

Министерство науки и высшего образования  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр  
Сибирского отделения Российской академии наук»  
«Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»

На правах рукописи

Елманова Нина Георгиевна

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОЙ  
РЕГУЛЯЦИИ, ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
ЛИПИДОВ - АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ  
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОГО ГЕНЕЗА**

14.03.03 - патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Ольга Валентиновна Смирнова

Благовещенск, 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>3</b>
<b>ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) .....</b>	<b>13</b>
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика механической желтухи .....	13
1.2. Особенности иммунного ответа при механической желтухе .....	21
1.3. Особенности цитокиновой регуляции при механической желтухе.....	26
1.4. Система перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при механической желтухе .....	30
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>36</b>
2.1. Характеристика обследуемых групп.....	36
2.2 Методы исследования.....	39
2.3. Статистические методы исследования .....	40
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза.....	42
3.2 Особенности гуморального звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза.....	53
3.3 Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой желчнокаменного генеза.....	55
3.4 Особенности системы ПОЛ-АОЗ у больных механической желтухой желчнокаменного генеза .....	58
3.5. Корреляционный анализ иммунной системы и ПОЛ-АОЗ у больных механической желтухой желчнокаменного генеза.....	61
3.7. Выявление наиболее информативных иммунологических и ПОЛ-АОЗ показателей у больных механической желтухой желчнокаменного генеза	67
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>77</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>93</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>95</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>97</b>

## ВВЕДЕНИЕ

В современном мире заболевания билиопанкреатодуоденальной области имеют высокую социальную и медицинскую значимость, количество таких больных возрастает с каждым годом [18]. Механическая желтуха – клиническое состояние, обусловленное наличием препятствия для оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Из всех патологий органов билиопанкреатодуоденальной зоны механическая желтуха встречается в 12,0-45,2% случаев [21, 171]. Патогенез механической желтухи отличается разнородностью. При этом в случае доброкачественного генеза частота механической желтухи от 4,8 до 22,5%, а при злокачественном генезе – от 36,6 до 47,0 % [65, 164]. Наиболее частой причиной развития механической желтухи является калькулезный холецистит, который встречается 61,3-72,2% случаев [91]. Также механическая желтуха может развиваться вследствие стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки – у 16-29 %, панкреатита – у 5,4-27,4%, рубцовой стриктуры внепеченочных желчных путей – у 5,3-15%, паразитарных заболеваний печени – у 1,6-4%, а также злокачественных новообразований [29]. Ежегодно на 80 000 человек в РФ увеличивается количество больных с механической желтухой [21, 67, 152]. Механическая желтуха протекает или остро в результате закупорки желчевыводящих протоков из-за перемещения конкрементов, которые локализованы в общем желчном протоке, или постепенно в результате отека, стеноза, прорастания опухолью общего желчного или общего печеночного протоков. В итоге отток желчи значительно затруднен, или становится полностью заблокирован [12, 28].

По прогнозу Гальперина Э.И. и Григорьевой И.Н. количество болезней желчевыводящей системы увеличится в мире в ближайшие 15 лет и составят в структуре заболеваемости 30-50% [12, 28, 31]. Возможно, это обусловлено генетическими факторами, образом жизни и пищевым поведением. Также имеется тенденция к «омоложению» пациентов с подпеченочным холестазом

[108]. У трудоспособного населения отмечался рост смертности при механической желтухе [15].

В мировой медицинской литературе встречаются обзоры и метаанализы, посвященные изучению причин и распространенности синдрома механической желтухи, среди которых важными являются нарушения иммунного ответа и эндотоксикация [166, 206]. Однако комплексных исследований по выявлению взаимосвязей и поиска наиболее значимых биомаркеров нарушения иммунной системы и процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) у больных с механической желтухой в зависимости от уровня билирубина в крови нет, что делает приоритетными работы в данной области патофизиологии.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Чаще всего механическая желтуха доброкачественного генеза развивается при прогрессировании желчнокаменной болезни (до 50 % всех случаев). Изменение диффузии желчных кислот, проникновение кишечной биоты в кровоток, развитие вторичного иммунодефицита и эндотоксикация считаются важнейшими факторами патогенеза механической желтухи. Высокая концентрация билирубина в крови и тканях не является единственной причиной развития эндотоксикоза при механической желтухе. По данным литературы, именно большое количество токсических агентов и приводит к затруднению в диагностике эндогенной интоксикации, к тяжести заболевания, и несвоевременному назначению соответствующего лечения.

В результате развития холемии и энтоксикоза неизбежно нарушается иммунная реакция. В научной литературе описано, что у больных с механической желтухой изменения в иммунной системе могут варьировать в широких пределах. У больных механической желтухой регистрируется недостаточность клеточно-эффекторного звена иммунитета [18, 56, 82]. При

этом ряд авторов отмечают, что у больных механической желтухой неопухолевого генеза наблюдается увеличение числа рап-маркеров Т-лимфоцитов, Т-хелперов и NK-клеток [151, 180]. Литературные данные немногочисленны и противоречивы.

У больных механической желтухой наблюдались изменения содержания иммуноглобулинов в виде повышение IgA и IgG [19, 196]. Имеются данные о повышении содержания иммуноглобулинов класса М и Е [102, 114]. Значительную роль в развитии заболеваний желчевыводящих путей играют цитокины [140, 156]. У больных механической желтухой увеличено содержание провоспалительных цитокинов и снижено содержание противовоспалительных цитокинов [23, 128].

У больных механической желтухой неопухолевого генеза отмечаются выраженные изменения в системе ПОЛ-АОЗ с преобладанием проокислительного компонента с угнетением антиоксидантной функции крови, что позволяет рассматривать данные изменения как патогенетические [47, 61, 115].

В современной научной литературе отсутствуют работы, в которых проводился бы комплексный анализ изменений функционирования про- и антиоксидантного статуса организма в сочетании с развивающимися иммунными нарушениями в патогенезе механической желтухи при различном уровне билирубина в крови. В связи с этим изучение иммунологических и метаболических аспектов патогенеза механической желтухи позволит выявить новые диагностические маркеры в оценке механической желтухи желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови.

### **Цель исследования**

Установить патофизиологические механизмы взаимодействий систем иммунной регуляции, перекисного окисления липидов – антиоксидантной

защиты у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови.

### **Задачи исследования**

1. Оценить особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови.

2. Провести анализ показателей цитокинов (IL-2, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , IL-4 и IL-10) у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови.

3. Определить изменения показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в эритроцитах больных механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови.

4. Провести анализ взаимодействий показателей иммунного ответа и ПОЛ-АОЗ и установить патогенетически значимые прогностические предикторы развития механической желтухи желчнокаменного генеза у больных с различным уровнем билирубина.

### **Научная новизна**

Получены новые фундаментальные данные о механизмах нарушения реактивности иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови.

Впервые установлены особенности функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунной системы у больных механической желтухой желчнокаменного генеза, при уровне билирубина в сыворотке крови менее 60 мкмоль/л происходит снижению рап-маркеров Т-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>- и цитотоксических клеток, NK – клеток, увеличиваются лейко-Т- и лейко-В-

клеточные индексы и количество CD25<sup>+</sup>-лимфоцитов; при содержании билирубина более 60 мкмоль/л дополнительно уменьшается число CD95<sup>+</sup>-клеток.

В гуморальном звене иммунитета впервые описано, что в зависимости от билирубинемии реализуются разнонаправленные изменения: при содержании билирубина менее 60 мкмоль/л обнаруживается гипергаммаглобулинемия по классу E и снижается значение относительного синтеза IgE; при уровне билирубина 60-200 мкмоль/л – гипергаммаглобулинемия по классам A, M, G, E и увеличение показателей уровня относительного синтеза соответствующих иммуноглобулинов; при содержании билирубина более 200 мкмоль/л – гипергаммаглобулинемия по классам A, G и E, гипогаммаглобулинемия по IgM при повышении уровней относительного синтеза всех иммуноглобулинов.

Впервые представлено, что у больных механической желтухой желчнокаменного генеза при нарастании билирубинемии происходит активация иммунного ответа по Th-1 механизму: при содержании билирубина в крови менее 60 мкмоль/л увеличивается уровень провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-18) и снижается противовоспалительный цитокин (IL-10); при содержании билирубина более 60 мкмоль/л – увеличиваются количества TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\gamma$  и снижаются IL-10 и IL-4.

Впервые доказано, что при механической желтухе желчнокаменного генеза выявляются выраженные нарушения в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, при нарастании билирубинемии усугубляется дисбаланс системы ПОЛ-АОЗ, что проявляется в эритроцитах в виде увеличения вторичных продуктов окислительной модификации липидов – МДА, активности глутатион-s-трансферазы и глутатионпероксидазы при функциональной недостаточности

антиокислительной активности супероксиддисмутазы, каталазы и восстановленного глутатиона.

Установлено ослабление большинства корреляционных взаимосвязей показателей ПОЛ-АОЗ и иммунной систем при механической желтухе, при этом число корреляционных зависимостей увеличивается с повышением содержания билирубина в крови, что доказывает напряжённость иммунной и ПОЛ-АОЗ систем.

Впервые разработаны прогностические модели развития механической желтухи желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина.

Разработана концептуальная схема патофизиологических изменений иммунной системы и ПОЛ-АОЗ при механической желтухе желчнокаменного генеза.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На основании комплексного подхода к изучению механической желтухи желчнокаменного генеза были получены новые данные о состоянии клеточного и гуморального звеньев иммунитета, цитокиновой регуляции, процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в эритроцитах при механической желтухе желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина.

При механической желтухе с содержанием билирубина в крови менее 60 мкмоль/л обнаруживалось угнетение Т-клеточного звена иммунитета, преимущественный Th1-механизм иммунного реагирования, в эритроцитах повышение перекисного окисления липидов; при билирубине 60-200 мкмоль/л сохранялись угнетение Т-клеточного звена иммунитета, Th1-механизм иммунного реагирования, в эритроцитах высокий уровень перекисного окисления липидов, угнетение антиоксидантной защиты; при билирубине более 200 мкмоль/л дополнительно выявлялся дисбаланс гуморального звена иммунитета и дисфункция антиоксидантной защиты в

эритроцитах. Эти данные расширяют и углубляют современные представления о патогенезе механической желтухи желчнокаменного генеза и позволили разработать прогностические модели прогрессирования данного заболевания.

Был разработан и внедрен в научные исследования новый способ прогнозирования тяжелого течения механической желтухи доброкачественного генеза (патент РФ № 2677468, 17.01.2019).

Основные положения диссертационной работы были внедрены в учебный процесс кафедры медицинской биологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Сибирского федерального университета; научные исследования лаборатории клинической патозисологии научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИ МПС) – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН).

### **Методология и методы исследования**

Настоящая работа является самостоятельной частью плановой научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН, КНЦ СО РАН) Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС). Исследование является рандомизированным, контролируемым, сравнительным. Было обследовано 209 человек, из них 84 – больные с механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови.

Работа основана на результатах комплексного обследования с применением общеклинических, биохимических, иммунологических и статистических методов исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных механической желтухой желчнокаменного генеза отмечается зависимое от уровня билирубина в крови изменение состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, нарушение в системе цитокиновой регуляции.

2. Механическая желтуха желчнокаменного генеза у больных характеризуется зависимой от уровня билирубина активацией процессов ПОЛ и подавлением АОЗ.

3. Для прогнозирования развития механической желтухи желчнокаменного генеза у больных с различным уровнем билирубина имеет значение определение совокупности факторов: в группе больных: с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л – CD3<sup>+</sup>-клетки, IL-10, IL-2 и МДА; с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – CD16<sup>+</sup>-клетки, CD3<sup>+</sup>-клетки, TNF $\alpha$ , IL-2, IL-10, МДА и каталаза; с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л. – IgM, IgG, CD3<sup>+</sup>-клетки, CD16<sup>+</sup>-клетки, IL-10, IL-2, МДА, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза.

### **Степень достоверности, апробация результатов**

Степень достоверности результатов определялась соответствием дизайна исследования доказательной медицины, достаточным объемом наблюдений, репрезентативностью комплексного обследования больных и использованием современных лабораторных методов исследования, обработкой полученных данных методами статистического анализа, адекватных поставленным задачам, с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoftInc., США, 2008). Результаты,

положения и выводы аргументированы фактическим материалом и логически вытекают из анализа полученных данных. Достоверность исследования подтверждена публикациями в рецензируемых научных изданиях. Основные положения были представлены на научно-практических конференциях молодых ученых «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019); Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Перспективы – 2015», посвященной 70-летию Великой Победы, Красноярск, 2015; Международной научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука: перспективы – 2016» (Красноярск, 2016); XIX конференции молодых ученых КНЦ СО РАН (Красноярск, 2016); XVIII симпозиуме «СЛОЖНЫЕ СИСТЕМЫ В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ» (Красноярск, 2016); Молодежной школе-конференции ФИЦ КНЦ СО РАН «Наука, промышленность, экология» (пос. Жемчужный, 2017, 2019).

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора состоял в прямом участии на всех этапах диссертационного исследования (проведения научно-информационного поиска и обобщения данных современной литературы по направлению исследования, теоретическое обоснование проблемы, получение и интерпретация первичных данных, статистическая обработка результатов, формулировка положений, выносимых на защиту, выводов, написание и оформление текста диссертации). Планирование работы, включая формулировку рабочей гипотезы, разработку общей концепции и дизайна диссертационного исследования, подготовка публикаций по теме диссертации проводилась автором совместно с научным руководителем д.м.н., доцентом О.В. Смирновой.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 30 работ, из них 12 статей в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, определенных ВАК Минобразования и науки РФ, в том числе 1 патент РФ на изобретение.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 рисунками, 9 таблицами. Работа состоит из введения, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, списка использованных сокращений и использованной литературы. Список литературы состоит из 213 источников, в том числе 149 отечественных и 64 зарубежных.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

## 1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика механической желтухи

Желтуха – это клинико-диагностическое состояние, при котором идёт желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек, что обусловливается повышением содержания билирубина в печени, в крови и других тканях [210]. Выделяются следующие виды желтухи по первичной локализации патологического процесса и механизма возникновения: надпеченочная желтуха (гемолитическая), печеночная (паренхиматозная), подпеченочная (механическая) [24, 60, 72]. Механическая или обтурационная желтуха обусловлена частичным или полным блокированием выделения желчи из печени по магистральным желчным протокам в двенадцатиперстную кишку [82, 100], как следствие, патологическим повышением концентрации билирубина в печени и по системе воротной вены в крови и других тканях, развитием соответствующей клинической симптоматики и многочисленных поражений органов и тканей. Желтуха является осложнением основного заболевания [69, 108, 142, 152, 174].

Среди хирургических заболеваний внепеченочных протоков наиболее тяжелыми являются те, которые характеризуются стойкой непроходимостью желчных протоков с дальнейшим развитием клиники механической желтухи [36]. Разделяют две причины развития механической желтухи: доброкачественную и злокачественную. У больных механической желтухой доброкачественного генеза наиболее часто встречается желчнокаменная болезнь, кроме того, могут быть воспалительные стриктуры желчевыводящих протоков, стенозы желчевыводящих протоков, доброкачественные новообразования печени и Фалерова сосочка и т.д. [15].

Механическая желтуха встречается от 12,0 до 45,2 % случаев при всех заболеваниях органов билиопанкреатодуоденальной зоны [14, 17, 37, 110, 129, 155, 165, 166]. При этом в случае желчнокаменного генеза частота механической желтухи от 4,8 до 22,5 %, а при злокачественном генезе — от 36,6 до 47,0 % [3, 53, 73, 164, 194].

Ежегодно в РФ количество больных с механической желтухой увеличивается на 80 000 человек, у большинства пациентов выявляют симптомы внепеченочного холестаза [19, 26, 48, 56,123].

При механической желтухи частота осложнений колеблется от 47 до 70 % случаев, при этом летальный исход возникает у больных неопухолевого генеза от 10 до 25 % [11], а у больных злокачественного генеза до 40 % [27, 82, 92]. Тяжесть состояния и высокая частота осложнений при механической желтухе обусловлена длительностью самой механической желтухи, ограниченностью хирургического лечения при данной патологии.

Для прогнозирования течения заболевания и определения тактики лечения в мире пользуются различными классификациями механической желтухи. В современной научной литературе наиболее часто встречается классификация по этиологическому принципу и классификация профессора Гальперина по степени тяжести протекания механической желтухи [25].

Классификация механической желтухи по причине развития [108]:

1. К порокам развития относятся: гипоплазии желчевыводящих путей, атрезии желчных протоков, расположенные рядом с БДС дивертикулы ДПК, кисты холедоха.
2. Доброкачественные заболевания желчных путей составляют: включенные камни БДС, желчнокаменная болезнь с холедохолитиазом, острый папиллит, воспалительные стриктуры желчных ходов, стеноз БДС.
3. Воспалительные процессы: холангит, панкреатит (хронический индуративный), перипроцесс при остром холецистите.

4. Злокачественные новообразования: рак желчевыводящих ходов, метастазы в печени, папилломатоз желчных протоков, рак головки поджелудочной железы и БДС.

5. Стриктуры магистральных желчевыводящих ходов, развивающиеся в результате хирургической травмы [78].

Классификация механической желтухи в зависимости от степени тяжести [25]:

Выбранным параметрам были присвоены балльные оценки:

1. При содержании в сыворотке крови общего билирубина: менее 60 мкмоль/л присваивался 1 балл, 60-200 мкмоль/л – 2 балла, свыше 200 мкмоль/л – 3 балла.

2. Осложнение, развивающееся в результате механической желтухи, и “опухолевый фактор” имеют в 2 раза больше баллов билирубина и определяются в зависимости от уровня билирубинемии [25].

По результату сложения балльных оценок определенных признаков были выделены классы тяжести механической желтухи: класс А –  $\leq 5$  баллов, класс В – 6–12 баллов, класс С –  $\geq 16$  баллов [25].

Данная классификация может помочь врачам оценить прогноз предстоящей операции и необходимые лечебные действия в зависимости от тяжести механической желтухи [25].

Этиологическими факторами механической желтухи доброкачественного генеза являются конкременты (до 50 % всех случаев) и другие доброкачественные заболевания органов гепатопанкреодуоденальной зоны [15]. Наиболее часто встречаемая причина механической желтухи – это блокирование желчного протока камнем (до 50 %). Также препятствием желчеотделению могут служить и новообразования большого дуоденального соска (БДС), желчных протоков, желчного пузыря и поджелудочной железы (до 40 %) [48, 72, 147]. Механическая желтуха может быть

вследствие стриктуры протоков, стеноза БДС, атрезии желчевыводящих путей (ЖВП), панкреатита, холангитов (до 10 %) [76, 175].

Ведущими моментами патогенеза механической желтухи являются нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, эндотоксикоз, транслокация кишечной биоты в кровеносную систему и развитие вторичного иммунодефицита, угнетение гепатоцитов [2, 41, 44, 46, 53, 75].

При длительной обтурации желчевыводящих ходов происходит нарушение гемодинамики с последующим развитием ишемии [11]. Согласно мнению большинства авторов, главным патологическим воздействием на организм больного при механической желтухи является эндотоксикоз. Первым из токсинов традиционно называют билирубин. Но билирубином список токсикантов не исчерпывается [12, 150]. По данным современной научной литературы, именно большое количество токсических агентов и приводит к затруднению в диагностике эндотоксикоза, к размытию клинической картины и, как следствие, несвоевременному назначению соответствующего лечения [35]. В результате угнетения функции гепатоцитов также страдает функция захвата билирубина, а в периферической крови увеличивается количество неконъюгированного билирубина [45].

Локализация обструкции в общем желчном, общем печеночном или долевым протоке приводит к затруднению оттока желчи в двенадцатиперстную кишку [35]. В результате развивается желчная гипертензия в протоках, расположенных выше места желчного блока. Далее протоки расширяются в диаметре, а из желчи, находящейся при избыточном давлении, в кровь диффундирует билирубин, жёлчные кислоты и прочие части желчи [65]. К месту локализации блокирующего элемента устремляются нейтрофилы и моноциты. Начинается локальный воспалительный процесс, который может перерасти в генерализованный [103]. При этом билирубин, оставшийся в желчных протоках, поглощается

гепатоцитами и далее в ходе реакции конъюгации присоединяет к себе остаток глюкуроновой кислоты, образуя т.н. прямой билирубин. Таким образом, в кровь выделяется по большей части прямой билирубин (билирубин-глюкуронид). При гипербилирубинемии моча окрашивается в темно-желтый цвет, почки отфильтровывают избыточный билирубин в мочу. Кал не окрашивается желчными пигментами и становится серого землистого цвета, потому что в двенадцатиперстную кишку не попадает желчь [103]. Отсутствие желчи в ДПК приводит к нарушению усвоения жирорастворимых витаминов, в том числе витаминов А, К и D, нарушению образования в печени протромбина и развитию геморрагического синдрома. Желчные кислоты влияют на легочной сурфактант, и изменяют проницаемость альвеол. Все это приводит к нарушению транспорта кислорода, нарастанию тканевой гипоксии. Ряд авторов предполагают связь массового выброса желчных кислот в кровь при механической желтухе с интенсивным кожным зудом, испытываемым большим количеством пациентов. При длительной желчной гипертензии, на фоне застоя желчи, возможно развитие холангита, что является серьезной угрозой жизни больного [18]. Затяжное развитие холестаза приводит к общей интоксикации организма. Наиболее тяжелым осложнением механической желтухи признано нарушение функции гепатоцитов с развитием в них дистрофических и некротического процессов и, как следствие, развитием билиарного цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности [14, 172]. Если препятствием для оттока желчи является процесс злокачественного генеза, то в патогенезе механической желтухи участвует опухолевый фактор [25].

