки из ОИТ. Пациентов отсоединяли от механической вентиляции сразу, как только они становились гемодинамически стабильными, реагировали на вербальное раздражение, полностью прогревались и когда кровопотери не превышали 100 мл/ч. Послеоперационное обезболивание достигалось с помощью доз кеторолака 30 мг внутривенно в виде болюсов. Записывали время экстубации, потребность в жидкости и переливании крови после операции, потребность в инотропной поддержке, наличие послеоперационных осложнений, длительность пребывания на ОИТ и в больнице. На первом послеоперационном утре измеряли уровни миокардиальных ферментов, включая креатинфосфокиназу (КФК), фракцию миокарда креатинкиназы (КФК-МВ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), аспартатаминотрансферазу (АСТ). Пациентов выписывали из ОИТ на первое утро, если они были гемодинамически стабильны, имели нормальные газы крови при спонтанном дыхании и приемлемые ферменты сердца. Из больницы их выписывали, когда они могли самостоятельно выполнять базовые рутинные задачи.

Статистический анализ

Расчеты выполнялись на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Exel. Группы проверялись на различия с использованием t-критерия Стьюдента для непрерывных переменных и точного теста Фишера для категориальных переменных. Для сравнения уровней цитокинов между двумя группами на каждом временном этапе использовался U-критерий Манна-Уитни. Для множественных сравнений внутри групп использовался анализ дисперсии с коррекцией Бонферрони. Во всех случаях значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

Результаты

Демографические данные и клинические характеристики перед операцией были сопоставимы у обеих групп пациентов (Таблица 1). Внутриоперационное течение было без осложнений, и характеристики внутриоперационного периода были

сопоставимы у обеих групп пациентов (Таблица 2). У всех пациентов была достигнута полная реваскуляризация.

Таблица 1. Демографическая и преоперативная характеристика пациентов

№		1-группа	2-группа
1	Возраст	62±6	63±7
2	Рост (см)	175±11	174±8
3	Вес (кг)	80±12	85±14
4	Пол м/ж	6/3	6/3
5	NYHA ^a class (II/ III/ IV)	2/3/4	2/4/3
6	Курение (Да/Нет)	8/1	7/2
7	Диабет (Да/Нет)	8/1	7/2
8	Гипертензия (Да/нет)	7/2	7/2
9	Кол-во зараженных сосудов	3,2±0,2	2,8±0,7

Ответ цитокинов

Уровни IL-8 (рис. 1) обычно были низкими на всех временных точках измерения в группе 1, в то время как оба цитокина увеличивались на T2 и оставались высокими на T3 в группе 2. Уровни IL-8 были выше в группе 2 на T2 (154±256 против 13±10 пг/мл; $p < 0,05$) и на T3 (719±842 против 27±24 пг/мл; $p < 0,01$). Уровни IL-6 (рис. 1) увеличивались в обеих группах на T2 и достигали пика на T3, но они были выше в группе 2 по сравнению с группой 1 на T3 (773 ±330 против 315 ±189 пг/мл; $p < 0,01$). Производство IL-10 (рис. 2) также было значительно выше в группе 2 по сравнению с группой 1 на T2 (115 ±119 против 13 ±4 пг/мл; $p < 0,01$) и на T3 (212 ±171 против 31 ±29 пг/мл; $p < 0,01$). Производство IL-4 (рис. 2) не увеличивалось на протяжении всего периода измерений в обеих группах.

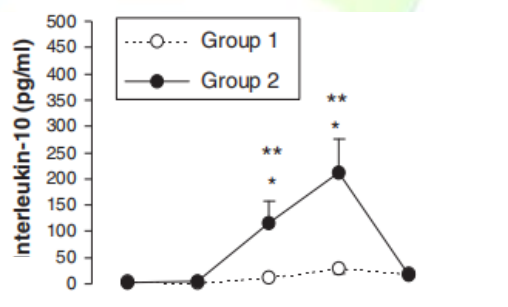
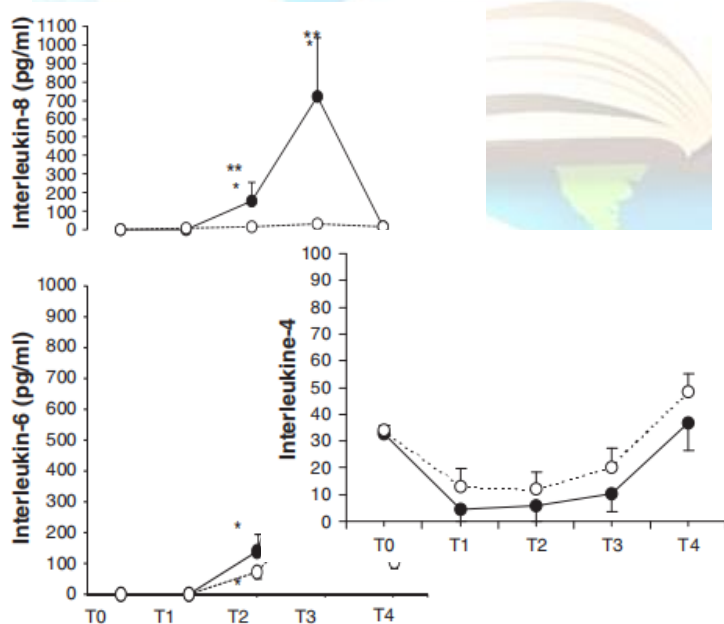
Таблица 2. Интраоперационные характеристики пациентов в группах