Ахолия способствует колонизации кишечной микрофлоры в желчных протоках. Транслокация бактерий и эндотоксинов в кровь воротной вены приводит к развитию системной воспалительной реакции [30].

Механическая желтуха включает в себя другие синдромы [103]:

1. болевой синдром;

2. синдром холестаза;
3. воспалительный синдром;
4. синдром опухолевого роста;
5. синдром печеночно-клеточной недостаточности.
6. Методы диагностики механической желтухи
7. К клинико-диагностическим маркерам заболевания относятся:
8. в правом подреберье и в эпигастриальной области нарастают поступательно тупые боли;
9. обесцвеченный кал и темная моча;
10. желтизна слизистых, склер глаз и кожных покровов развивается вплоть до землистого оттенка;
11. кожный зуд;
12. гепатомегалия;
13. тошнота, иногда рвота;
14. гипертермия;
15. снижение аппетита, снижение веса;
16. иногда образуются бело-желтые холестериновые отложения на веках в виде четко очерченных образований, выступающие над поверхностью кожи.

При лабораторных исследованиях выявляется высокое содержание связанного билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, тимоловая проба определяется как нормальная. Также при подозрении на механическую желтуху проводятся инструментальные методы исследования (УЗИ, рентген-снимок печени, КТ панкреогепатодуоденальной зоны) [167, 211].

Больным, которым верифицировали диагноз механической желтухи, показано обязательное оперативное пособие.

При механической желтухе могут развиваться разнообразные осложнения, обусловленные несколькими механизмами, способствующие

возникновению у пациента синдрома полиорганной недостаточности [64, 149, 172, 179]:

1. холестаз с развитием печеночно-клеточной недостаточности;
2. нарушение системы детоксикации организма человека;
3. резкое увеличение содержания в крови и тканях продуктов окислительного стресса [5];
4. развитие инфекций и нарушение иммунного ответа;
5. микроциркуляционный и реперфузионный механизм нарушения метаболизма [7].

От своевременной и точной диагностики характера патологии, уровня и причины обтурации желчных протоков (осложнившихся развитием механической желтухи) в первую очередь зависят результаты лечения больных [68, 74, 77, 199]. В 10-42 % случаев возможны диагностические ошибки [10, 77, 133]. В последние годы широко внедряются в клиническую практику новые методы диагностики, применяются современные мини инвазивные технологии: ультразвуковые, эндовидеохирургические, рентгенотелевизионные, эндоскопические, другие и их сочетания [2, 8, 137]. Для выбора инструментального метода диагностики механической желтухи важно учитывать все возможности и четко определять цель исследования с показаниями [12, 63].

Осложнения у больных с механической желтухой разнообразны и могут растянуться во времени [33]. При тяжелых случаях печеночно-клеточная недостаточность переходит в полиорганную недостаточность, что приводит к летальному исходу.

Наиболее частый вид осложнения – печеночная недостаточность, которая может проявляться как энцефалопатией различной степени выраженности, так и биохимическими показателями, характеризующими гомеостаз печени [52, 89, 120, 126, 130, 206]. В эксперименте с крысами, использовавшимися как модель механической желтухой, было показано, что

одним из отдаленных осложнений механической желтухи может быть билиарный цирроз печени [7]. Также при механической желтухе могут быть осложнения в виде холемии и ахолии. При холемии развивается вазодилатация, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, снижение скорости почечного кровотока, агрегации тромбоцитов и т.д. [14, 96]. Холемиа воздействует на состояние иммунной системы, способствует увеличению концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 и др.) [28]. При ахолии уровень эндотоксикоза только возрастает (за счет бактериальной LPS), увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, что приводит к серьезному нарушению функции клеток Купфера [28, 160]. Таким образом, после проведенного оперативного вмешательства высок риск развития инфицирования желчных протоков, т.к. иммунная система может быть не способна адекватно реагировать на возрастающую бактериальную нагрузку [184]. Когда организм находится в состоянии неустойчивого равновесия, оперативное вмешательство воспринимается не как облегчающее состояние процедура, а как тяжелейшее раневое повреждение, смещающее организм к резкому прогрессированию заболевания. Одной из ведущих причин летального исхода пациентов при операции является такой «второй удар» [28].

Оперативное пособие зависит от причины возникновения препятствия и его локализации [54, 62, 70, 95, 163, 183, 185, 202]. Основные виды хирургического лечения:

1. Наружное дренирование желчных протоков – это восстановление оттока желчи при обструкции желчевыводящих ходов. Данный метод малоинвазивен и применяется в плановом порядке [53, 54, 71].

2. Эндоскопическая холецистэктомия – через эндоскопические отверстия в брюшной стенке происходит резекция желчного пузыря.

3. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия – это извлечение конкрементов из желчного пузыря.

4. Холедохолитотомия – удаление конкрементов из общего желчного протока одновременно с резекцией желчного пузыря и вскрытием его передней стенки.

5. Частичная гепатэктомия – резекция пораженных патологическим процессом участков ткани печени.

Механическая желтуха продолжает оставаться тяжелым патологическим состоянием организма, несмотря на все современные научные достижения [96, 99, 187]. Уровень заболеваемости можно определить как повышенный, и имеется прогноз, что количество пациентов с механической желтухой будет только увеличиваться. Современные научные данные позволяют сделать вывод, что патогенез данного состояния изучен только частично.

## **1.2. Особенности иммунного ответа при механической желтухе**

Иммунный ответ – это многоэтапный процесс с участием лимфоцитов и других клеток иммунной системы [131]. При этом осуществляют функцию фагоцитоза базофилы, эозинофилы и нейтрофилы, эти клетки относятся к врожденному (неспецифическому) звену иммунной реакции.

Ведущими задачами иммунной системы являются распознавание, разрушение и элиминации патогена [109]. Первыми на антиген реагируют фагоциты, и только когда клеткам врожденного иммунитета не удается справиться с патогеном, включается каскад реакций адаптивного иммунного ответа [131].

Антитела связывают антиген, помогая организму в распознавании патогена, и участвуют в метаболизме ксенобиотиков, таким образом, действует гуморальное звено иммунитета [131]. Клеточное звено иммунитета представляет собой специализированные клетки (лимфоциты), которые благодаря сложной системе распознавания пролиферируют и

дифференцируются, далее данные клетки образуют клон антиген-специфичных лимфоцитов. Это позволяет реализовать адаптивный ответ иммунной системы [131, 132].

Для регуляции иммунной реакции важна роль цитокинов. Клетки разной тканевой дифференциации могут синтезировать одноименные цитокины и экспрессировать рецепторы к ним. Система лимфоцитарного иммунитета через использование цитокинов взаимодействует с другими биологическими системами устойчивости к инфекциям и со всем организмом в целом [131, 132].

Многие авторы считают, что механическая желтуха вызывает изменения в иммунной системе организма, приводящие к морфологическим и функциональным нарушениям печени и других жизненно важных органов [28]. В настоящее время известно, что изменения в иммунной системе у больных механической желтухой могут варьировать в широких пределах. Адаптивный иммунитет характеризуется депрессией клеточного и активацией гуморального звеньев иммунитета [45]. При патологиях печени иммунная реакция, которая обусловлена гуморальными и клеточными механизмами, как правило, коррелирует с лабораторными показателями активности процесса, а именно с увеличением уровня иммуноглобулинов, увеличением активности щелочной фосфатазы, понижением концентрации альбумина, что служит первыми маркерами печеночной недостаточности [14, 15]. По мнению ряда авторов, необходимо и обоснованно назначение иммунотропных препаратов как части патогенетической терапии механической желтухи неопухолевого генеза [41].

CD3-маркер является рап-маркером Т-лимфоцитов. Большинство авторов в своих работах описывают снижение числа CD3<sup>+</sup>-клеток, что может свидетельствовать о негативных изменениях в клеточном звене иммунитета, а именно о недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета [14, 15, 46, 55, 67]. Тем не менее, имеются данные, что у больных механической

желтухой неопухолевого генеза наблюдается увеличение числа  $CD3^+$ -клеток. Повышенное их количество свидетельствует о гиперреактивности иммунной системы [190, 209].

T-хелперы, выполняющие регуляторные функции, имеют  $CD4^+$ -маркер. По мнению ряда авторов, при механической желтухе количество  $CD4^+$ -клеток уменьшается, это говорит о сниженной возможности развивать нормальный иммунный ответ, что в итоге приводит к развитию иммунодефицитов и проявляется самыми различными неспецифическими и специфическими инфекционными заболеваниями [15, 42, 177, 181, 208, 213]. Также в статьях Y. Liu и Y. Shen описывается повышение количества T-хелперов при механической желтухой, при этом высказывается предположение о возможной аллергической реакции [176, 177, 196].

Для определения субпопуляции цитотоксических T-лимфоцитов используется  $CD8^+$ -маркер. И у животных в модельных экспериментах, и у реальных больных механической желтухой данный показатель снижается [15, 67, 176, 177, 178, 197]. Однако некоторые авторы указали, что в их исследованиях число цитотоксических клеток у больных механической желтухой увеличилось [67, 197, 195, 196]. Повышение относительного и абсолютного числа  $CD8^+$ -клеток может происходить при инфекции в момент, когда идет увеличение специфических цитотоксических клеток.

NK-клетки определяются  $CD16^+$ -маркером. Существуют противоположные мнения, есть данные, что у больных механической желтухой повышается количество NK-клеток и это объясняется наличием вирусных инфекций [67]. У других авторов данный параметр снижается, что наблюдается при некоторых иммунодефицитных состояниях и воздействии неблагоприятных иммуотропных факторов [20, 198].

Ран-маркером B-лимфоцитов, их предшественников, фолликулярных дендритных клетках является  $CD19^+$ -маркер. Он считается самым ранним (линейным) маркером B-клеточной дифференциации [132]. Изменения числа

В-лимфоцитов у больных механической желтухой редко встречаются и, как правило, обусловлены сопутствующими заболеваниями [67, 176, 192, 212, 213].

Показателями активации иммунной системы выступают HLA-DR<sup>+</sup>-, CD25<sup>+</sup>-, CD95<sup>+</sup>-маркеры. Данные рецепторы экспрессируются на мембранах клеток.

CD25<sup>+</sup> – это маркер ранней активации Т-лимфоцитов. Согласно проводившимся исследованиям количество клеток с данным рецептором у больных механической желтухой вне зависимости от генеза уменьшается [67, 171, 213].

Показателем поздней активации иммунных клеток может служить HLA-DR<sup>+</sup>-маркер. Снижение количества лимфоцитов с HLA-DR<sup>+</sup>-маркером, как правило, обусловлено высокой инфекционной нагрузкой. Имеются работы, описывающие увеличение количества HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов [204]. При этом другой автор наблюдает, что число данных клеток уменьшается [82].

CD95<sup>+</sup>-клетки – это клетки, готовые «уйти» в апоптоз. Их увеличение при механической желтухе может быть связано с предотвращением гиперреактивации иммунной системы или действием токсинов и микроорганизмов [67, 193].

У больных механической желтухой доброкачественного генеза наблюдаются выраженные изменения в клеточном звене иммунитета [43]. Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию механической желтухи, имеющиеся данные противоречивы. Это позволяет говорить об актуальности проблемы и необходимости дальнейших исследований.

При поражении печени наблюдаются количественные изменения иммуноглобулинов в периферической крови [15, 161]. Согласно В.И. Стручкову [120], уровень иммуноглобулинов у пациентов с механической

желтухой, особенно IgG, до оказания врачебной помощи был увеличен. Увеличение концентрации иммуноглобулинов показывает увеличение титра антигена и возможности иммунной реакции. В литературе описано, что IgA желчи выделяется плазмоцитами, по большей части в слизистой оболочке желчных протоков [83]. На местном уровне IgA играет важнейшую роль в стабилизации мельчайших желчевыводящих ходов в результате разных повреждений. По мнению Н.Н. Милицы [83], у пациентов с острым холециститом в начале патологического процесса увеличивается уровень IgM и в дальнейшем – содержание IgG. От возраста больных и активности воспаления зависит степень увеличения содержания иммуноглобулинов. И после адекватно выполненного оперативного пособия регистрировалось снижение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgG, что позволяет сказать о снижении выраженности антигенной нагрузки [46]. В результате механической желтухи изменяется местный иммунитет. Так как в здоровой печени плазматических клеток имеется малое количество, в норме около половины, содержащегося в организме IgA находится в желчи, проникая из плазмы крови [93]. Данные клетки располагаются под эпителием и около добавочных желчных протоков. При механической желтухе число плазматических клеток резко возрастает. Было показано иммуноцитохимическими исследованиями увеличенное содержание в них IgA, который диффундирует в плазму и желчь с помощью специфического гликопротеина. Незначительно изменяется соотношение уровня иммуноглобулина в желчи и плазме [93].

У пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза определялась недостаточность иммунной реакции, обусловленная изменениями в клеточном звене иммунной системы [46]. У больных с механической желтухой наблюдалось угнетение иммунного ответа, которое проявлялось уменьшением абсолютного числа В- и Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, в гуморальном

звене иммунной системы происходили значительные изменения в виде увеличения концентрации IgA и IgM и снижения количества IgG в желчи и крови [15, 83, 93]. При механической желтухе наблюдалось угнетение системного иммунного ответа (гуморального и клеточного звеньев иммунной системы), фагоцитарной активности, бактерицидности сыворотки крови и других показателей неспецифической и специфической резистентности организма [20, 67, 83, 93, 177, 181, 190, 208].

### **1.3. Особенности цитокиновой регуляции при механической желтухе**

Цитокины — группа небольших по размерам (молекулярная масса от 8 до 80 кДа) молекул-посредников — медиаторов белковой природы («белков связи»), которые участвуют в межклеточной передаче сигналов в иммунной системе, кроветворении, межсистемной передаче сигналов, тканевом гомеостазе и синтезируются клетками иммунной системы [131].

В подавляющем большинстве случаев цитокины – близкодействующие медиаторы, обуславливающие локальные взаимодействия клеток в очагах развития процессов в тканях. Эндокринные (системные) эффекты проявляются, когда цитокины достигают клетки-мишени, циркулируя с кровью [114]. Системное действие выявлено в основном для четырех цитокинов: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и M-CSF. Каскадность характерна для действия цитокинов, она выражается в том, что под влиянием одного какого-либо цитокина могут начаться вырабатываться иные цитокины (или тот же самый). Всё это приводит к усилению эффекторных биологических процессов [131].

Известна классификация цитокинов на основе реализации биологических эффектов [114]:

1. Интерлейкины (IL-35, IL-1) – это регуляторы иммунной реакции, реализующие связь иммунитета с иными системами организма и внутриклеточные взаимодействия.

2. Факторы некроза опухоли – это цитокины с иммунорегуляторным и цитотоксическим действием – лимфотоксины и TNF- $\alpha$ .

3. Интерфероны – противовирусные вещества с иммунорегуляторным действием. Различают интерфероподобные цитокины, интерфероны I типа (INF $\alpha$ , INF $\beta$ , INF $\delta$ , INF $\kappa$ , INF $\omega$ , INF $\tau$ ), интерфероны II типа (INF $\gamma$ ).

4. Факторы роста гемопоэтических клеток – регуляторы гемопоэза (эритропоэтин, IL 3, IL 7, IL 11, ГМ-КСФ, Г-КСФ, тромбопоэтин, М-КСФ).

5. Хемокины – регуляторы хемотаксиса различных клеток (СС, СХЗС, СХС).

6. Факторы роста – цитокины, участвующие в регуляции роста, функциональных свойств и дифференцировки различных тканей (трансформирующий фактор роста, фактор роста эндотелиальных клеток, фактор роста эпидермиса, фактор роста фибробластов) [114].

В современной научной литературе описан дисбаланс в иммунитете при механической желтухе (активация гуморального и угнетение клеточного звеньев иммунной системы) [131]. Многочисленные исследования показали, что увеличение секреции цитокинов является ответной реакцией организма на повреждение, воспаление, операционную травму с целью восстановления гомеостаза, посредником которой служит иммунная система, включая моноциты и макрофаги [131, 132].

Значительную роль в развитии и течении заболеваний желчевыводящих путей играют цитокины (интерлейкины) [84, 128, 143, 201, 132]. Основными цитокинами в острой фазе воспаления, отвечающими за стимулирование системного ответа, являются TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 [67, 131, 143, 154, 158].

TNF $\alpha$  синтезируют моноциты/макрофаги, клетки нейроглии, эндотелиальные, тучные и миелоидные клетки, иногда активированные Т-лимфоцитами [37]. Имеется три ведущих направления действия TNF: цитотоксическое (мишень: клетки опухоли или клетки, инфицированные вирусами), иммуномодулирующее и противовоспалительное (вызывается активацией макрофагов, эозинофилов, нейтрофилов и эндотелиальных клеток), влияние на метаболизм (может привести к гипергликемии, увеличению мышечного гликогенолиза и резорбции кости) [30]. У больных механической желтухой доброкачественного генеза было определено значительное повышение уровня TNF- $\alpha$ , что способствовало прогрессированию инфекционных и воспалительных процессов [23, 85]. TNF- $\alpha$  играет двойственную роль: с одной стороны, активация гепатоцитов в процессе регенерации печени, с другой – стимуляция развития печеночной недостаточности [3, 84]. После оперативного пособия у больных механической желтухой с высоким риском развития печеночной недостаточности (ПН) наблюдалось значительное повышение содержания цитокина TNF- $\alpha$  [23, 67, 85, 128]. У другой группы больных данные параметры находились в пределах нормы, что указывает на низкий риск развития ПН [23]. Кроме того, в послеоперационный период может произойти понижение концентрации TNF- $\alpha$ , что приводит к сокращению числа осложнений механической желтухи, замедлению воспалительных реакций и к снижению летальности [12, 15, 17, 18, 19, 150, 158, 168, 169, 170, 180, 206].

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов реализуется резким скачком концентраций IL-10 и IL-6 [2].

IL-6 – цитокин, относящийся к многофункциональным цитокинам, стимулирует пролиферацию макрофагов, Т-лимфоцитов, эндотелиальных клеток [8]. Пусковым фактором патогенеза механической желтухи – повышение внутрипротокового давления, что стимулирует выброс клетками

Купфера цитокинов, одним из которых является IL-6 [28, 42, 66]. У больных с ЖКБ концентрация IL-6 обычно значительно выше, чем у здоровых людей [25, 26, 27, 30, 48]. После операции концентрация IL-6 увеличивалась с последующим резким снижением, что свидетельствует о снижении гнойно-септических осложнений и выраженности эндотоксикоза [2, 38].

IL-10 является противовоспалительным цитокином, продуцируемый Т-клетками, который способен подавлять продукцию всех провоспалительных цитокинов [9]. У больных с желчнокаменной болезнью концентрация данного интерлейкина также была значительно выше, чем у здоровых людей [2]. После операции динамика изменения концентрации IL-10 была такой же, как и IL-6, что свидетельствует о снижении гнойно-септических осложнений [75].

IL-4 продуцируется Т-хелперами второго типа и признан фактором дифференцировки для Т- и В-клеток [37]. Противовоспалительный цитокин IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ , высокоактивных метаболитов кислорода, азота [4, 10]. Сравнительная оценка содержания IL-4 в желчи и сыворотке крови показывает, что показатель данного цитокина в протоковой желчи и сыворотке крови зависит от уровня печеночной дисфункции [10]. Исходное содержание IL-4 в протоковой желчи при печеночной дисфункции I, III, IV степени, а при гнойном холангите было больше, чем в сыворотке крови, что объясняется развитием гнойного воспаления на фоне имеющегося цитокинового дисбаланса и хронического воспаления [4, 10, 11].

Ответной реакцией организма на патогенный стимул, например инфекцию, является мощный выброс IL-1 $\beta$  и других цитокинов [21, 23]. В крови здоровых доноров не удается обнаружить IL-1 $\beta$  [23]. Развитие инфекционных заболеваний у человека всегда сопровождается увеличением содержания IL-1 $\beta$ , выработка которого обусловлена развитием защитных

механизмов [22, 23]. Длительная желтуха у больных механической желтухой может привести к повышению уровня IL-1 $\beta$  [24].

При исследовании цитокинового звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза отмечено, что уровень IL-8 был достоверно повышен у 70 % пациентов [36]. В динамике хирургического лечения в ранний послеоперационный период в группе больных отмечалось постепенное снижение данного цитокина, но до нормы содержание IL-8 не опускалось [36]. Резкое уменьшение его содержания характеризует тяжелое течение послеоперационного периода и совпадает с нарастанием явлений полиорганной недостаточности [36].

Также у всех пациентов с механической желтухой резко повышается концентрация IL-2 по сравнению с практически здоровыми людьми [5, 66]. Т-хелперы синтезируют IL-2, и его уровень в крови зависит непосредственно от их числа [40, 47]. Молекулы IL-2 являются важной частью иммунной системы человека [40]. В активации иммунной системы и развитии иммунного ответа и координированном функционировании основных ее элементов IL-2 принадлежит решающая роль [40]. Повышение уровня IL-2 свидетельствует о прогрессировании воспалительных и инфекционных процессов при механической желтухе [5]. Имеются данные, что уровень IL-2 был снижен у больных механической желтухой, которая обусловлена холедохолитиазом [22, 24].

#### **1.4. Система перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты при механической желтухе**

Кислород – газ, необходимый организму для функционирования дыхательной цепи и других биохимических реакций, одновременно является и токсином, если из него образуются активные формы кислорода [116].

К активным формам кислорода относят:

1.  $O_2^{\cdot-}$  – супероксидный анион;
2.  $H_2O_2$  – пероксид водорода;
3.  $OH^{\cdot}$  – гидроксильный радикал.

Активные формы кислорода (АФК) (прооксиданты) образуются в клетках в результате последовательного одноэлектронного присоединения 4 электронов к 1 молекуле кислорода. Вода – это конечный продукт данных реакций, но в результате реакций могут образовываться активные формы кислорода [97]. И в клетках свободно-радикальное окисление приводит к разрушению органических соединений, в первую очередь липидов, и, как следствие, мембранных структур клеток, что зачастую приводит к их гибели [5].

Хорошо функционирующая антиоксидантная система необходима для максимальной защиты от окислительного стресса, она имеет неферментативное и ферментативное звенья, способные нейтрализовать свободные радикалы или утилизировать их источник [113, 116]. Как следствие, при нарушении гомеостаза организм человека начинает страдать от окислительного стресса [40, 90, 191].

К ферментативному звену АОЗ относятся цитозольные и мембраносвязанные ферменты (супероксиддисмутаза, катализирующая дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода; каталаза, разлагающая перекиси на воду и молекулярный кислород; глутатионпероксидаза, катализирующая восстановление пероксида водорода до воды; глутатионредуктаза, восстанавливающая глутатион путем окисления НАДФН; глутатион-S-трансфераза, участвующая в детоксикации различных ксенобиотиков) [59, 116].

Водорастворимые (аскорбат, глутатион, в малых дозах билирубин и т.д.) и жирорастворимые соединения (токоферолы, каротиноиды, убихинон и т.д.) входят в неферментативное звено АОЗ [5]. Внутриклеточный глутатион инактивирует свободные радикалы опосредованно (как кофермент) и

напрямую. Примерно 40 % глутатиона выделяется вместе с желчью. Биологическая роль глутатиона желчи заключена в защите от ПОЛ и ксенобиотиков клеток эпителия в просвете кишечника [94, 159].

В случае нарушения гомеостаза, как уже было указано, организм начинает страдать от окислительного стресса. Одним из основных субстратов свободнорадикальных реакций являются липиды [59, 116]. В результате окисления жирных кислот образуются гидроперекиси, которые затем метаболизируются во вторичные – малоновый диальдегид (МДА) и третичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) – шиффовы основания. Малоновый диальдегид служит маркером перекисного окисления липидов. Увеличение уровня ПОЛ – это, с одной стороны, отражение степени метаболических расстройств, а с другой – накопление липоперекисей, что вызывает множество серьезных вторичных патологических процессов [59, 116]. Увеличение концентрации активных форм кислорода (АФК) в организме человека характерно для многих заболеваний, в том числе для механической желтухи [113, 121, 135, 170]. К образованию пероксидных соединений приводит взаимодействие липидов мембран со свободными радикалами, которые обладают ярко выраженной хемотаксической активностью по отношению к фагоцитам и иммунокомпетентным клеткам [94]. При развитии микроваскулярного тромбообразования возникает адгезивный эффект, в котором участвуют вещества, синтез которых обуславливают свободные радикалы [94]. Так возникает порочный круг, приводящий к долго длящейся динамике выраженности перекисных нарушений и процессов воспаления в организме [119]. Необходимо отметить, что в процессе жизнедеятельности бактерий в просвете кишечника свободные радикалы накапливаются в большом количестве [29].

В организме постоянное образование прооксидантов уравновешено их утилизацией антиоксидантной системой. Таким образом, идет постоянная

регенерация антиоксидантов, которая необходима для поддержания гомеостаза [59].

Зачастую под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, являющихся причиной развития окислительного стресса, баланс между свободными радикалами и антиоксидантной системой может нарушаться или вследствие снижения количества антиоксидантов, или в результате гиперпродукции активных форм кислорода [203]. Нарушение окислительно-восстановительного статуса клеток и тканей, когда продукция АФК превышает ресурсы антиоксидантной системы, называют окислительным стрессом [203].

В формировании характерной симптоматики обструктивных патологий гепатобилиарной зоны ведущую роль играет эндогенная интоксикация (ЭИ), в основе которой лежит постепенно развивающийся синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [35, 88, 105]. Список токсинов, обуславливающих ЭИ, благодаря новым исследованиям постоянно пополняется новыми участниками [145]. Тем не менее отсутствие "универсального" токсина, наличие которого могло бы объяснить тяжесть всех нарушений в организме больного, привело к разделению патофизиологических, характерных для механической (обтурационной) желтухи, механизмов развития ЭИ на: холестаза и печеночно-клеточную недостаточность [58, 147]; инфекционно-септический механизм и аутоиммунное поражение [111]; реперфузионный и микроциркуляторный механизм нарушения обмена веществ [38]; дисфункцию систем детоксикации организма [104, 146]; дисбаланс про- и антиоксидантных систем [112, 148].

По данным наших коллег, у больных механической желтухой отмечается изменение содержания многих показателей крови. Исследования показывают, что при механической желтухе опухолевого генеза имеет место повышение уровня NO [51, 88]. Другие работы также показывают, что у

больных механической желтухой неопухолевого генеза отмечается значительное увеличение данного вещества в организме больных [16, 21].

Уровень малонового диальдегида у больных механической желтухой различного генеза повышается. МДА, образующийся при деградации полиненасыщенных жиров проксидантами, служит маркером перекисного окисления жиров и оксидативного стресса [97, 162].

Ряд авторов описывают увеличение содержания в крови больного механической желтухой различного генеза таких показателей антиоксидантной системы, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионсинтаза и другие антиоксидантные ферменты, которые защищают организм от постоянно образующихся активных форм кислорода [87, 118].

При этом стоит заметить, что механическая желтуха сопровождается понижением активности таких ферментов, как каталаза и глутатионсинтаза [75].

Ферменты АОС в основном оказывают влияние совокупно, но на первых стадиях развития описанного патологического процесса каждый из приведенных механизмов может преобладать над другими [32]. Рядом авторов было описано, что одновременно с эндогенной интоксикацией важным механизмом в формировании перекисного окисления липидов (ПОЛ) при механической желтухе является выраженный дисбаланс ПОЛ-АОЗ с преобладающим прооксидантным состоянием [32, 47, 61, 182]. Так, при механической желтухе отмечается стойкое увеличение ПОЛ (в 4-6 раз больше нормы) и депрессия АОЗ организма; этот процесс интенсивнее всего наблюдается после 3-4 суток после оперативного пособия [51, 79, 151]. В генезе цитолитического синдрома роль ПОЛ следующая:

1. Активация ПОЛ изменяет физико-химические свойства мембранного липидного слоя, повышая его проницаемость, т.к. субстратом ПОЛ служат полиненасыщенные жирные кислоты липидов мембраны [51].

2. Активные формы кислорода могут приводить к лизису белковой части клеточной мембраны, что способствует усилению ее проницаемости [182].

Описанные неферментативные и ферментативные звенья АОЗ постоянно находятся во взаимодействии, в основе принципа их работы лежит этот механизм при различных формах повреждения клеток и тканей организма свободными радикалами [182]. Истощение ресурсов антиоксидантной системы с одновременным увеличением процессов ПОЛ всегда наблюдается при ассоциированной клеточно-печеночной недостаточности и различных формах холестаза, поэтому ранняя профилактика с коррекцией расстройств ПОЛ, лекарственная поддержка АОС у пациентов с печеночной недостаточностью в послеоперационном периоде увеличивают вероятность успешного исхода заболевания [106, 107].

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Характеристика обследуемых групп**

Диссертационное исследование является самостоятельной частью плановой научно–исследовательской работы научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИ МПС) – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН). Исследование сравнительное, контролируемое, рандомизированное, соответствует основным методологическим принципам (объективность, целостность, комплексность и достоверность).

Обследование больных механической желтухой желчнокаменного генеза проводилось в первом хирургическом отделении краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения (КГБУЗ) «Красноярской межрайонной клинической больницы скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича») (г. Красноярск) и в хирургическом отделении научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИ МПС) – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН) (г. Красноярск) в период 2012-2018 гг.

Участие в обследовании больных основной и контрольной групп проходило с разрешения этического комитета научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИ МПС) – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ

КНЦ СО РАН) (Протокол № 7 от 16 ноября 2012 г.). Все обследуемые подписывали форму информированного согласия. В работе с обследуемыми больными соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ, Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией, протокола Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г.

Объектом исследования были 209 обследуемых лиц. В основную группу вошли 84 больных с механической желтухой желчнокаменного генеза. Средний возраст составил  $44,02 \pm 14,88$  лет (от 30 до 69 лет). Контрольную группу составили 125 практически здоровых лиц. Забор биологического материала (кровь) проводился при поступлении больных в лечебное учреждение.

Все обследованные лица, вошедшие в основную группу, были разделены на три подгруппы: I – лица с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; II – пациенты с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л; III – больные с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л (табл. 1). Группы были сформированы на основе классификации Э.И. Гальперина [25].

Таблица 1 – Распределение обследуемых лиц в зависимости от уровня билирубина

	Контрольная группа	Больные механической желтухой			Всего
		с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л	с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л	с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л	
N	125	20	41	23	209
%	58,8	9,6	19,6	12	100

Примечание: N – число обследованных лиц; % – процент обследованных людей от общего числа.

Для исследования проводился отбор согласно критериям включения и исключения из обследования.

Критерии включения в основную группу: верифицированный диагноз K83.1 Закупорка желчных протоков, механическая желтуха желчнокаменного генеза; наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Из исследования были исключены лица с ВИЧ-инфекцией, с туберкулёзом, имеющие наркотическую зависимость, отказавшиеся принять участия в научном исследовании, старше 70 лет.

Этиологией развития механической желтухи явилась желчнокаменная болезнь. При поступлении врачами-хирургами по сочетанию клинико-диагностических признаков (выраженный болевой синдром, уровень билирубина, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, УЗИ печени) и данным лабораторных и инструментальных исследований у больных верифицировался диагноз: механическая желтуха. В исследование были включены только больные механической желтухой желчнокаменного генеза. В зависимости от уровня билирубина все больные были разделены на подгруппы (таблица 1). У всех больных механической желтухой желчнокаменного генеза выявлялось двукратное и более повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), вероятно, обусловленное поздней госпитализацией больных.

Критерии включения в контрольную группу: отсутствие никотиновой зависимости, профессиональных вредностей, аллергических патологий, острых воспалительных процессов и обострения хронических заболеваний менее чем за месяц до момента обследования.

Критерии исключения из контрольной группы: критерии, противоречащие критериям включения в контрольную группу; отсутствие добровольного информированного согласия.

## 2.2 Методы исследования

### Иммунологические методы исследования

Для диагностики различных заболеваний используется метод иммунофенотипирования (ИФТ) [117].

Для исследования иммунного статуса применялся метод непрямой иммунофлуоресценции с помощью моноклональных антител к Т-хелперам ( $CD4^+$ ), ран-маркерам Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), цитотоксическим клеткам ( $CD8^+$ ), НК-клеткам  $CD16^+$ , В-лимфоцитам ( $CD19^+$ ), лимфоцитам с маркером ранней активации ( $CD25^+$ ), лимфоцитам с маркером апоптоза ( $CD95^+$ ), лимфоцитам с маркером поздней активации ( $HLA-DR^+$ ) (ТОО «Сорбент» г. Москва). При дополнительном описании характерных особенностей Т-клеточного звена иммунной системы применялись расчетные лейко-В-клеточный (Лейкоциты/ $CD19^+$ ), лейко-Т-клеточный (Лейкоциты / $CD3^+$ ) индексы, соотношение Т-хелперы/цитотоксические клетки ( $CD4^+/CD8^+$ ) и индекс активации Т-лимфоцитов ( $HLA-DR^+/CD19^+$ ) [50].

Иммуноферментный анализ (ИФА) был применен при определении концентрации в крови иммуноглобулинов классов А, Е, М, G [49]. Дополнительно была сделана оценка гуморального звена иммунной реакции на основании расчета уровней относительного синтеза IgG ( $IgG/CD19^+$ ), IgA ( $IgA/CD19^+$ ), IgM ( $Ig M/CD19^+$ ), IgE [ $IgE/CD19^+$ ] [50]. С применением наборов ИФА производства ЗАО «Вектор-Бест» определяли содержания IL-2, IL-18, IL-10, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4 в плазме крови группы контроля и пациентов.

### Спектрофотометрические методы определения показателей ПОЛ-АОЗ

С помощью спектрофотометра SPECOL (Германия) определяли малоновый диальдегид (МДА) в результате взаимодействия с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [116, 153], восстановленный глутатион

(ГЛ) при помощи 5,5'-дитио-бис-2-нитробензойной кислоты [116]. По скорости синтеза глутатион-S-конъюгатов между восстановленным глутатионом и 1-хлор-2,4-динитробензолом (ХДНБ) определяли активность глутатион-S-трансферазы (ГСТ) [116]. Активность глутатионпероксидазы (ГПО) рассчитывали по взаимодействию гидроперекиси трет-бутила (ГПТБ) с глутатионом (ГЛ) [116]. По реакции ингибирования аутоокисления в щелочной среде адреналина оценивали активность супероксиддисмутазы (СОД) [116, 138]. На основании реакции перекиси водорода с молибдатом аммония определяли активность каталазы (Кат) [80]. Общая оценка развития окислительного стресса проводилась при помощи вычисления интегрального коэффициента – коэффициента окислительного стресса [59].

### **2.3. Статистические методы исследования**

В программе MS Excel 2010 была сделана база данных. Исследуемые параметры статистически обрабатывались с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoftInc., США, 2008).

По коэффициенту Колмогорова-Смирнова проверяли нормальность распределения. В случае нормального распределения признаков данные представляли в виде среднего значения ( $M$ ), стандартной ошибки среднего ( $m$ ), стандартного квадратичного отклонения ( $\sigma$ ). При наличии параметров с отличающимся от нормального распределения данные представляли в виде медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q_{25} - Q_{75}$ ) [50]. С применением рангового критерия Манна-Уитни была выявлена ошибка отрицания нулевой гипотезы, ей соответствовал уровень значимости 0,95 (95 %). При проверке статистических гипотез критическое значение статистической значимости принимали равным  $p < 0,05$ .

Для определения корреляционных взаимодействий использовался метод Спирмена в связи с тем, что, по крайней мере, одно из распределений анализируемых количественных признаков не является нормальным.

Если коэффициент корреляции  $|r| \geq 0,75$ , то связь между параметрами интерпретировалась как сильная, если коэффициент  $0,25 < |r| < 0,75$ , то зависимость была средней силы, коэффициент  $|r| \leq 0,25$  расценивался как слабая степень корреляции. Точный критерий Фишера применялся для сравнения параметров, характеризующих частоту [50].

При определении значимых параметров клеточного и гуморального звеньев иммунной реакции, цитокинов, системы ПОЛ-АОЗ был использован дискриминантный анализ для оценивания равномерности исследуемых показателей у пациентов и в контрольной группе. С использованием пошагового метода делали дискриминантный анализ (F-критерий Фишера) [144]. Параметры: Wilk's Lambda — лямбда Уилкса (статистика Уилкса), Partial Lambda — частная лямбда, F-remove — F-критерий, Toler. — толерантность были использованы для оценки полученных результатов дискриминантного анализа.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза

Оценка изменчивости иммунного ответа у больных механической желтухой желчнокаменного генеза проводилась с учетом уровня билирубина в крови и учитывала относительные и абсолютные показатели основных популяций и субпопуляций Т-лимфоцитов и лейкоцитов.

На рисунке 1 представлены абсолютные показатели лейкоцитов в исследуемых группах больных механической желтухой желчнокаменного генеза.

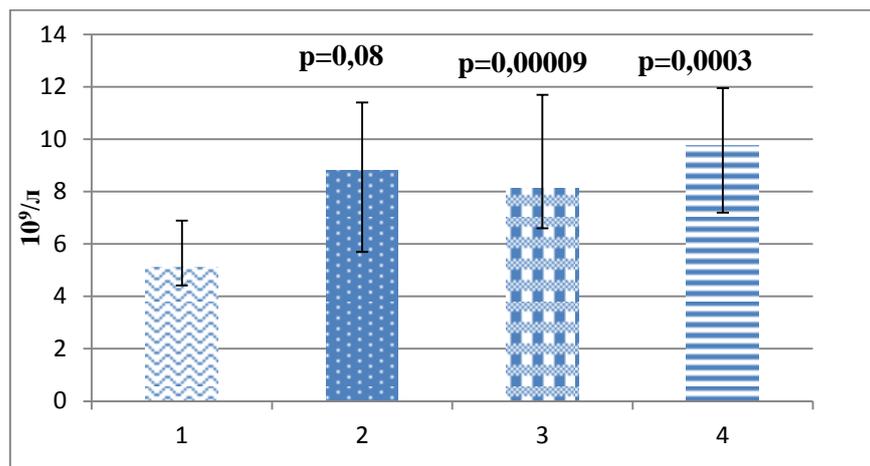


Рисунок 1 – Показатели абсолютного числа лейкоцитов в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

В группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л выявлено увеличение абсолютных показателей лейкоцитов (10<sup>9</sup>/л) на 42% (8,1 (6,6-

11,7),  $p=0,00009$ ); с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 71% (9,75 (7,2-11,95),  $p=0,0003$ ) по сравнению с группой контроля (5,7 (4,87; 77,47)). В группе больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л значимых изменений по сравнению с контрольной группой выявлено не было ( $p=0,08$ ) (рисунок 1).

При этом абсолютные показатели лимфоцитов ( $10^9/л$ ) в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л уменьшались на 45% (1,19 (0,89-1,56),  $p=0,06*10^{-12}$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 57% (0,93 (0,74-1,26),  $p=0,00006$ ) по сравнению с группой контроля (2,17 (1,55; 3,35)). В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л значимых изменений по сравнению с контрольной группой выявлено не было ( $p=0,07$ ) (рисунок 2).

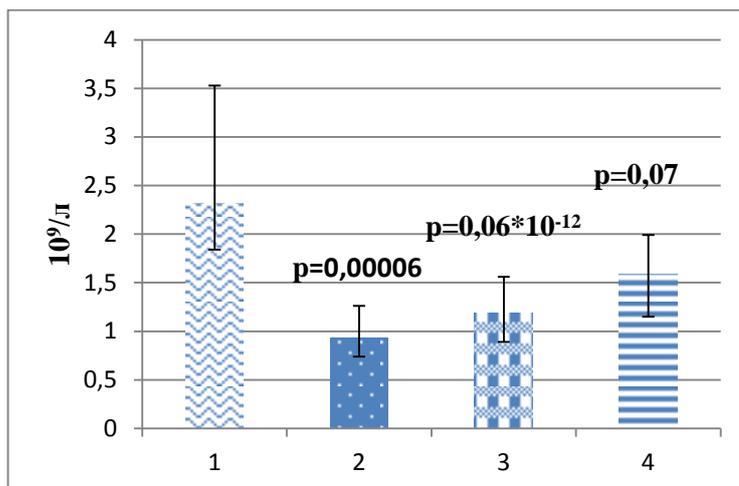


Рисунок 2 – Показатели абсолютного числа лимфоцитов в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л..

Процентное содержание лимфоцитов в группе больных с билирубином менее 60 мкмоль/л уменьшалось на 71% (11 (10-16),  $p=0,00001$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 58% (16 (10-16),  $p=0,01*10^{-7}$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 57% (16,5 (11,5-19,5),  $p=0,0002$ ) по сравнению с контрольной группой (38,2 (32,2; 44,9)) (рисунок 3).