№		1-группа Off-pump	2-группа	p
1	Количество кондуита	4,2±0,8	4,3±0,9	0,958
2	Интраоперационное объем переливание крови	2±3	2±3	0,600
3	Интраоперационное переливание жидкости (мл/кг)	52 ± 8	73 ± 13	0,002
4	Время операции (мин)	229 ± 70	190 ± 53	0,216
5	Время ИК (мин)	-	114 ± 19	

6	Время пережатие аорты (мин)	-	74 ± 13	
---	-----------------------------	---	---------	--

Послеоперационные клинические результаты

На ОИТ ни в одной из групп не произошло смертей или серьезных осложнений. Три пациента в группе 2 нуждались в инотропной поддержке, в то время как в группе 1 только 1 пациент ($p > 0,05$). Фибрилляция предсердий была зафиксирована у одного пациента в каждой из групп, также был зафиксирован инфаркт миокарда у одного пациента в каждой из групп. Послеоперационные объемы жидкости и прием крови были сопоставимы в обеих группах. Минимальные и максимальные значения среднего артериального давления, частоты сердечных сокращений, индекса сердечного выброса, содержания гемоглобина и процента гематокрита были сопоставимы в обеих группах. Концентрация кислорода вдыхнутого воздуха, уровень ППВ, среднее вдохновенное давление и время до экстубации трахеи были сопоставимы в обеих группах. На первое послеоперационное утро у группы 2 были выше уровни КФК-МВ (53 ± 53 против 16 ± 13 мкг/л; $p < 0,05$), ЛДГ (281 ± 84 против 176 ± 23 Ед/л; $p < 0,01$), АСТ (70 ± 40 против 38 ± 13 Ед/л; $p < 0,05$). Они также провели больше времени на ОИТ (52 ± 33 против 26 ± 11 ч; $p < 0,05$), а также в больнице ($5 \pm 0,5$ против $7 \pm 0,4$ дней; $p < 0,001$).



Время взятия пробы крови

Рис.2

Данные выражены в виде среднего значения \pm SE. T0 = после введения анестезии и перед разрезом кожи, T1 = перед сердечно-легочным шунтированием или перед началом реваскуляризации в группе 1, T2 = окончание ИК или реваскуляризации в группе 1, T3=2 ч после закрытия кожного покрова, T4 = 24 ч после закрытия кожного покрова. *значение р

Время взятия пробы крови

Рис.1.

Данные выражены в виде среднего значения \pm SE. T0 = после введения анестезии и перед разрезом кожи, T1 = перед сердечно-легочным шунтированием или перед началом реваскуляризации в группе 1, T2 = окончание ИК или реваскуляризации в группе 1, T3=2 ч после закрытия кожного покрова, T4 = 24 ч после закрытия кожного покрова. *значение $p < 0,05$ между двумя случаями в одной и той же группе.

**значение $p < 0,05$ между группами.

4.Обсуждение

Наши данные показывают, что по сравнению с обычным шунтированием коронарных артерий, операция без использования искусственного кровообращения (off-pump) связана с уменьшением цитокинового ответа. Кроме того, степень послеоперационного повреждения миокарда кажется низкой, а пребывание в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и больнице коротким.

Мы заметили, что производство IL-8 оставалось низким в группе off-pump на всех этапах измерений, хотя оно значительно увеличивалось в другой группе после окончания искусственного кровообращения, достигая пика через 2 часа после закрытия кожи. Клинические выгоды этого факта могут быть ожидаемы, поскольку IL-8 известен как один из важных посредников ишемии-реперфузионного повреждения за счет воздействия на активацию нейтрофилов и их присоединение к сосудистому эндотелию [20]. Более того, блокирование ответа IL-8 с использованием антител к IL-8 предотвращает повреждение легких при ишемии-реперфузии у кроликов [21].

Мы выявили высокие уровни IL-6 в обеих группах, хотя они были выше в группе с искусственным кровообращением, что может свидетельствовать о том, что производство этого цитокина может зависеть от степени хирургической травмы и повреждения тканей, а не от самого искусственного кровообращения [7]. Предполагается, что IL-6 может быть более чувствительным показателем степени повреждения миокарда, и было установлено взаимосвязь между размером ответа IL-6 и кардиальной заболеваемостью [22]. Высокие концентрации IL-6 могут оказывать



негативное втропное воздействие, возможно, из-за нарушения поступления кальция в миокардиальные клетки [23].