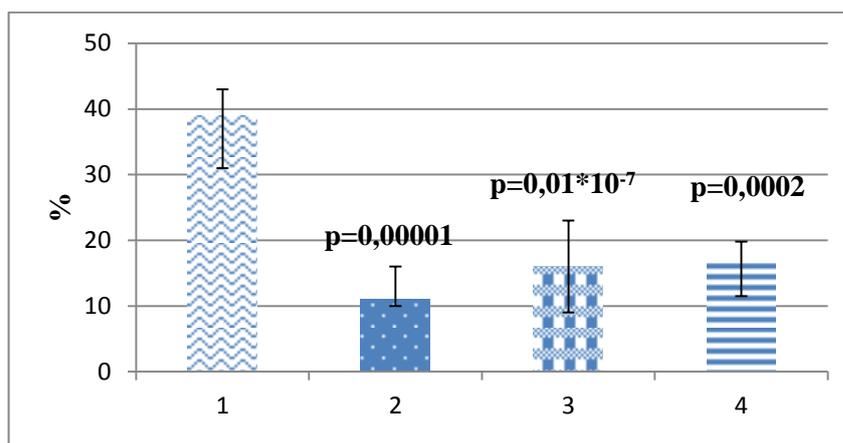


Рисунок 3 – Показатели относительного числа лимфоцитов в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л..

На формирование недостаточности клеточно-эффektorного звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза указывало изменение процентного содержания и абсолютных показателей Т-лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+$ , которые в группе с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой уменьшались соответственно на 47% ( $p_1=0,00001$ ) и 75% ( $p_1=0,000004$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 69 % ( $p_2=0,09*10^{-12}$ ) и 81 % ( $p_2=0,05*10^{-13}$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 71% ( $p_3=0,000004$ ) и 85% ( $p_3=0,000005$ ) (таблица 2). Процентное содержание и абсолютные показатели

T-хелперов с фенотипом CD4<sup>+</sup> также уменьшались по сравнению с контрольной группой: в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л соответственно на 50% ( $p_1=0,0004$ ) и 75 % ( $p_1=0,00001$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 65% ( $p_2=0,02*10^{-6}$ ) и 78% ( $p_2=0,05*10^{-11}$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 68% ( $p_3=0,000002$ ) и 80% ( $p_3=0,00005$ ).

Обращало внимание изменение функциональной активности субпопуляции цитотоксических лимфоцитов с фенотипом CD8<sup>+</sup>, что проявлялось в уменьшении их процентного содержания и абсолютных показателей в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л на 41% ( $p_2=0,00006$ ) и 68% ( $p_2=0,01*10^{-8}$ ), в группе больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 56% ( $p_3=0,000002$ ) и 80% ( $p_3=0,00002$ ). В группе больных с билирубином менее 60 мкмоль/л отмечено достоверное уменьшение на 68 % ( $p_1=0,0006$ ) абсолютных показателей CD8<sup>+</sup>-клеток. Процентное содержание значимо не отличалось от контрольной группы ( $p_1=0,07$ ).

На изменение иммунной реактивности указывало уменьшение процентного содержания и абсолютных ( $10^9$ ) показателей TNK лимфоцитов с фенотипом CD16<sup>+</sup> соответственно в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л на 37% (12,55 (10-21,6),  $p_2=0,004$ ) и 60% (0,17 (0,09-0,27),  $p=0,04*10^{-6}$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 55 % (9,05 (5-13,5),  $p=0,000003$ ) и 67% (0,14 (0,05-0,26),  $p=0,01*10^{-5}$ ) по сравнению с группой контроля (20 (17; 23)) (0,43 (0,26; 0,77)). В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л выявлено достоверное уменьшение абсолютного количества CD16<sup>+</sup>-клеток на 56% (0,19 (0,1-0,27),  $p=0,07*10^{-5}$ ). Показатели относительного их количества значимо не отличались от контрольной группы ( $p=0,09$ ) (рисунок 4, 5).

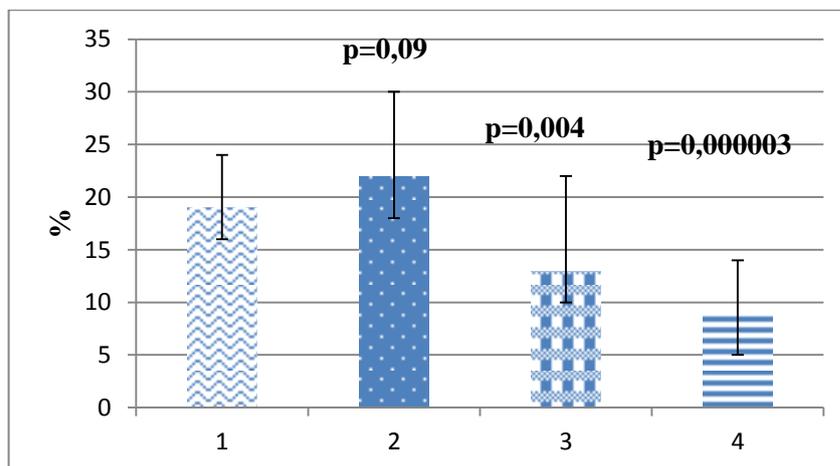


Рисунок 4 – Показатели относительного числа CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

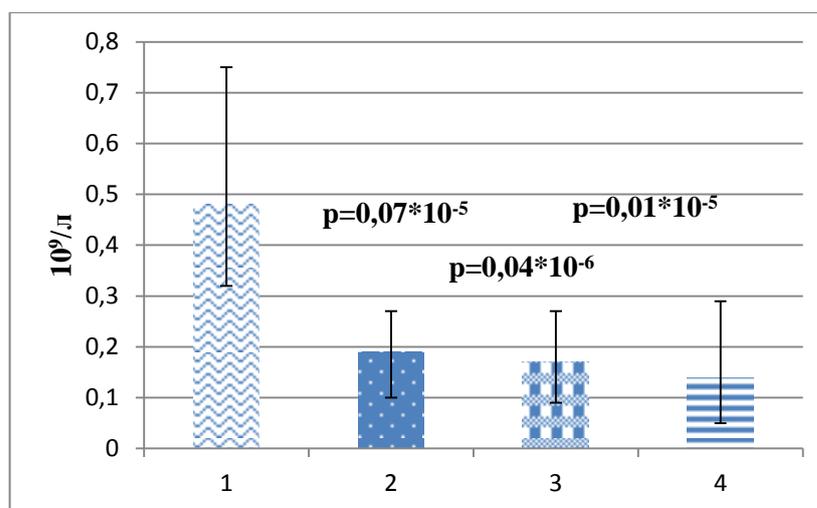


Рисунок 5 – Показатели абсолютного числа CD16<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

Вместе с тем статистически значимого различия в показателях В-лимфоцитов с фенотипом CD19<sup>+</sup> по сравнению с контрольной группой (13,5 (9; 15,75)) (0,29 (0,13; 0,52)) в группе больных механической желтухой выявлено не было (p=0,08) (рисунок 6, 7).

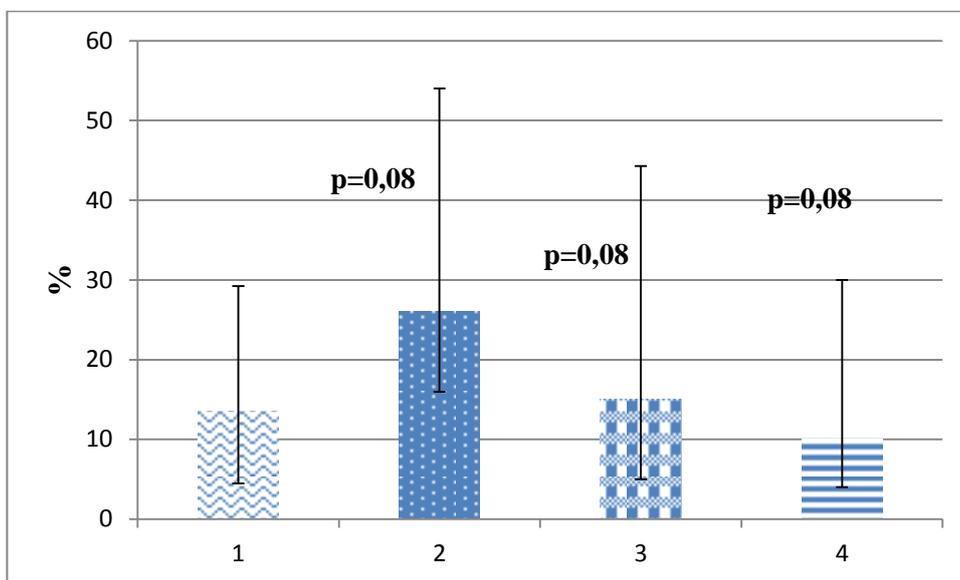


Рисунок 6 – Показатели относительного числа CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

Следует отметить, что в группе больных механической желтухой желчнокаменного генеза значительно увеличивалось количество экспрессирующих рецепторы к интерлейкину 2 Т-активированных лимфоцитов (фенотип CD25<sup>+</sup>), что свидетельствовало о стадии воспалительного процесса. В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л абсолютные показатели CD25<sup>+</sup>-клеток по сравнению с группой контроля увеличивались на 479 % (p<sub>1</sub>=0,003), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 213% (p<sub>2</sub>=0,007), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л –

на 221% ( $p_3=0,0001$ ). Процентное содержание CD25<sup>+</sup>-клеток у больных с уровнем билирубина 60-200 увеличивалось на 50% ( $p_2=0,01$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 75 % ( $p_3=0,0002$ ). В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л значимых изменений по сравнению с контрольной группой выявлено не было ( $p_1=0,07$ ) (таблица 3).

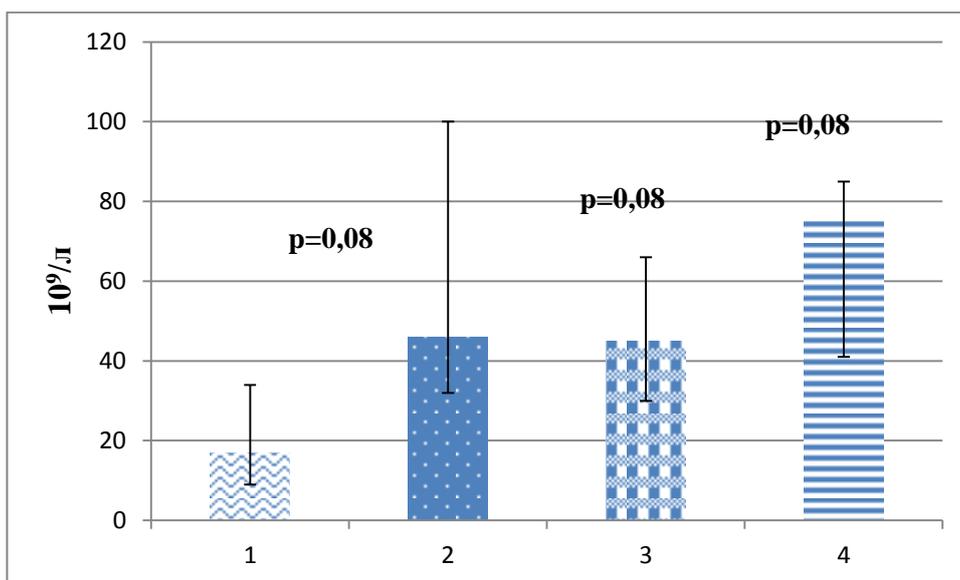


Рисунок 7 – Показатели абсолютного числа CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

При этом процентное содержание и абсолютные показатели маркеров готовности к апоптозу Т-лимфоцитов (фенотип CD95<sup>+</sup>) в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л увеличивались на 70 % ( $p_1=0,003$ ) и 78 % ( $p_1=0,00056$ ); с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л на 77 % и 74 % ( $p_2=0,007$ ,  $p=0,0003$ ); с билирубином в крови более 200 мкмоль/л на 83 % и 87 % ( $p_2=0,0001$  соответственно) по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2 – Показатели субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови

Показатели	Контрольная группа, N=125		Механическая желтуха желчнокаменного генеза с уровнем билирубина					
			менее 60 мкмоль/л, N=20		60-200 мкмоль/л, N=41		более 200 мкмоль/л, N=23	
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>
CD3 <sup>+</sup> , %	68	61,0 – 74,0	36	30,4-48	21,2	16-36	20	13-26,1
			p <sub>1</sub> =0,00001		p <sub>2</sub> =0,09*10 <sup>-12</sup>		p <sub>3</sub> =0,000004	
CD3 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	1,51	0,89-2,33	0,38	0,23-0,48	0,28	0,17-0,44	0,22	0,13-0,43
			p <sub>1</sub> =0,000004		p <sub>2</sub> =0,05*10 <sup>-13</sup>		p <sub>3</sub> =0,000005	
CD4 <sup>+</sup> , %	44,0	34,5 – 47,91	22	13-33	15,3	10,4-27,1	14	8,4-25,7
			p <sub>1</sub> =0,0004		p <sub>2</sub> =0,02*10 <sup>-6</sup>		p <sub>3</sub> =0,000002	
CD4 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,92	0,61– 1,73	0,23	0,16-0,27	0,2	0,1-0,29	0,18	0,09-0,27
			p <sub>1</sub> =0,00001		p <sub>2</sub> =0,05*10 <sup>-11</sup>		p <sub>3</sub> =0,00005	
CD8 <sup>+</sup> , %	25,0	19,0 – 34,87	20	8-34,1	14,8	6-25,1	11	8,4-16,7
			p =0,08		p <sub>2</sub> =0,00006		p <sub>3</sub> =0,000002	
CD8 <sup>+</sup> , 10 <sup>9</sup> /л	0,59	0,37 – 1,21	0,19	0,07-0,34	0,19	0,08-0,26	0,12	0,09-0,23
			p <sub>1</sub> =0,0006		p <sub>2</sub> =0,01*10 <sup>-8</sup>		p <sub>3</sub> =0,00002	

Примечание: p<sub>1</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>2</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>3</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группы.

Таблица 3 – Показатели ранней и поздней активации лимфоцитов и HLA-DR-клеток у больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови

Показатели	Контрольная группа, N=125		Механическая желтуха желчнокаменного генеза с уровнем билирубина					
			менее 60 мкмоль/л, N=20		60-200 мкмоль/л, N=41		более 200 мкмоль/л, N=23	
	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>	Me	Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub>
CD25 <sup>+</sup> , (%)	24	16-29	22	12-25,6	12	4,48-22,3	6	3-12,5
			p <sub>1</sub> =0,07		p <sub>2</sub> =0,01		p <sub>3</sub> =0,0002	
CD25 <sup>+</sup> , (10 <sup>9</sup> /л)	0,48	0,22-0,74	2,3	1,4-4,09	1,5	0,46-2,94	1,54	0,3-2,7
			p <sub>1</sub> =0,003		p <sub>2</sub> =0,007		p <sub>3</sub> =0,0001	
CD95 <sup>+</sup> , (%)	58	32-71	17,2	4-25	13,1	7,5-23	10	1,6-16,4
			p <sub>1</sub> =0,003		p <sub>2</sub> =0,007		p <sub>3</sub> =0,0001	
CD95 <sup>+</sup> , (10 <sup>9</sup> /л)	0,92	0,59-1,43	0,2	0,04-0,24	0,18	0,07-0,29	0,12	0,07-0,18
			p <sub>1</sub> =0,00056		p <sub>2</sub> =0,0003		p <sub>3</sub> =0,0001	
HLA-DR <sup>+</sup> , (%)	14,00	11,00-18,00	12,8	8-19	8,41	4,77-13,1	2	1,21-5,6
			p <sub>1</sub> =0,07		p <sub>2</sub> =0,06		p <sub>3</sub> =0,000003	
HLA-DR <sup>+</sup> , (10 <sup>9</sup> /л)	0,371	0,25-0,45	0,1	0,07-0,28	0,09	0,06-0,17	0,04	0,01-0,073
			p <sub>1</sub> =0,07		p <sub>2</sub> =0,00001		p <sub>3</sub> =0,06	

Примечание: p<sub>1</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>2</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>3</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группы.

Процентное содержание активированных лимфоцитов HLA-DR<sup>+</sup> увеличивалось по сравнению с контрольной группой в группе больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л на 86% ( $p=0,000003$ ). Абсолютное количество уменьшалось в группе с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л на 76% ( $p=0,00001$ ). Значимых изменений процентного содержания и абсолютных показателей HLA-DR<sup>+</sup>-клеток в группе с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л выявлено не было ( $p_1=0,07$ ) (таблица 3).

При расчете лейко-Т-клеточного индекса (лейкоциты/CD3<sup>+</sup>) в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л его показатели по сравнению с контрольной группой (4,15 (3,33; 5,22)) увеличивались на 444 % (22,6 (20,87-24,78),  $p=0,00002$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л– на 662 % (30 (27,2-38,82),  $p=0,06*10^{-15}$ ); с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л– на 921 % (42,4 (39-55),  $p=0,00003$ ) (рисунок 8).

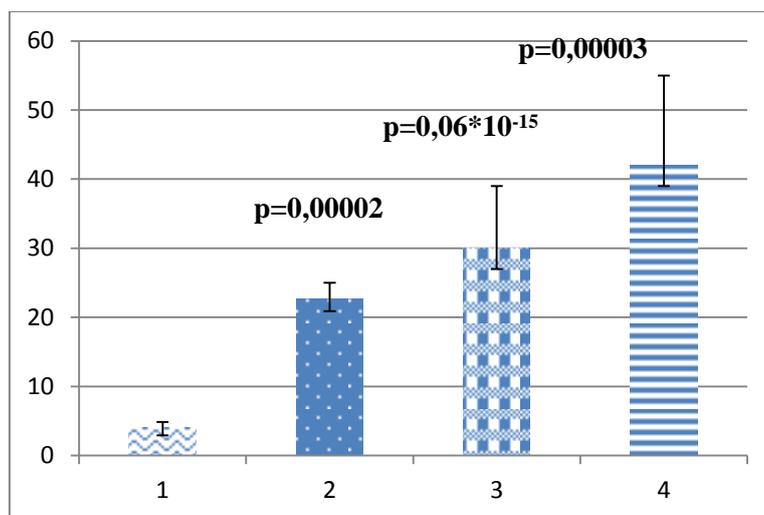


Рисунок 8 – Показатели лейко-Т-клеточного индекса: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

Расчет лейко-В-клеточного индекса (лейкоциты/CD19<sup>+</sup>) у больных механической желтухой желчнокаменного генеза показал увеличение его

показателей в группе с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л на 216 % (46,32 (32,57-100),  $p=0,0002$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 207 % (45 (30-66),  $p=0,01$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 411 % (75 (41,21-85,46),  $p=0,0001$ ) по сравнению с группой контроля (14,65 (8,03; 31,25)) (рисунок 9).

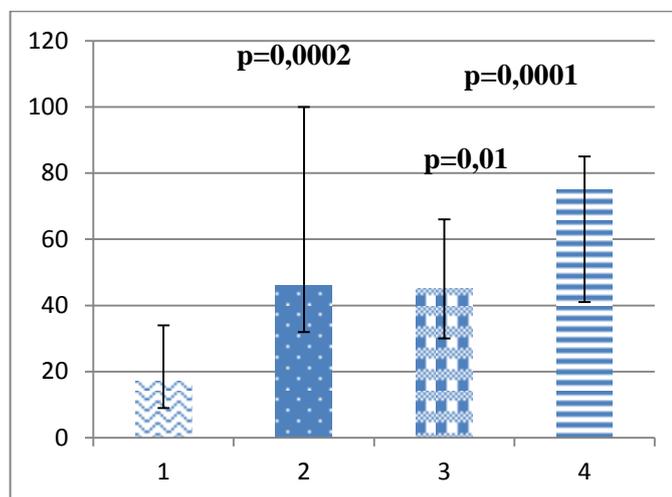


Рисунок 9 – Показатели лейко-В-клеточный индекса: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

Таким образом, у больных механической желтухой желчнокаменного генеза выявляются зависимые от уровня билирубина в крови нарушения иммунной реактивности, характеризующиеся развитием Т-клеточного иммунодефицита, при котором важнейшими патогенетическими звеньями в прогрессировании заболевания будут являться уменьшение рап-маркеров Т-лимфоцитов, функциональная недостаточность клеточно-эффекторного звена, хелперной и цитотоксической активности, увеличение лейко-Т- и лейко-В-клеточного индексов, числа активированных лимфоцитов.

### 3.2 Особенности гуморального звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза

В таблице 4 представлены показатели гуморального звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови. В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/мл по сравнению с контрольной группой не было выявлено значимый изменений в средних показателях общих иммуноглобулинов (Ig) А, М и G ( $p=0,06$ ). При этом показатели IgE значимо увеличивались на 166 % ( $p=0,0002$ ) по сравнению с контрольной группой.

В группах больных с уровнем билирубина 60-200 и более 200 мкмоль/л показатели IgA увеличивались на 82 % и 114 % ( $p=0,06 \cdot 10^{-12}$ ,  $p=0,01$ ) по сравнению с группой контроля, что позволяет говорить о хроническом течении патологического процесса.

Кроме того отмечалась в группе больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л показатели IgM увеличивались на 9% ( $p=0,05 \cdot 10^{-12}$ ), а с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – уменьшались на 9 % ( $p=0,000001$ ) по сравнению с контрольной группой.

При этом показатель IgG был увеличен в группах больных с уровнем билирубина 60-200 и более 200 мкмоль/л на 103 % ( $p=0,06 \cdot 10^{-12}$ ) и 51 % ( $p=0,000007$ ) соответственно. Показатели IgE в группах больных с уровнем билирубина 60-200 и более 200 мкмоль/л увеличивались на 104% ( $p=0,000001$ ) и 94 % ( $p=0,00009$ ) соответственно.

Одновременно проводилась оценка относительного синтеза иммуноглобулинов в CD19<sup>+</sup>-лимфоцитах исследуемых групп больных (таблица 4). Было выявлено уменьшение относительного синтеза IgA/CD19<sup>+</sup> в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л на 33 % ( $p=0,0005$ ), с уровнем билирубина 60-200 и более 200 мкмоль/л увеличивался на 199% ( $p=0,002$ ) и 353% ( $p=0,00014$ ) соответственно по сравнению с группой контроля.

Таблица 4 – Показатели гуморального звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контрольная группа, N=125 (1)		Механическая желтуха желчнокаменного генеза с уровнем билирубина					
			менее 60 мкмоль/л, N=20		60-200 мкмоль/л, N=41		более 200 мкмоль/л, N=23	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
IgA, (г/л)	2,2	1,32 – 3,25	1,35	0,24-3,4	4	1,63-4,45	4,7	1,33-6,74
			p <sub>1</sub> =0,06		p <sub>2</sub> =0,06*10 <sup>-12</sup>		p <sub>3</sub> =0,01	
IgM, (г/л)	1,1	0,55 – 1,69	0,8	0,2-3,7	1,2	0,4-2,8	1	0,24-2,68
			p <sub>1</sub> =0,06		p <sub>2</sub> =0,05*10 <sup>-12</sup>		p <sub>3</sub> =0,000001	
IgG, (г/л)	10,0	7,0 – 15,0	7,5	1,2-25,1	20,32	5,4-25,8	15,14	4,63-26,7
			p <sub>1</sub> =0,06		p <sub>2</sub> =0,06*10 <sup>-12</sup>		p <sub>3</sub> =0,000007	
IgE, (МЕ/мл)	54,0	13,0-78,0	143,46	45,2-274,2	110	45,5-452,63	105	34,6-311,72
			p <sub>1</sub> =0,0002		p <sub>2</sub> =0,000001		p <sub>3</sub> =0,00009	
IgA/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	7,4	6,44-8,97	4,94	4,52-10	22,1	11,5-26,3	33,55	23,2-42,2
			p <sub>2</sub> =0,0005		p <sub>2</sub> =0,002		p <sub>3</sub> =0,00014	
IgM/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	4,2	3,01-5,28	2,7	1,5-9,2	8,3	4-9,62	8,1	2,3-9,2
			p <sub>2</sub> =0,0002		p <sub>2</sub> =0,000004		p <sub>3</sub> =0,0001	
IgG/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	45	27-54	27,34	21,2-76	113,16	66,4-157	108,3	92,2-142,4
			p <sub>2</sub> =0,0002		p <sub>2</sub> =0,006		p <sub>3</sub> =0,00014	
IgE/CD19 <sup>+</sup> , (нг/клетку)	195	59-217	755,11	686,3-794,2	611,2	454,6-1160	757,3	314,4-1073
			p <sub>1</sub> =0,004		p <sub>2</sub> =0,08		p <sub>3</sub> =0,002	

Примечание: p<sub>1</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>2</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>3</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группы.

Показатели соотношения  $IgM/CD19^+$  и  $IgG/CD19^+$  в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л уменьшались на 36% ( $p=0,0002$ ) и 39% ( $p=0,0002$ ), с уровнем билирубина 60-200 увеличивались на 98% ( $p=0,000004$ ) и 151% ( $p=0,006$ ) и с уровнем более 200 мкмоль/л – на 93 % ( $p_3=0,00014$  и 141 % ( $p_3=0,0001$ ) соответственно.

Показатели относительного синтеза  $IgE/CD19^+$  в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л увеличивались на 287 % ( $p=0,004$ ) и 288 % ( $p=0,002$ ). В группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л данные показатели значимо не изменялись по сравнению с группой контроля ( $p_2=0,08$ ).

На основании полученных результатов исследования можно заключить, что в группах больных механической желтухой желчнокаменного генеза отмечаются нарушения в гуморальном звене иммунитета, характеризующиеся разнонаправленным изменением показателей общих иммуноглобулинов классов А, М, G и E и их соотношения  $IgA/CD19^+$ ,  $IgM/CD19^+$ ,  $IgG/CD19^+$  и  $IgE/CD19^+$ . В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л формируется гипергаммаглобулинемия по классу E и его относительного синтеза; в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – гипергаммаглобулинемия по IgA, IgM, IgG, IgE с увеличением их относительного синтеза; в группе больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – гипергаммаглобулинемия по IgA, IgG и IgE, гипогаммаглобулинемия по IgM и увеличением их относительного синтеза.

### **3.3 Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой желчнокаменного генеза**

Согласно анализу показателей цитокиновой регуляции у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови выявлены изменения в формировании иммунного ответа по Th1-типу, которые представлены на рисунке 10 и в таблице 5.

Установлено изменение показателей одного из ключевых маркеров системных и местных патологических процессов TNF- $\alpha$  (пг/мл), которое в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л увеличивалось на 270 % (14 (4,15; 83,3),  $p=0.02$ ) по сравнению с контрольной группой (0,54 (0,38; 0,88)) (рисунок 10). В группах больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л значимых изменений по сравнению с группой контроля выявлено не было ( $p=0,06$  соответственно)

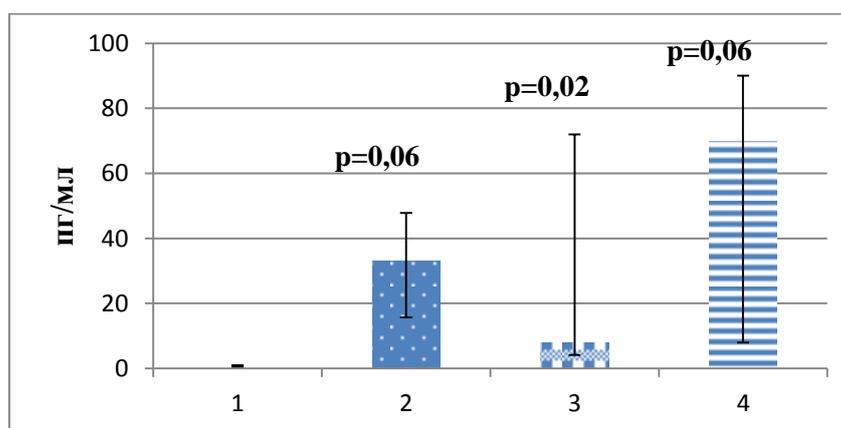


Рисунок 10 – Показатели TNF- $\alpha$  в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л..

Обращало внимание значительное увеличение показателей в группе больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль-л интерлейкина (IL)-2 на 469% ( $p=0,05 \cdot 10^{-10}$ ) и IL-18 на 4911% ( $p=0,000003$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 462% ( $p=0,04 \cdot 10^{-14}$ ) и 3833% ( $p=0,000006$ ), с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – на 308% ( $p=0,01 \cdot 10^{-7}$ ) и 9683% ( $p=0,00002$ ) (таблица 5).

Показатели IFN- $\gamma$  – регулятора цитотоксической и фагоцитарной активности клеток в группе больных с уровнем билирубина 60-200 и более 200 мкмоль/л увеличивались на 500% ( $p=0,000006$ ) и 2700% ( $p=0,02$ ) соответственно.

Таблица 5 – Уровень цитокинов в крови у больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови (Me, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контрольная группа, N=125 (1)		Механическая желтуха желчнокаменного генеза с уровнем билирубина					
			менее 60 мкмоль/л, N=20		60-200 мкмоль/л, N=41		более 200 мкмоль/л, N=23	
	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Me	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
IL-2, пг/мл	1,3	0,59-2,99	7,4	5,7-11,2	7,3	5,2-8,9	5,3	3,8-8,4
			$p_1=0,05*10^{-10}$		$p_2=0,04*10^{-14}$		$p_3=0,01*10^{-7}$	
INF – $\gamma$ , пг/мл	0,7	0,27-4,2	6	0,7-71	4,2	2,7-18,6	19,6	11,3-29,9
			$p_1=0,06$		$p_2=0,000006$		$p_3=0,02$	
IL-18, пг/мг	1,8	0,3-2,7	90,2	87,5-102,4	70,8	54,4-171	192,3	77,9-375
			$p_1=0,000003$		$p_2=0,000006$		$p_3=0,00002$	
IL-4, пг/мг	2,4	0,5-4,4	0,06	0,02-2,1	0,02	0,01-2,3	0,3	0,02-14,6
			$p_1=0,07$		$p_2=0,04*10^{-10}$		$p_3=0,001$	
IL-10, пг/мг	13,9	7,5-24,45	1,2	0,73-1,6	2,4	0,82-3,7	4,4	3,09-8,1
			$p_1=0,003$		$p_2=0,001$		$p_3=0,002$	

Примечание:  $p_1$  – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группы,  $p_2$  – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы,  $p_3$  – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группы..

В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л значимых изменений выявлено не было ( $p=0,06$ ).

При этом отмечалось зависимое от уровня билирубина в крови уменьшение показателей противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и IL-4. В группе больных с билирубином менее 60 мкмоль/л показатели IL-10 уменьшались на 97 % ( $p=0,003$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 83 % ( $p=0,001$ ). с билирубином более 200 мкмоль/л – на 68 % ( $p=0,002$ ). Показатели IL-4 в группах больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л уменьшались на 99% ( $p=0,04*10^{-10}$ ) и 88% ( $p=0,001$ ) соответственно. В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л значимых изменений по сравнению с группой контроля выявлено не было ( $p=0,07$ ).

Следовательно, у больных механической желтухой желчнокаменного генеза развивается дисбаланс в продукции про- и противовоспалительных цитокинов с девиацией клеточного иммунного ответа по Th1-типу, что проявляется в группах больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л увеличением IL-2, IL-18 и уменьшением IL-10; с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л – увеличением TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\gamma$  и уменьшением IL-10 и IL-4.

### **3.4 Особенности системы ПОЛ-АОЗ у больных механической желтухой желчнокаменного генеза**

Изменения в показателях, отражающие интенсификацию процессов ПОЛ и нарушение АОЗ крови в группах больных механической желтухой желчнокаменного генеза, представлены на рисунке 11 и в таблице 6. Было установлено увеличение показателей малонового диальдегида (МДА) в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л на 428 % по сравнению с группой контроля ( $p_1=0,02*10^{-7}$ ), с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 420 % ( $p_2=0,04*10^{-11}$ ), при билирубине более 200 мкмоль/л – на 493 % ( $p_3=0,01*10^{-5}$ ) (табл. 6).

При оценке показателей антиокислительной активности крови в группе больных с уровнем билирубина 200 мкмоль/л выявлено уменьшение активности супероксиддисмутазы (СОД, ед/ мин /1 г Hb) на 26 % (1421,3 (1387,5; 1536,8),  $p=0,02$ ) по сравнению с группой контроля (1917 (1668; 2372)). В группах больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и 60-200 мкмоль/л значимых изменений в активности антиокислительного фермента выявлено не было ( $p=0,07$ ).

Вместе с тем, активность глутатитон-S-трансферазы (ГСТ) и глутатионпероксидазы (ГПО) в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л увеличивалась на 194% ( $p=0,004$ ) и 361% ( $p=0,00007$ ); с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 107% ( $p=0,04*10^{-5}$ ) и 329% ( $p=0,000001$ ); с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – 166% ( $p=0,0002$ ) и 335% ( $p=0,0002$ ) соответственно.

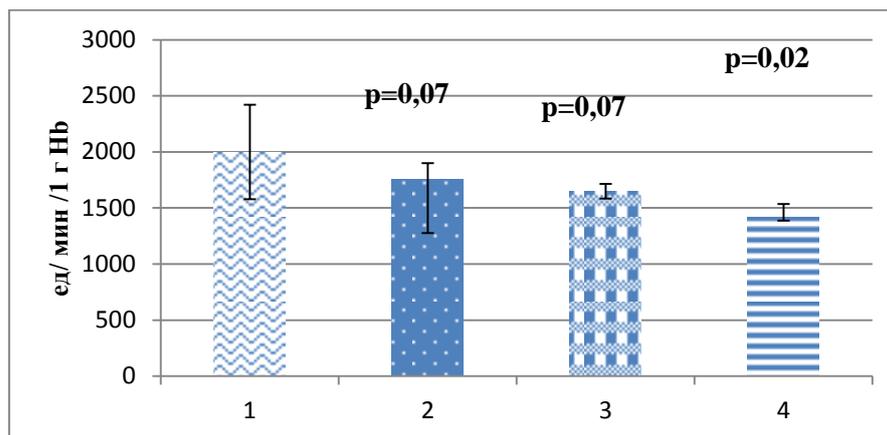


Рисунок 11 – Показатели активности супероксиддисмутазы в крови: 1 – контрольная группа; 2 – группа больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л; 3 – группа больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы; 4 – группа больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

Таблица 6 – Показатели системы ПОЛ-АОЗ в крови у больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина (Ме, C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)

Показатели	Контрольная группа, N=125 (1)		Механическая желтуха желчнокаменного генеза с уровнем билирубина					
			менее 60 мкмоль/л, N=20		60-200 мкмоль/л, N=41		более 200 мкмоль/л, N=23	
	Ме	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Ме	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Ме	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>	Ме	C <sub>25</sub> -C <sub>75</sub>
МДА, нмоль/ 1 г Hb	10,63	9,05-17,54	56,1	49,1-58,6	55,3	51,2-65,8	63	58,1-65,3
			p <sub>1</sub> =0,02*10 <sup>-7</sup>		p <sub>2</sub> =0,04*10 <sup>-11</sup>		p <sub>3</sub> =0,01*10 <sup>-5</sup>	
Кат, ммоль/с/ 1 г Hb	1,81	1,38-2,15	1,4	0,93-1,8	1,2	0,9-1,5	1,5	1,2-1,7
			p <sub>1</sub> =0,003		p <sub>2</sub> =0,001		p <sub>3</sub> =0,02	
ГЛ, мкмоль/ 1 г Hb	4,52	2,23-5,99	0,46	0,23-0,61	0,5	0,3-0,63	0,23	0,17-0,28
			p <sub>1</sub> =0,0001		p <sub>2</sub> =0,00001		p <sub>3</sub> =0,01	
ГСТ, ммоль/мин на 1 г Hb	4,29	2,82-6,24	12,6	9,1-15,4	8,9	8-10,9	11,4	10,1-12,5
			p <sub>1</sub> =0,004		p <sub>2</sub> =0,04*10 <sup>-5</sup>		p <sub>3</sub> =0,0002	
ГПО мкмоль/ 1 г Hb	75	45,74-139,1	346	299,3-355	322,4	288,1-329	326,5	324-332,4
			p <sub>1</sub> =0,00007		p <sub>2</sub> =0,000001		p <sub>3</sub> =0,0002	

Примечание: p<sub>1</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>2</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной группы, p<sub>3</sub> – значимость различий при сравнении группы больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группы..

Показатели глутатиона (ГЛ) и каталазы (Кат) в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л уменьшались на 90% ( $p=0,0001$ ) и 23% ( $p=0,003$ ); с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – на 89% ( $p=0,00001$ ) и 34% ( $p=0,001$ ); с билирубином более 200 мкмоль/л – на 95% ( $p=0,01$ ) и 17% ( $p=0,02$ ) соответственно.

При расчете интегрального показателя – коэффициента окислительного стресса установлено, что в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л величина КОС составила 8 (5,3-9 ,  $p=0,0007$ ); с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – 10,3 (7-14,2,  $p=0,00002$ ); с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – 17 ( 15,7-22,6,  $p=0,001$ ). В группе контроля –1,1 (0,8-1,5).

Полученные результаты свидетельствуют, что воспалительный процесс у больных механической желтухой желчнокаменного генеза сопровождается развитием окислительного стресса, проявления которого определяются степенью выраженности патологического процесса, напрямую зависящего от уровня билирубина. Возникающий на этом фоне дисбаланс в системе ПОЛ характеризуется в обследуемых группах больных увеличением вторичных продуктов окислительной модификации липидов – МДА, активности глутатион-s-трансферазы и глутатионпероксидазы при недостаточной выраженности антиокислительной активности супероксиддисмутазы, каталазы и восстановленного глутатиона.

### **3.5. Корреляционный анализ иммунной системы и ПОЛ-АОЗ у больных механической желтухой желчнокаменного генеза**

Для обоснования влияния выявленных закономерностей нарушения функционирования иммунной системы и ПОЛ-АОЗ был проведен корреляционный анализ внутри- и межсистемных взаимосвязей между параметрами клеточно-гуморального иммунитета, проокислительных и

антиокислительных параметров крови в группах больных механической желтухой желчнокаменного генеза.

По результатам корреляционного анализа в контрольной группе выявлено 14 сильных положительных корреляционных связей между параметрами иммунной системы:  $CD3^+$  и  $CD8^+$  ( $r=0,89$ ,  $p<0,05$ ),  $CD3^+$  и МДА ( $r=0,77$ ;  $p<0,05$ ),  $CD3^+$  и  $CD4^+$  ( $r=0,93$ ;  $p<0,05$ ),  $CD3^+$  и  $CD16^+$  ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  и  $CD8^+$  ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  и  $CD16^+$  ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ),  $CD16^+$  и  $CD8^+$  ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ),  $INF-\gamma$  и  $CD19^+$  ( $r=0,82$ ;  $p<0,05$ ),  $INF-\gamma$  и  $TNF-\alpha$  ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ),  $INF-\gamma$  и  $IL-18$  ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ),  $TNF-\alpha$  и  $IL-18$  ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ),  $TNF-\alpha$  и  $CD19^+$  ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ),  $IL-18$  и  $CD19^+$  ( $r=0,81$ ;  $p<0,05$ ),  $CD19^+$  и  $IgE$  ( $r=0,78$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 12) .

Эти связи являются логичными и показывают взаимодействия между Т-лимфоцитарным звеном, НК-клетками и продуктами ПОЛ, устанавливают особенности цитокиновой регуляции отдельных звеньев иммунной системы.

В основной группе больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови выявлено увеличение количества различных по силе и направлению корреляционных взаимосвязей, что связано с напряжением в системе иммунной, цитокиновой и ПОЛ-АОЗ регуляции. Так, в группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л были найдены 24 корреляционные взаимосвязи. Положительная сильная корреляционная связь была у  $CD3^+$  и  $CD8^+$  ( $r=0,86$ ;  $p<0,05$ ),  $CD3^+$  и  $CD16^+$  ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ),  $CD3^+$  и  $CD4^+$  ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ),  $CD3^+$  и  $INF\gamma$  ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  и  $CD19^+$  ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  и  $CD8^+$  ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  и  $IgG$  ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  и  $IgM$  ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ),  $CD4^+$  и  $IL-18$  ( $r=0,90$ ;  $p<0,05$ ),  $CD8^+$  и  $CD16^+$  ( $r=0,81$ ;  $p<0,05$ ),  $CD8^+$  и  $HLA-DR^+$  ( $r=0,79$ ;  $p<0,05$ ),  $CD8^+$  и  $IL-2$  ( $r=0,66$ ;  $p<0,05$ ),  $CD19^+$  и  $CD95^+$  ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ),  $CD95^+$  и Кат ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ),  $CD19^+$  и  $HLA-DR^+$  ( $r=0,80$ ;  $p<0,05$ ),  $CD95^+$  и СОД ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ),  $HLA-DR^+$  и  $CD95^+$  ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ), лейкоциты и Кат ( $r=0,62$ ;  $p<0,05$ ), билирубин и  $IL-2$  ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ), билирубин и  $INF\gamma$  ( $r=0,68$ ;

$p < 0,05$ ), IgA и IgM ( $r=0,86$ ;  $p < 0,05$ ), IgM и IgG ( $r=0,89$ ;  $p < 0,05$ ), IgA и IgG ( $r=0,91$ ;  $p < 0,05$ ). Выявлены две отрицательные корреляционные взаимосвязи между IL-10 и IgA ( $r = -0,76$ ;  $p < 0,05$ ), IL-10 и IgG ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 13).

В группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л было выявлено 27 сильных корреляционных взаимосвязей. Положительная связь была между  $CD4^+$  и  $CD8^+$  ( $r=0,70$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD8^+$  и  $CD19^+$  ( $r=0,62$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD4^+$  и  $CD19^+$  ( $r=0,58$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD16^+$  и  $CD19^+$  ( $r=0,55$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD8^+$  и  $CD16^+$  ( $r=0,80$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD8^+$  и HLA-DR<sup>+</sup> ( $r=0,61$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD19^+$  и IL-18 ( $r=0,68$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD25^+$  и HLA-DR<sup>+</sup> ( $r=0,53$ ;  $p < 0,05$ ),  $CD19^+$  и  $CD25^+$  ( $r=0,59$ ;  $p < 0,05$ ), HLA-DR<sup>+</sup> и IgA ( $r=0,82$ ;  $p < 0,05$ ), HLA-DR<sup>+</sup> и  $CD95^+$  ( $r=0,51$ ;  $p < 0,05$ ), IgA и IgM ( $r=0,81$ ;  $p < 0,05$ ), IgM и ГСТ ( $r=0,90$ ;  $p < 0,05$ ), IgM и IgG ( $r=0,70$ ;  $p < 0,05$ ), IgA и IgG ( $r=0,73$ ;  $p < 0,05$ ), IgA и IL-10 ( $r=0,54$ ;  $p < 0,05$ ), IgA и IL-4 ( $r=0,86$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и IL-2 ( $r=0,90$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и IL-18 ( $r=0,90$ ;  $p < 0,05$ ), МДА и СОД ( $r=0,90$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 14).