Причинно-следственная связь между противовоспалительными и воспалительными цитокинами была продемонстрирована в нашем исследовании ответом IL-10, который следовал за ответом IL-8 в обеих группах. Это было ранее отмечено в результатах исследования Wan et al., когда было установлено, что уровни IL-10 пропорциональны уровням IL-8 у пациентов с операцией АКШ с искусственным кровообращением и без него [7]. IL-10 увеличивался только в группе с искусственным кровообращением, в то время как он оставался низким на протяжении всех измерений в группе off-pump. IL-10 является мощным ингибитором противовоспалительных цитокинов, что подтверждает его важную регуляторную роль в ограничении продолжительности и степени острого воспалительного ответа [25].

Несмотря на ограниченное количество пациентов, включенных в наше исследование, мы заметили, что клинический исход был лучше в группе off-pump, как отражается в более низких уровнях миокардиальных ферментов и более коротком пребывании на ОИТ и в больнице. Повышенные уровни миокардиальных ферментов у пациентов, которым проводили операцию с искусственным кровообращением, могут быть вызваны высокими уровнями противовоспалительных цитокинов в этой группе, несмотря на то, что у этих пациентов использовалась холодная кардиоплегия. Тем не менее потенциальное вовлечение воспалительных цитокинов в постоперационную дисфункцию миокарда поддерживалось ранее исследованием Hennein et al. [20], которые обнаружили, что постоперационные аномалии левого желудочка были ассоциированы с высокими уровнями IL-6 и IL-8 в сыворотке крови. Мы считаем, что предотвращение или ослабление цитокинового ответа во время операции без искусственного кровообращения должно предоставить средство для существенного снижения потенциальной морбидности.

В заключение, эта перспективная рандомизированная статья предполагает, что у пациентов с низким риском, переносящих электроивную операцию CABG, методика off-pump значительно снижает воспалительный и противовоспалительный ответы,

уменьшает послеоперационное повреждение миокарда и сокращает время пребывания в ОРИТ и больнице. Более крупное перспективное и рандомизированное исследование должно подтвердить клинические преимущества методики off-pump после операции.

Использованные литературы:

1. Nesher N, Frolkis I, Vardi M, et al. Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. J Card Surg 2006;21:395–402.
2. Rastan AJ, Bittner HB, Gummert JF, et al. On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery—evidence of pump-induced myocardial injury. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:1057–64.
3. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IWP, Tang NLS, Yim APC. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. Ann Thorac Surg 1999;68:52–7.
4. Пардаев, Ш. К., Холбеков, Б. К., & Шарипов, И. Л. (2022). ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖАХ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ И ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. *Достижения науки и образования*, (6 (86)), 71-76.
5. Шарипов, И. Л., Пардаев, Ш. К., & Юсупов, Ж. Т. (2023). ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ. *Journal the Coryphaeus of Science*, 5(4), 216-222.
6. Маллаев, С., Матлубов, М., & Юсупов, Ж. (2020). Нутритивная поддержка у больных с covid-19 находящихся в отделении интенсивной терапии. *Журнал кардиореспираторных исследований*, 1(SI-1), 63-64.
7. Шарипов, И. Л., Пардаев, Ш. К., & Юсупов, Ж. Т. (2023). ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ. *Journal the Coryphaeus of Science*, 5(4), 216-222.

8. Шарипов, И. Л., Пардаев, Ш. К., & Юсупов, Ж. Т. (2023). ОСОБЕННОСТИ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ. *Journal the Coryphaeus of Science*, 5(4), 216-222.
9. Матлубов, М. М., Хамдамова, Э. Г., & Юсупов, Ж. Т. (2022). ВЫБОР МЕТОДА АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ У ЖЕНЩИН С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ ГИСТЕРЭКТОМИЯХ. *Journal of Integrated Education and Research*, 1(5), 49-54.
10. Матлубов, М. М., Юсупов, Ж. Т., Саидов, М. А., Жониев, С. Ш., & Маллаев, И. У. (2022). РОЛЬ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ. *Journal of cardiorespiratory research*, 1(4), 15-20.
11. Рахимов, А., Негматджанов, Б., Юсупов, Ж., Ганиев, Ф., & Мамасолиева, Ш. (2018). Определение клинико-экономической эффективности симультанных операций у женщин. *Журнал проблемы биологии и медицины*, (4 (104)), 209-212.
12. Матлубов, М. М., Юсупов, Ж. Т., & Шарипов, И. Л. (2022). Улучшение способов анестезиологического пособия у женщин с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при операциях удалении матки. *Journal of Integrated Education and Research*, 1(5), 41-48.
13. Рахимов, А., Негматджанов, Б., Юсупов, Ж., Ганиев, Ф., & Акромов, Б. (2018). Симультанные операции у женщин. *Журнал вестник врача*, 1(4), 116-123.
14. Матлубов, М. М., Хамдамова, Э. Г., & Юсупов, Ж. Т. (2021). Оптимизация обезболивания у пожилых больных с сопутствующей артериальной гипертензией при холецистэктомии. *Молодой ученый*, (4), 116-118.