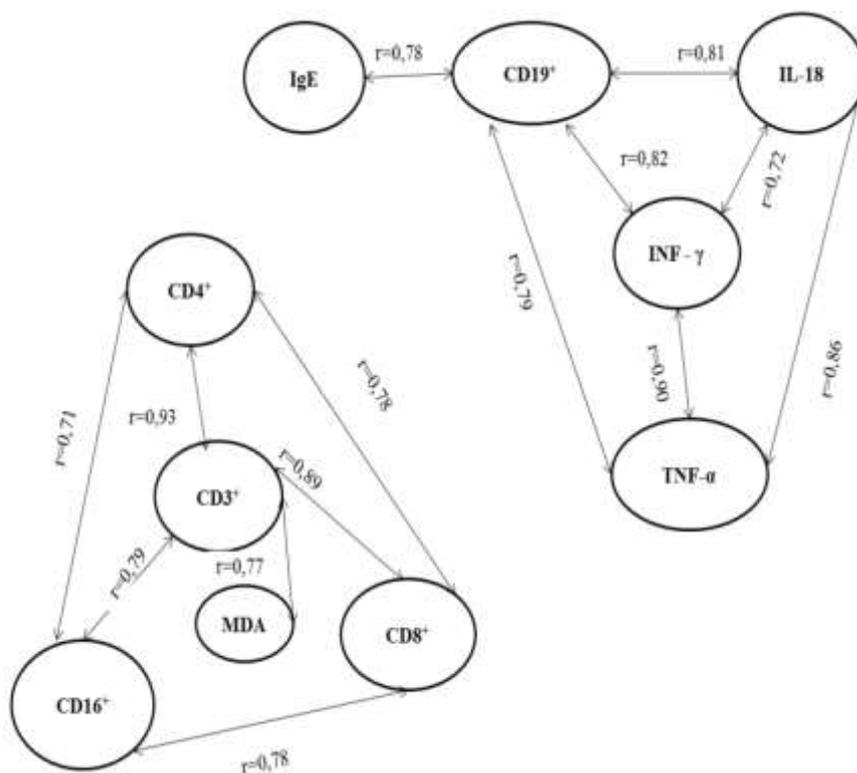


Рисунок 12 – Корреляционные связи в контрольной группе.

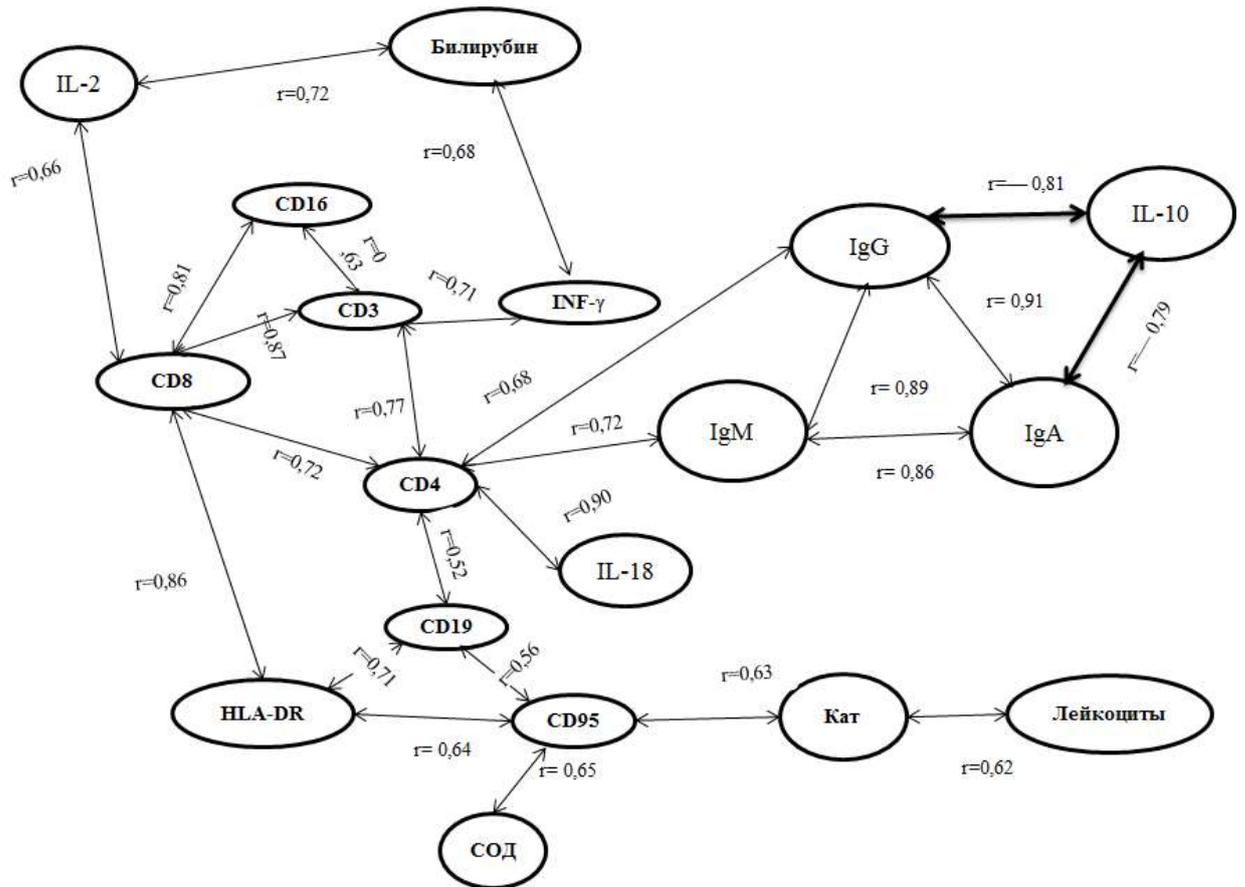


Рисунок 13 – Корреляционные связи в группе больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л.

Выявлено семь отрицательных взаимосвязей: TNF- $\alpha$  и CD8<sup>+</sup> ( $r= -0,57$ ;  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  и CD4<sup>+</sup> ( $r= -0,57$ ;  $p<0,05$ ), TNF- $\alpha$  и CD19<sup>+</sup> ( $r= -0,57$ ;  $p<0,05$ ), CD19<sup>+</sup> и IgE ( $r= -0,56$ ;  $p<0,05$ ), IL-4 и лимфоциты ( $r= -0,57$ ;  $p<0,05$ ), IL-4 и HLA-DR<sup>+</sup> ( $r= -0,79$ ;  $p<0,05$ ), IL-4 и СОД ( $r= -0,96$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 14).

В группе больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л было выявлено 32 сильных корреляционных связей. Положительная сильная связь была у CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> ( $r=0,76$ ;  $p<0,05$ ), CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> ( $r=0,59$ ;  $p<0,05$ ), CD3<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> ( $r=0,70$ ;  $p<0,05$ ), CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> ( $r=0,71$ ;  $p<0,05$ ), CD4<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ), CD4<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ), CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> ( $r=0,68$ ;  $p<0,05$ ), CD8<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ), CD19<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ), CD8<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> ( $r=0,69$ ;  $p<0,05$ ), CD19<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> ( $r=0,64$ ;  $p<0,05$ ),

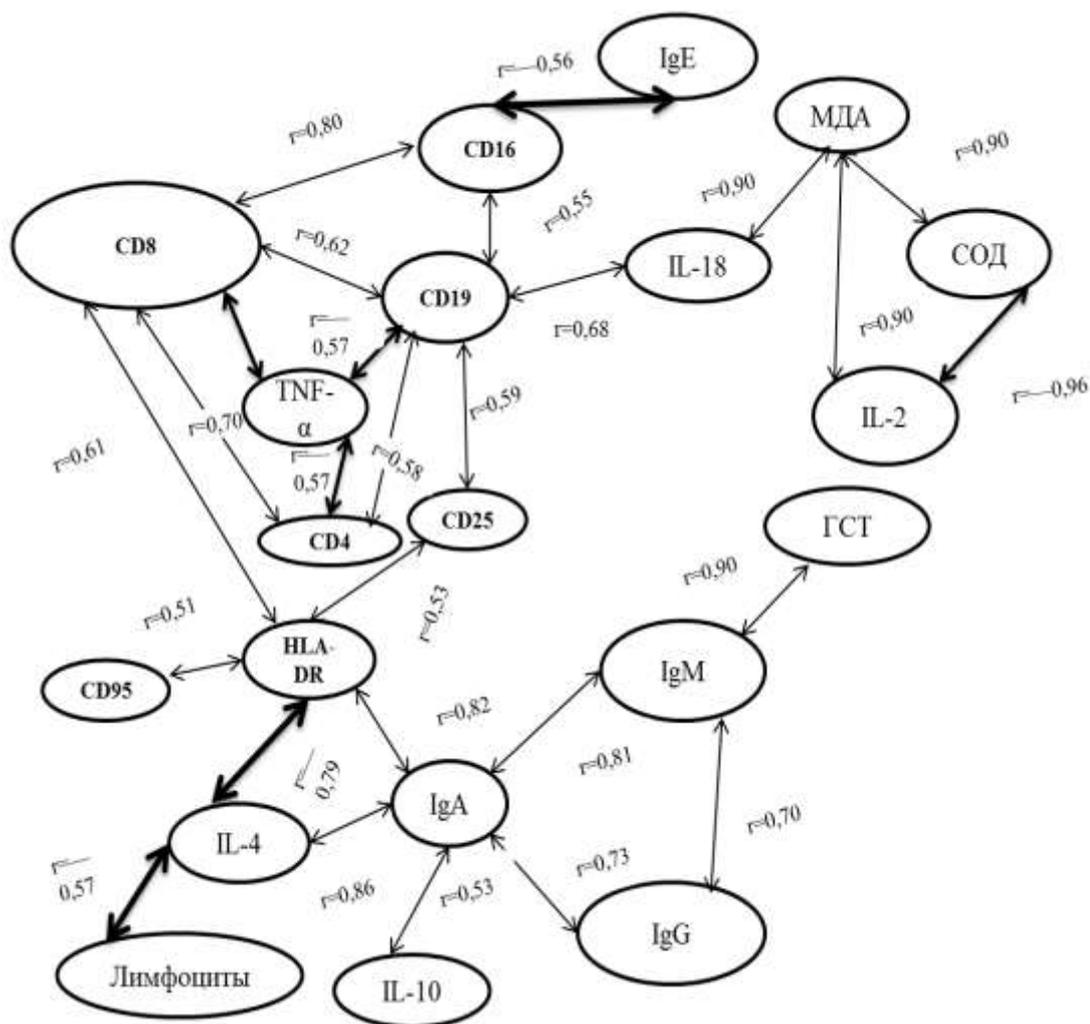


Рисунок 14 – Корреляционные связи в группе больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л.

CD19<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,65; p<0,05), CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,59; p<0,05), HLA-DR<sup>+</sup> и СОД (r=0,61; p<0,05), CD25<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,66; p<0,05), CD95<sup>+</sup> и СОД (r=0,65; p<0,05), HLA-DR<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,72; p<0,05), CD95<sup>+</sup> и Кат (r=0,63; p<0,05), лейкоциты и Кат (r=0,60; p<0,05), IgA и IgM (r=0,60; p<0,05), IgA и IgG (r=0,57; p<0,05), IgM и IgG (r=0,69; p<0,05), ГСТ и CD4<sup>+</sup> (r=0,58; p<0,05), ГСТ и CD8<sup>+</sup> (r=0,77; p<0,05), ГСТ и CD16<sup>+</sup> (r=0,58; p<0,05), ГСТ и CD19<sup>+</sup> (r=0,66; p<0,05), ГСТ и CD95<sup>+</sup> (r=0,57; p<0,05), ГСТ и лимфоциты (r=0,66; p<0,05) (рис. 15).

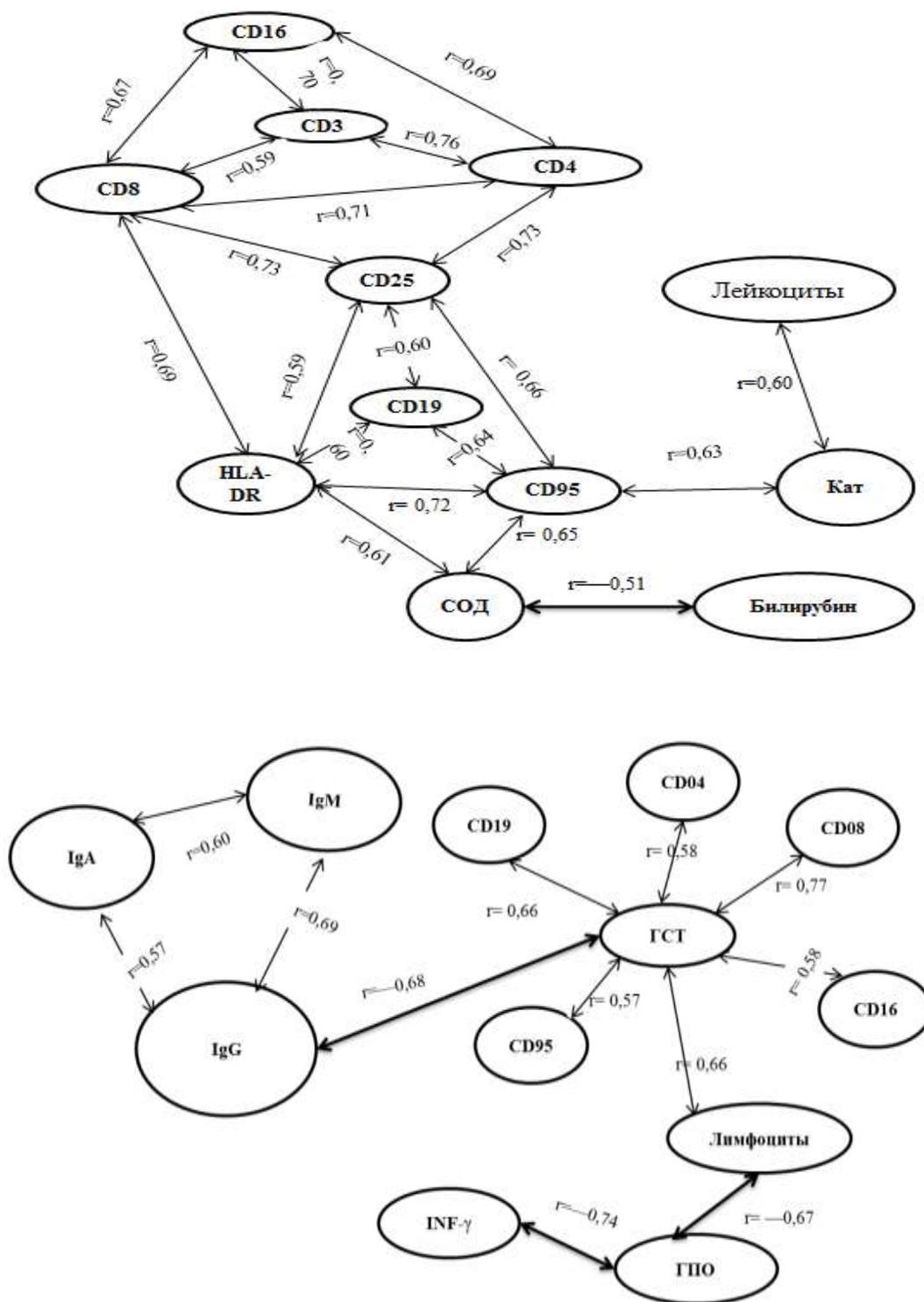


Рисунок 15 – Корреляционные связи в группе больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

Были выявлены четыре отрицательные корреляционные взаимосвязи: ГПО и лимфоциты ( $r=-0,67$ ;  $p<0,05$ ), ГПО и  $INF-\gamma$  ( $r=-0,74$ ;  $p<0,05$ ), IgG и ГСТ ( $r=-0,68$ ;  $p<0,05$ ), СОД и билирубин ( $r=-0,51$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 15).

Таким образом, у больных механической желтухой желчнокаменного генеза формируются зависимые от уровня билирубина нарушения функционирования различных звеньев иммунного ответа и системы ПОЛ-АОЗ, отличающиеся между собой числом, силой и направленностью связей. Увеличение числа отрицательных корреляционных связей в группе больных с уровнем билирубина более 60 мкмоль/л указывает на развитие напряжения в системе иммунного регулирования процессов ПОЛ при развитии механической желтухи.

### **3.7. Выявление наиболее информативных иммунологических и ПОЛ-АОЗ показателей у больных механической желтухой желчнокаменного генеза**

Для поиска наиболее значимых показателей иммунной и ПОЛ-АОЗ систем и различий между ними у больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с различным уровнем билирубина в крови применялся дискриминантный анализ на основе метода Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 10). Число исследуемых иммунологических параметров соответствовало числу заданных шагов.

Значения и статистическая достоверность Уилкса и частичной  $\lambda$  для группы больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с билирубином менее 60 мкмоль/л показаны в таблице 7.

Таблица 7 – Значения и статистическая достоверность Уилкса и частичной  $\lambda$  для дискриминантной модели в группе больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с билирубином менее 60 мкмоль/л

Показатели	$\lambda$ Уилкса	Частичная $\lambda$	p
CD3 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,029	0,714	0,02
IL-2, пг/мл	0,872	0,371	0,0003
IL-10, пг/мл	0,913	0,741	0,00001
МДА, нмоль/ 1 г Нв	0,274	0,510	0,00001

Были выявлены следующие параметры дискриминантной модели «Механическая желтуха желчнокаменного генеза у больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л – Контрольная группа»: IL-10 (p=0,00001, CD3<sup>+</sup>-клеток (p=0,02), МДА (p=0,00001) и IL-2 (p=0,0003) (по убыванию). В итоге 92,7% примеров классификатором распознавались правильно.

Значения и статистическая достоверность Уилкса и частичной  $\lambda$  для группы больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с билирубином 60-200 мкмоль/л показаны в таблице 8. Число исследуемых иммунологических параметров соответствовало числу заданных шагов. Были выявлены следующие параметры дискриминантной модели «Механическая желтуха желчнокаменного генеза с билирубином 60-200 мкмоль/л – Контрольная группа»: TNF- $\alpha$  (p=0,005), CD16<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>- клеток (p=0,01), IL-10 (p=0,000004), МДА (p=0,0004), IL-2 (p=0,00003) и каталаза (p=0,01) (по убыванию). В таблице 8 представлены величины коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций. В итоге 91.3 % примеров классификатором распознавались правильно.

Значения и статистическая достоверность Уилкса и частичной  $\lambda$  для группы больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с билирубином более 200 мкмоль/л показаны в таблице 9. Были выявлены следующие следующие параметры дискриминантной модели «Механическая желтуха желчнокаменного генеза с билирубином 60-200 мкмоль/л –

Контрольная группа»: IL-2 ( $p=0,000002$ ), IL-10 ( $p=0,0000007$ ), IgG ( $p=0,005$ ), супероксиддисмутаза (СОД) ( $p=0,015$ ), МДА ( $p=0,00001$ ), Кат ( $p=0,01$ ), IgM ( $p=0,003$ ), глутатионпероксидаза (ГПО) ( $p=0,003$ ), CD3<sup>+</sup>- и CD16<sup>+</sup>-клеток ( $p=0,01$ ,  $p= 0,02$ ) (по убыванию). В таблице 9 представлены величины коэффициентов и константы линейных дискриминантных функций. В итоге 93.5 % примеров классификатором распознавались правильно.

Таблица 8 – Значения и статистическая достоверность Уилкса и частичной  $\lambda$  для дискриминантной модели «Механическая желтуха желчнокаменного генеза с билирубином 60-200 мкмоль/л – Группа контроля»

Показатели	$\lambda$ Уилкса	Частичная $\lambda$	p
CD3 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,031	0,814	0,01
CD16 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,030	0,840	0,01
IL-2, пг/мл	0,891	0,466	0,00003
IL-10, пг/мл	0,954	0,747	0,000004
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,893	0,855	0,005
МДА, нмоль/ 1 г Hb	0,282	0,499	0,0004
Кат, ммоль/с/ 1 г Hb	0,178	0,341	0,01

Таблица 9 – Значения и статистическая достоверность Уилкса и частичной  $\lambda$  для дискриминантной модели «Механическая желтуха желчнокаменного генеза с билирубином более 200 мкмоль/л – Группа контроля»

Показатели	$\lambda$ Уилкса	Частичная $\lambda$	p
CD3 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,045	0,827	0,01
CD16 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,040	0,799	0,02
IgM, (г/мл)	0,126	0,244	0,003
IgG, (г/мл)	0,979	0,914	0,005
IL-2, пг/мл	0,999	0,485	0,000002
IL-10, пг/мл	0,980	0,788	0,0000007
МДА, нмоль/ 1 г Hb	0,277	0,522	0,00001
СОД ед/ мин/ г Hb	0,841	0,423	0,015
Кат, ммоль/с/ 1 г Hb	0,188	0,339	0,01
ГПО мкмоль/г Hb	0,093	0,231	0,003

Для всех групп больных механической желтухой вне зависимости от уровня билирубина общими значимыми показателями, характеризующими иммунные реакции организма, были: IL-2, МДА и IL-10 и CD3<sup>+</sup>-клеток.

У больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л увеличивалось число значимых показателей до 7. К общим показателям добавлялись TNF- $\alpha$ , CD16<sup>+</sup>-клеток и Кат.

Количество значимых параметров у больных механической желтухой с билирубином более 200 мкмоль/л было равно 10. К общим для всех больных параметрам добавлялись сниженные IgM, IgG и СОД, также по сравнению с группой больных с билирубином 60-200 мкмоль/л значимым параметром переставал быть TNF- $\alpha$ .

Дополнительно были определены наиболее информативные показатели, характеризующие максимально возможные различия в исследуемых системах между группой больных механической желтухой с разным уровнем билирубина и контрольной группой.

Для исследуемых групп были построены дискриминантные уравнения, которые представлены ниже.

1. F1 – линейная дискриминантная функция для больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л.

$$F1 = -1,99 + 0,01 * IL-10 + 0,27 * IL-2 + 0,67 * МДА + 0,43 * CD3^+-клетки$$

Контрольная группа:

$$F4 = -0,76 + 0,001 * IL-10 + 0,05 * МДА + 0,3 * Кат + 0,09 * IL-2 + 0,17 * ГПО + 0,08 * IgG + 0,06 * IgM + 0,36 * СОД - 0,07 * CD3^+-клетки - 0,10 * CD16^+-клетки - 0,09 * TNF-\alpha$$

$$F_i \max 1,8832$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

KB1-2= - 32,624 + 2,327 \* IL-10+ 1,17 \* IL-2 + 1,940 \* МДА – 0,522 \* CD3<sup>+</sup>-  
клетки

Наиболее информативными показателями в группе больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л явились: IL-10 (p<0,001), IL-2 (p<0,001), МДА (p<0,001) и CD3<sup>+</sup>-клетки (p<0,02). Диаграмма распределения групп больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л основной и контрольной групп по значениям канонической величины представлены на рисунке 16.

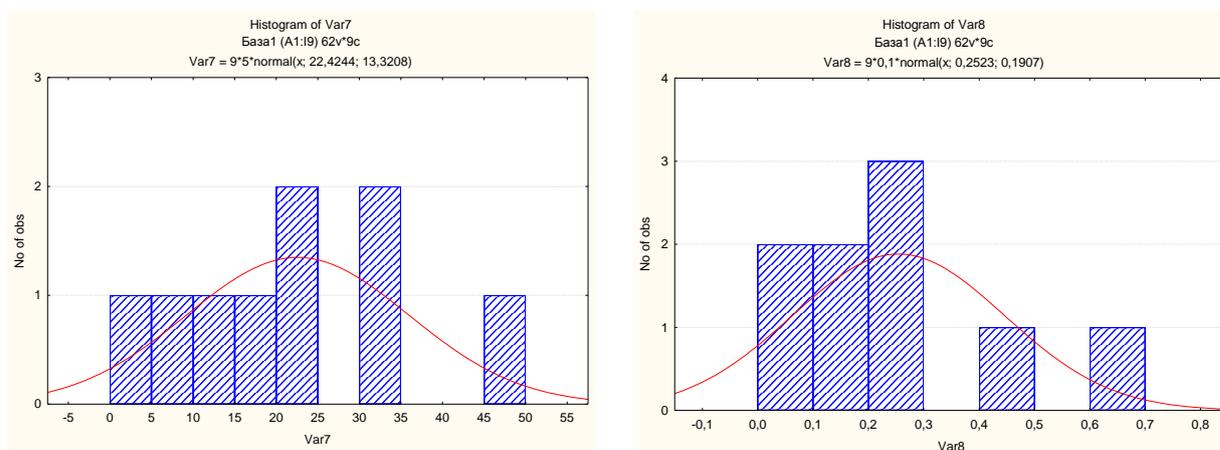


Рисунок 16 – Диаграммы распределения значений канонической величины для больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (1) и контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с билирубином менее 60 мкмоль/л и контрольной групп составило  $D1= 17946,32$ . Величина правильности классификации составила – 99%.

2. F2 – линейная дискриминантная функция для больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л.

$$F2 = -7,7 + 2,23 * \text{TNF-}\alpha + 1,67 * \text{CD16}^+ \text{-клетки} + 0,94 * \text{CD3}^+ \text{-клеток} + 0,79 * \text{IL-10} + 0,74 * \text{МДА} + 0,41 * \text{IL-2} + 0,22 * \text{Кат}$$

Контрольная группа:

$$F4 = -0,76 + 0,001 * \text{IL-10} + 0,05 * \text{МДА} + 0,3 * \text{Кат} + 0,09 * \text{IL-2} + 0,17 * \text{ГПО} + 0,08 * \text{IgG} + 0,06 * \text{IgM} + 0,36 * \text{СОД} - 0,07 * \text{CD3}^+ \text{-клетки} - 0,10 * \text{CD16}^+ \text{-клетки} - 0,09 * \text{TNF-}\alpha$$

$$F_i \text{ max } 7,571$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$\text{KB1-2} = 14,187 + 3,784 * \text{TNF-}\alpha + 2,948 * \text{CD16}^+ \text{-клетки} + 2,776 * \text{CD3}^+ \text{-клетки} + 1,618 * \text{IL-10} + 0,617 * \text{МДА} + 1,473 * \text{IL-2} - 0,973 * \text{Кат}$$

Наиболее информативными показателями в группе больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л являлись: TNF $\alpha$  (p<0,005), CD16<sup>+</sup>-клетки (p<0,01), CD3<sup>+</sup>-клетки (p<0,01), IL-10 (p<0,001), МДА (p<0,0004), IL-2 (p<0,001) и Кат (p<0,01).

Диаграмма распределения значений канонической величины для больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и контрольной групп представлены на рисунке 17.

3. F3 – линейная дискриминантная функция для больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

$$F3 = -9,56 + 1,75 * \text{IgG} + 1,56 * \text{CD3}^+ \text{-клетки} + 1,3 * \text{CD16}^+ \text{-клетки} + 0,61 * \text{IL-10} + 0,53 * \text{МДА} + 0,19 * \text{IL-2} + 0,39 * \text{СОД} + 0,28 * \text{Кат} + 0,18 * \text{IgM} + 0,13 * \text{ГПО}$$

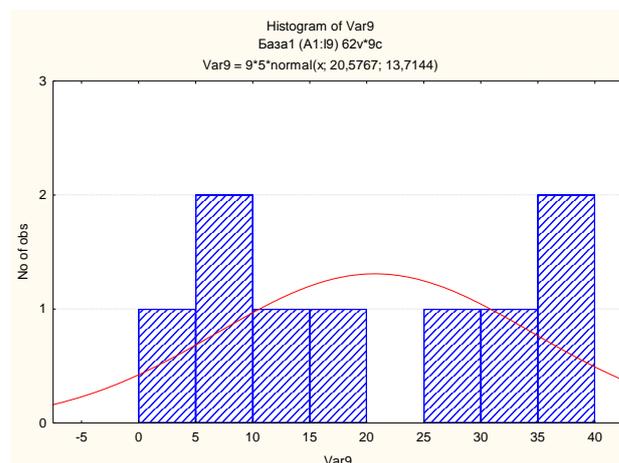
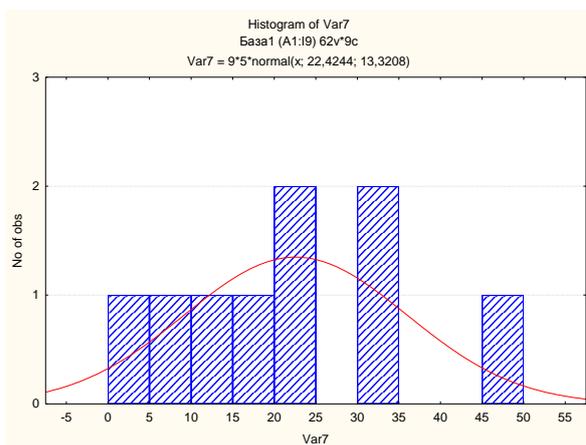


Рисунок 17 – Диаграммы распределения значений канонической величины для больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л (1) и контрольной группы (2).

Расстояние Махаланобиса  $D2 = 27381,33$ , величина правильности классификации – 99%.

Контрольная группа:

$$F4 = -0,76 + 0,001 * IL-10 + 0,05 * МДА + 0,3 * Кат + 0,09 * IL-2 + 0,17 * ГПО + 0,08 * IgG + 0,06 * IgM + 0,36 * СОД - 0,07 * CD3^+-клетки - 0,10 * CD16^+-клетки - 0,09 * TNF-\alpha$$

$$Fi \max 9,452$$

Каноническая величина (КВ) для исследуемых групп определялась с помощью канонического уравнения:

$$KB1-2 = 24,19 + 3,44 * IgG + 2,73 * CD3^+-клетки + 3,18 * CD16^+-клетки + 1,8 * IL-10 + 1,75 * МДА + 0,19 * IL-2 + 1,49 * СОД + 0,98 * Кат + 0,42 * IgM + 0,4 * ГПО$$

Наиболее информативными показателями в группе больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л. являлись: IgG ( $p < 0,005$ ), CD3<sup>+</sup>-клетки ( $p < 0,01$ ), CD16<sup>+</sup>-клетки ( $p < 0,02$ ), IL-10 ( $p < 0,0000007$ ), МДА ( $p < 0,00001$ ), IL-2 ( $p < 0,000002$ ),

СОД ( $p < 0,015$ ), Кат ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,003$ ), ГПО ( $p < 0,003$ ). Диаграмма распределения значений канонической величины для больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной групп представлены на рисунке 18.

Расстояние Махаланобиса ( $D4$ ) = 16409,82, величина правильности классификации – 99%.

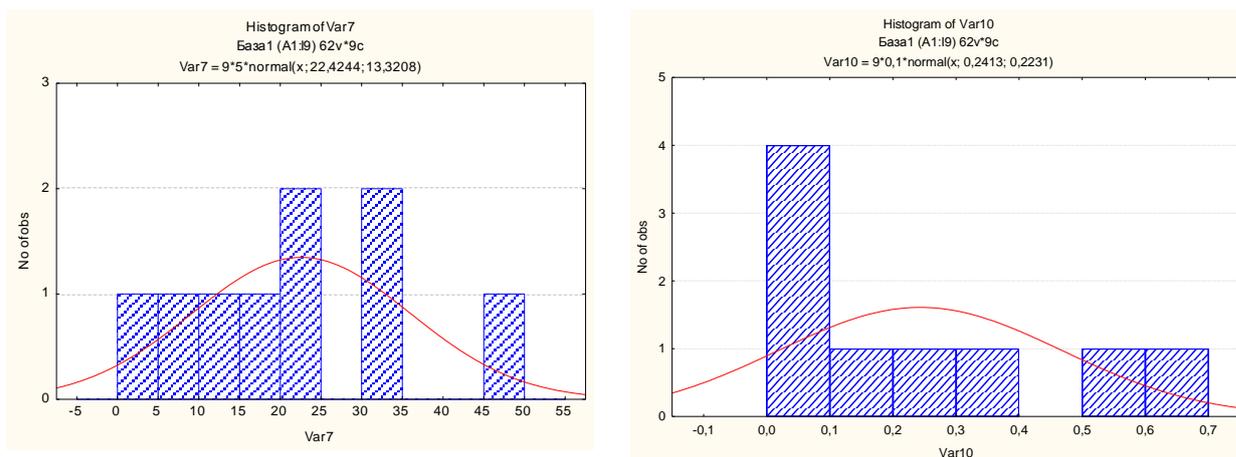


Рисунок 18 – Диаграммы распределения значений канонической величины для больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л (1) и контрольной группы (2).

Линейные дискриминантные уравнения дают возможность по условию  $F_i \max$  отнести обследованных больных механической желтухой желчнокаменного генеза к той или иной группе и установить точность различий. Суммарный показатель правильности классификации составил 99%, что является надежным критерием отнесения больных к группам.

Таким образом, полученные с помощью статистических анализов наиболее информативные показатели, характеризуют состояние иммунной и ПОЛ-АОЗ систем у больных механической желтухой желчнокаменного генеза могут быть использованы в качестве диагностических критериев

развития заболевания. На основании полученных результатов разработаны концептуальные схемы, которые представлены на рисунках 19, 20, 21.



Рисунок 19 – Концептуальная схема изменений иммунной, ПОЛ-АОЗ систем при механической желтухе желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л.

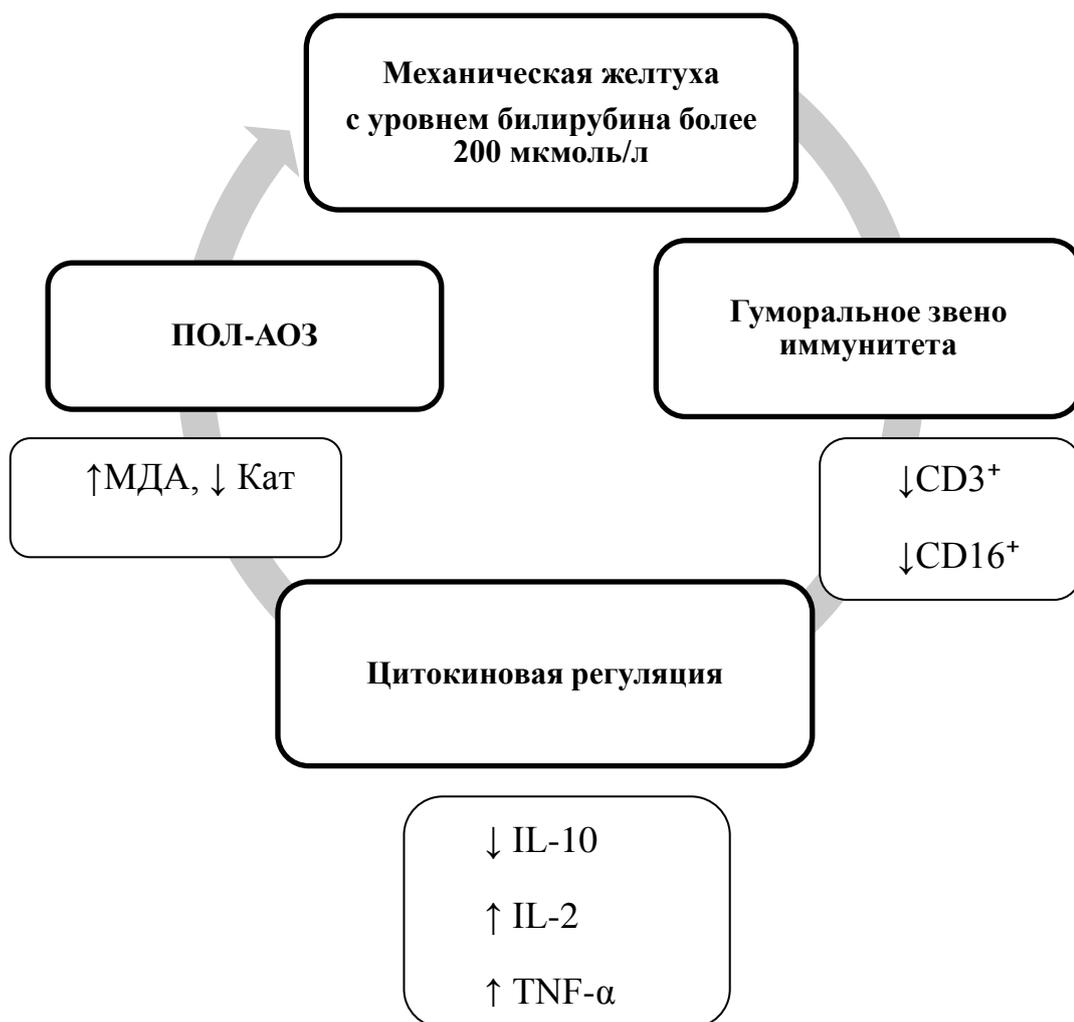


Рисунок 20 – Концептуальная схема изменений иммунной, ПОЛ-АОЗ систем при механической желтухе желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л.

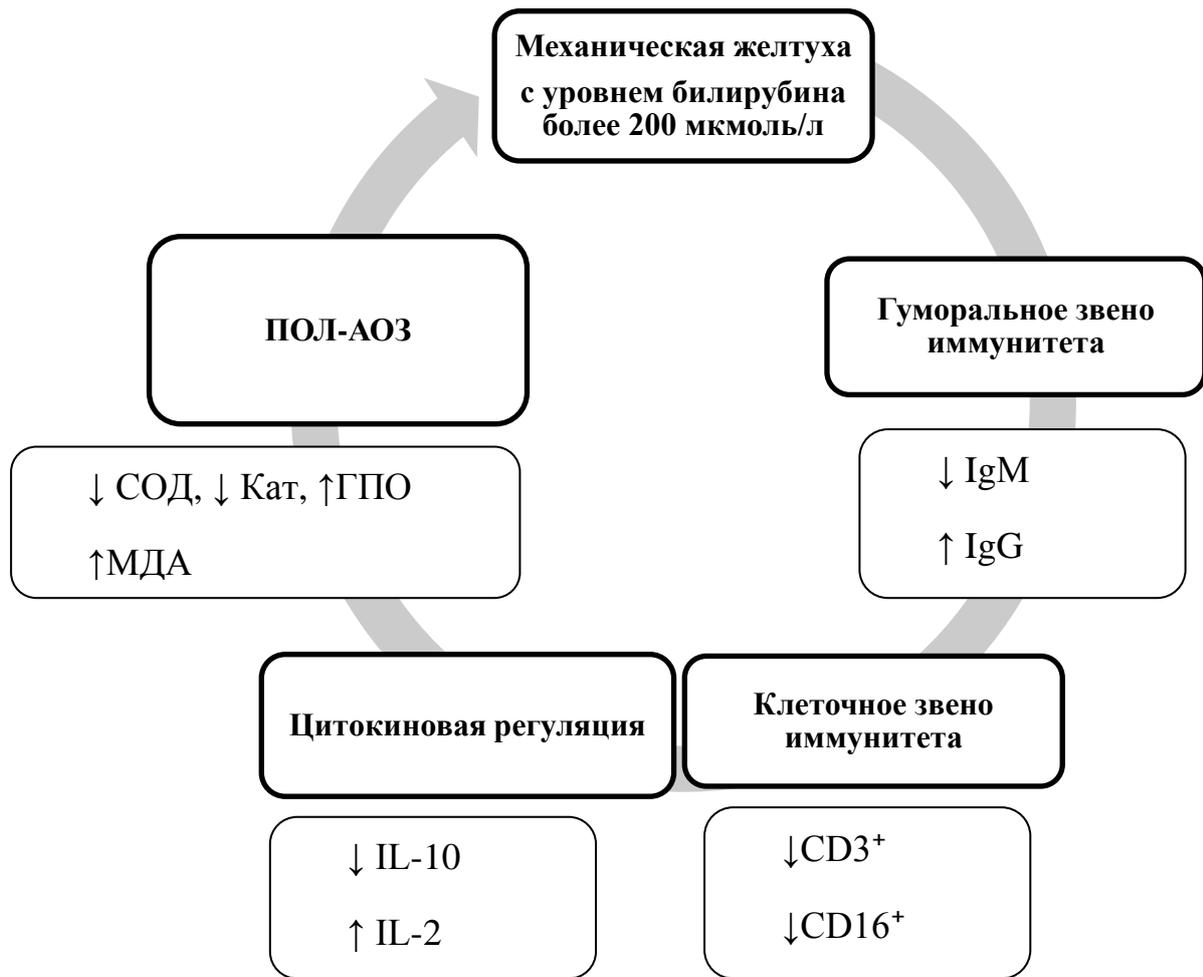


Рисунок 21 – Концептуальная схема изменений иммунной, ПОЛ-АОЗ систем при механической желтухе желчнокаменного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди хирургических заболеваний внепеченочных протоков наиболее тяжелыми являются те, при которых имеется стойкая непроходимость магистральных желчных ходов с дальнейшим развитием клиники механической желтухи. Механическая или обтурационная желтуха обусловлена наличием препятствия в желчевыводящих путях. В результате чего нарушается отток желчи в ДПК, что приводит к билирубинемии, выраженной интоксикации, полиорганной и печеночной недостаточности [1, 124].

Люди с механической желтухой встречаются от 12,0 до 45,2 % случаев при всех заболеваниях органов билиопанкреатодуоденальной зоны [17, 37, 110]. При этом в случае доброкачественного генеза, частота механической желтухи от 4,8 до 22,5 %, а при злокачественном генезе — от 36,6 до 47,0 % [3, 53, 100, 164]. Ежегодно в РФ на 800 000 человек увеличивается количество больных с механической желтухой, у большинства пациентов выявляют симптомы внепеченочного холестаза [19, 26, 48, 56, 122]. При механической желтухе частота осложнений колеблется от 47 до 70 % случаев, при этом у пациентов неопухолевого генеза летальный исход происходит в 10 – 25 % [11], а у пациентов злокачественного генеза – до 40 % [27, 82, 92]. Тяжесть состояния и высокая частота осложнений при механической желтухе обусловлена длительностью самой механической желтухи и ограниченностью хирургического лечения при данной патологии [125].

Актуальность изучения механизмов иммунных нарушений и метаболических расстройств при механической желтухе обусловлена недостаточностью сведений о системе перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты и состоянии иммунной регуляции. Отсутствуют работы, в которых комплексно изучались особенности врожденного,

адаптивного иммунитета с особенностями работы антиоксидантной и прооксидантной систем при механической желтухе.

В нашем исследовании применялся комплексный подход к изучению иммунной реактивности и состояния системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты с различным уровнем билирубина в крови, что позволило установить патофизиологические механизмы прогрессирования механической желтухи желчнокаменного генеза.

Механическую желтуху делят на группы по степени тяжести в зависимости от уровня общего билирубина сыворотки крови, осложнений и «опухолевого фактора» [25]. Самым значимым считается уровень билирубина в крови первичный и в динамике. В нашем исследовании больные механической желтухой желчнокаменного генеза были разделены на три группы в зависимости от содержания билирубина (менее 60, 60-200, более 200 мкмоль/л).

Эффективный иммунный ответ при механической желтухе зависит от слаженной работы всех его звеньев, при этом изменения клеточного звена играют важную роль [15, 46, 131].

Изменение содержания Т-лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$  свидетельствовало о формировании недостаточности клеточно-эффекторного звена иммунитета у больных механической желтухой желчнокаменного генеза [15, 20, 46, 67, 176, 177, 198].

На способность к пролиферации и дифференцировке указывает количество клеток с фенотипом  $CD25^+$ , у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л снижалось количество лимфоцитов данного фенотипа [67, 171, 213]. С увеличением билирубина свыше 60 мкмоль/л у больных увеличивалось количество лимфоцитов с маркером ранней активации.

Так же у всех больных механической желтухой желчнокаменного генеза уменьшалось количество клеток с маркером готовности к апоптозу

(CD95<sup>+</sup>-клетки), что указывает на пролонгированность патологических процессов при механической желтухе [67, 193].

У больных механической желтухой желчнокаменного генеза с концентрацией билирубина более 200 мкмоль/л уменьшалось количество HLA-DR<sup>+</sup>-лимфоцитов. HLA-DR – это показатель гиперреактивности иммунитета, маркер поздней активации. По его экспрессии на клетках можно судить о силе и выраженности иммунного ответа. Появляется на Т-лимфоцитах после 3-го дня острого заболевания. При благоприятном течении заболевания снижается до нормы. При многих заболеваниях, связанных с хроническим воспалением, может быть усиление его экспрессии на Т-лимфоцитах [109]. Отмечено повышение количества HLA-DR<sup>+</sup>-клеток у пациентов с гепатитом С, пневмониями, ВИЧ-инфекцией, солидными опухолями, аутоиммунными заболеваниями. Снижение содержания клеток с данным фенотипом при механической желтухой может быть обусловлено угнетением иммунного ответа под действием токсинов и микроорганизмов [67, 204].

Была проведена оценка состояния клеточного звена иммунитета посредством расчета лейко-Т-клеточного и лейко-В-клеточного индекса. Данные интегративные показатели были повышены у всех больных механической желтухой желчнокаменного генеза, что свидетельствует о выраженном лейкоцитозе и снижении Т-лимфоцитов.

Выраженные изменения в Т-клеточном звене иммунитета коррелируют с увеличением содержания билирубина, что указывает на развитие Т-клеточного иммунодефицитного состояния. При Т-клеточном иммунодефиците ведущими патогенетическими звеньями в прогрессировании механической желтухи желчнокаменного генеза будут являться уменьшение ран-маркеров Т-лимфоцитов, функциональная недостаточность клеточно-эффекторного звена, хелперной и

цитотоксической активности, увеличение лейко-Т- и лейко-В-клеточного индексов, числа активированных лимфоцитов.

Многие авторы указывают на выраженность иммунных нарушений, которая зависит от уровня билирубина [13]. При этом одни ученые описывают развитие тяжелого Т-клеточного иммунодефицита с резким снижением всех популяций и субпопуляций лимфоцитов [14, 15, 45, 46, 67, 175, 181, 208], другие указывают на гиперреактивность иммунной системы [20, 67, 176, 177, 190, 195, 196, 198, 209, 213]. Противоречивость литературных сведений свидетельствует о сложных патогенетических механизмах развития механической желтухи.

Степень повышения содержания иммуноглобулинов зависит от активности воспалительного процесса и возраста больных механической желтухой [43]. Наблюдались нарушения в гуморальном звене иммунитета у всех больных механической желтухой желчнокаменного генеза. Что подтверждается разнонаправленным изменением показателей общих иммуноглобулинов классов А, М, G и E и их соотношения  $IgA/CD19^+$ ,  $IgM/CD19^+$ ,  $IgG/CD19^+$  и  $IgE/CD19^+$ .

У всех больных механической желтухой желчнокаменного генеза вне зависимости от содержания билирубина была выявлена гипергаммаглобулинемия по классу E. Реагиновый механизм иммунной реакции свидетельствует о глубоких перестройках в В-лимфоцитах, о переключении на синтез цитолитического иммуноглобулина, который усиливает повреждение и разрушение клеток. Повышенный уровень  $IgE$ , независимо от этиологических факторов, является критерием клинически неблагоприятного течения различных гнойно-воспалительных заболеваний [39]. Зарегистрирован патент способа прогноза исхода генерализованной гнойной инфекции, при уменьшении содержания  $IgE$  ниже контрольного значения прогнозируется положительный исход заболевания, а при увеличении – летальный исход [57].

У больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л повышался уровень относительного синтеза IgE (IgE/CD19<sup>+</sup>) и снижались уровни относительного синтеза IgA (IgA/CD19<sup>+</sup>), IgM (IgM/CD19<sup>+</sup>), IgG (IgG/CD19<sup>+</sup>), что дополнительно свидетельствует о нарушениях синтеза иммуноглобулинов в плазматических клетках.

При повышении билирубина свыше 60 мкмоль/л выявлялась гипергаммаглобулинемия по классу A и G, и были повышены уровни относительного синтеза IgA (IgA/CD19<sup>+</sup>), IgM (IgM/CD19<sup>+</sup>), IgG (IgG/CD19<sup>+</sup>).

В группе больных с механической желтухой желчнокаменного генеза при содержании билирубина 60-200 мкмоль/л дополнительно определяли гипергаммаглобулинемию по классу M, а при величине билирубина более 200 мкмоль/л – гипогаммаглобулинемию по классу M.

Согласно литературным данным, максимальное количество IgA желчи секретируется в слизистой оболочке желчных проходов плазмоцитами. IgA играет важную роль на местном уровне в устойчивости мелких желчных ходов к разным повреждениям [44]. В норме около половины имеющегося в организме IgA локализуется в желчи, проникая из плазмы крови, так как количество плазматических клеток в здоровой печени невелико. Плазматические клетки располагаются вблизи и под эпителием добавочных желчных проходов. При механической желтухе количество плазматических клеток значительно увеличивается. С помощью иммуноцитохимических исследований была доказана увеличенная концентрация в них IgA, который затем транспортируется в желчь и плазму с помощью специфического гликопротеина [93].

Разнонаправленный характер синтеза иммуноглобулинов плазматическими клетками при механической желтухе желчнокаменного генеза объясняется неспецифическим иммуносупрессорным воздействием на иммунную систему активационных гормонов стресса и других супрессорных

факторов (неспецифическая иммунодепрессия) [31]. Неспецифический иммунный ответ характеризуется дисбалансом гематологических индексов и снижением фагоцитарной активности [13]. У адаптивного иммунитета определяется депрессия клеточного и активация гуморального звеньев иммунной системы [14, 44].

Иммунитет пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза можно охарактеризовать комбинированными нарушениями всех звеньев иммунитета, в том числе снижением содержания иммуноглобулинов А, G, М. Уровень иммуноглобулинов, и особенно IgG, в сыворотке пациентов с механической желтухой, обусловленной желчнокаменной болезнью, до хирургического вмешательства повышен, что свидетельствует о наличии антигенного раздражения, неспособности организма к иммунному ответу [44]. У пациентов иммунологические расстройства носят функциональный и структурно-морфологический характер, их выраженность зависит от длительности протекания и тяжести состояния [122]. Другие авторы отмечают разнонаправленные изменения в гуморальном звене иммунитета до операции и после [14, 127].

Значительную роль в развитии и течении заболеваний желчевыводящих путей играют цитокины [84, 128, 143, 201]. Были изучены особенности системы цитокиновой регуляции у пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза. В группах больных: с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л были увеличены IL-2, IL-18 и уменьшением IL-10; с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л – повышены TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\gamma$  и уменьшением IL-10 и IL-4. Таким образом, у больных механической желтухой желчнокаменного генеза нарушена цитокиновая регуляция в виде увеличения провоспалительных (IL-2, IL-18, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ ) и снижения противовоспалительного (IL-10, IL-4) цитокинов. У больных механической желтухой желчнокаменного генеза выявлялся преимущественный Th1-механизм иммунного реагирования. У больных

имеются признаки системной воспалительной реакции до операции, что требует проведения эффективной санационной терапии.

Наибольшее количество измененных параметров в цитокиновой регуляции до операции выявлялось в основной группе больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л; из этого следует, что антигенемия и эндотоксикоз в данной группе были наиболее существенны. Важными цитокинами, которые отвечают за активацию системного ответа в острой фазе воспаления, являются IL-1, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-4 [67, 132, 143, 154, 158]. У пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л было значительно повышено содержание TNF- $\alpha$ , что обуславливало прогрессирование гнойно-воспалительных и инфекционных процессов [23]. Проведенные многочисленные исследования по изучению цитокиновой регуляции при механической желтухой доброкачественного генеза доказывают противоречивый характер выявленных изменений. Пусковым фактором патогенеза механической желтухой выступает повышение внутрипротокового давления, что стимулирует выброс клетками Купфера цитокинов, одним из которых является IL-6 [28, 42]. Также исследователи отмечали, что IL-10 у больных с ЖКБ повышен [2]. Наиболее часто у больных с механической желтухой наблюдается снижение противовоспалительных цитокинов [4, 10, 11] и преобладание провоспалительных [21, 23, 24].

В организме человека развитие окислительного стресса характерно для многих патологий, в том числе для механической желтухи [113, 123, 135, 170]. Образование пероксидных соединений, имеющих выраженную хемотаксическую активность по отношению к иммунокомпетентным клеткам и фагоцитам, происходит в результате реакции АФК с липидами мембран [94]. В ходе развития микроваскулярного тромбообразования свободные радикалы стимулируют синтез молекул, которые участвуют в адгезивном эффекте [94]. Образуется порочный круг, который способствует процессам

воспаления и усугубляет выраженность перекисных нарушений в организме больных механической желтухой [119].

Были изучены особенности ПОЛ-АОЗ в эритроцитах пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза. В основной группе больных вне зависимости от уровня билирубина в эритроцитах была увеличена активность глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, содержание малонового диальдегида и снижена активность каталазы, уровень восстановленного глутатиона. У больных с механической желтухой желчнокаменного генеза с содержанием билирубина более 200 мкмоль/л активность СОД в эритроцитах снизилась по сравнению с пациентами с механической желтухой желчнокаменного генеза при содержании билирубина 60-200 мкмоль/л и группой контроля. Имеющиеся данные доказывают, что процесс воспаления при механической желтухе желчнокаменного генеза сопряжен с активным развитием окислительного стресса. Проявления окислительного стресса обуславливаются степенью выраженности патологического процесса, и напрямую зависят от уровня билирубина. Развивающийся на этом фоне дисбаланс в системе ПОЛ характеризуется повышением содержания вторичных продуктов окислительной модификации липидов – МДА, и увеличением активности глутатион-s-трансферазы и глутатионпероксидазы при недостаточной выраженности антиокислительной активности супероксиддисмутазы, каталазы и восстановленного глутатиона.

МДА – продукт перекисного окисления липидов, являющийся клинико-лабораторным маркером оксидативного стресса и используемый для прогноза и контроля лечения широкого спектра заболеваний [173]. В современной научной литературе описываются случаи повышенного содержания продуктов липопероксидации у больных механической желтухой [16]. Одновременное истощение ресурсов АОЗ и активация процессов ПОЛ всегда наблюдаются при разных формах холестаза и ассоциированной

клеточно-печеночной недостаточности, поэтому ранняя стимуляция АОС вместе с коррекцией расстройств ПОЛ и профилактикой, а также у больных с печеночной недостаточностью в послеоперационном периоде может увеличить вероятность успешного исхода заболевания [106, 107].

КОС – интегральный коэффициент по соотношению про- и антиоксидантных факторов. Коэффициент окислительного стресса в норме стремится к условной 1. Величина КОС > 1 рассматривается как нарастание уровня оксидативного стресса. Чем выше значение коэффициента окислительного стресса, тем значительнее процессы ПОЛ и менее эффективна система АОЗ у пациентов [59]. КОС у больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л в эритроцитах был равен 8; 60-200 мкмоль/л — 10,3; более 200 мкмоль/л – 17. Наиболее высокий КОС выявлялся у больных механической желтухой с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л.

Для изучения внутри- и межсистемных отношений в группе сравнения практически здоровых людей и больных механической желтухой желчнокаменного генеза был проведен корреляционный анализ.

В проведенном исследовании выявлено наличие у практически здоровых людей 14 положительных статистически значимых корреляционных связей: положительные корреляционные взаимосвязи между CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,89, p<0,05), CD3<sup>+</sup> и МДА (r=0,77; p<0,05), CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> (r=0,93; p<0,05), CD3<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,79; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,78; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,71; p<0,05), CD16<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,78; p<0,05), INF- $\gamma$  и CD19<sup>+</sup> (r=0,82; p<0,05), INF- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  (r=0,90; p<0,05), INF- $\gamma$  и IL-18 (r=0,72; p<0,05), TNF- $\alpha$  и IL-18 (r=0,86; p<0,05), TNF- $\alpha$  и CD19<sup>+</sup> (r=0,79; p<0,05), IL-18 и CD19<sup>+</sup> (r=0,81; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и IgE (r=0,78; p<0,05). Эти связи логичны, показывают взаимодействия между Т-лимфоцитарным звеном иммунитета, НК-клетками и выявляют особенности цитокиновой регуляции звеньев иммунной системы.

У пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза вне зависимости от содержания билирубина происходит увеличение количества корреляционных взаимосвязей. Так, в группе пациентов с механической желтухой с содержанием билирубина менее 60 мкмоль/л было найдено 24 корреляционных взаимосвязи. Положительная связь была у CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,86; p<0,05), CD3<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,63; p<0,05), CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> (r=0,90; p<0,05), CD3<sup>+</sup> и INF $\gamma$  (r=0,71; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> (r=0,72; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,52; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и IgG (r=0,68; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и IgM (r=0,72; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и IL-18 (r=0,90; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,81; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,79; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и IL-2 (r=0,66; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,56; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,80; p<0,05), CD95<sup>+</sup> и СОД (r=0,65; p<0,05), CD95<sup>+</sup> и Кат (r=0,63; p<0,05), HLA-DR<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,64; p<0,05), лейкоциты и КАТ (r=0,62; p<0,05), билирубин и IL-2 (r=0,72; p<0,05), билирубин и INF $\gamma$  (r=0,68; p<0,05), IgA и IgM (r=0,86; p<0,05), IgM и IgG (r=0,89; p<0,05), IgA и IgG (r=0,91; p<0,05). Также есть две отрицательные корреляционные взаимосвязи: IL-10 и IgA (r=-0,76; p<0,05), IL-10 и IgG (r=-0,81; p<0,05).

В группе пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза с содержанием билирубина 60-200 мкмоль/л было найдено 27 корреляционных взаимосвязей. Положительная связь была между CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,70; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> (r=0,62; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> (r=0,58; p<0,05), CD16<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> (r=0,55; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,80; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,61; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и IL-18 (r=0,68; p<0,05), CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,53; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> (r=0,59; p<0,05), HLA-DR<sup>+</sup> и IgA (r=0,82; p<0,05), HLA-DR<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,51; p<0,05), IgA и IgM (r=0,81; p<0,05), IgM и IgG (r=0,70; p<0,05), IgA и IgG (r=0,73; p<0,05), IgA и IL-10 (r=0,54; p<0,05), IgA и IL-4 (r=0,86; p<0,05), IgM и ГСТ (r=0,90; p<0,05), МДА и IL-2 (r=0,90; p<0,05), МДА и IL-18 (r=0,90; p<0,05), МДА и СОД (r=0,90; p<0,05). В данной группе больных были найдены 7 отрицательных

взаимосвязей: TNF- $\alpha$  и CD8<sup>+</sup> (r=-0,57; p<0,05), TNF- $\alpha$  и CD4<sup>+</sup> (r=-0,57; p<0,05), TNF- $\alpha$  и CD19<sup>+</sup> (r=-0,57; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и IgE (r=-0,56; p<0,05), IL-4 и HLA-DR<sup>+</sup> (r=-0,79; p<0,05), IL-4 и лимфоциты (r=-0,57; p<0,05), IL-4 и СОД (r=-0,96; p<0,05).

В группе пациентов с механической желтухой с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л было наибольшее количество корреляционных взаимосвязей – 32 зависимости. Положительная связь была у CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> (r=0,76; p<0,05), CD3<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,59; p<0,05), CD3<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,70; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (r=0,71; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,69; p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> (r=0,73; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и CD16<sup>+</sup> (r=0,68; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> (r=0,73; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup> (r=0,60; p<0,05), CD8<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,69; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,64; p<0,05), CD19<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,65; p<0,05), CD25<sup>+</sup> и HLA-DR<sup>+</sup> (r=0,59; p<0,05), CD25<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,66; p<0,05), HLA-DR<sup>+</sup> и СОД (r=0,61; p<0,05), HLA-DR<sup>+</sup> и CD95<sup>+</sup> (r=0,72; p<0,05), CD95<sup>+</sup> и СОД (r=0,65; p<0,05), CD95<sup>+</sup> и Кат (r=0,63; p<0,05), лейкоциты и Кат (r=0,60; p<0,05), IgA и IgM (r=0,60; p<0,05), IgA и IgG (r=0,57; p<0,05), IgM и IgG (r=0,69; p<0,05), ГСТ и CD4<sup>+</sup> (r=0,58; p<0,05), ГСТ и CD8<sup>+</sup> (r=0,77; p<0,05), ГСТ и CD16<sup>+</sup> (r=0,58; p<0,05), ГСТ и CD19<sup>+</sup> (r=0,66; p<0,05), ГСТ и CD95<sup>+</sup> (r=0,57; p<0,05), ГСТ и лимфоциты (r=0,66; p<0,05). Были выделены 4 отрицательные корреляционные взаимосвязи: ГПО и лимфоциты (r=-0,67; p<0,05), ГПО и INF- $\gamma$  (r=-0,74; p<0,05), IgG и ГСТ (r=-0,68; p<0,05), СОД и билирубин (r=-0,51; p<0,05).

Корреляционный анализ для выявления внутри- и межсистемных отношений у больных механической желтухой желчнокаменного генеза подтвердил зависимость нарушений функционирования различных звеньев иммунной реакции и системы ПОЛ-АОЗ, различающиеся между собой силой, числом и направленностью связей от уровня билирубина. Таким образом, у всех больных механической желтухой желчнокаменного генеза были установлены взаимосвязи между показателями клеточного,

гуморального звеньев иммунитета, цитокиновой регуляции и системы ПОЛ-АОЗ. Увеличение количества отрицательных корреляционных связей в группе больных с уровнем билирубина более 60 мкмоль/л свидетельствует о развитии напряжения в системе иммунной реакции и процессов ПОЛ при прогрессировании механической желтухи.

У пациентов с механической желтухой желчнокаменного генеза развивается эндотоксикоз и антигенемия, происходит прорыв защитных барьеров иммунитета и развивается иммунодепрессия, дисбаланс при генерализованной форме воспаления и анергия иммунокомпетентных клеток.

При выявлении важных иммунологических показателей, характеризующих механической желтухой желчнокаменного генеза, и определении равномерности распределения в исследуемых маркерах у пациентов с механической желтухой желчнокаменного и группой сравнения проводился дискриминантный анализ по методу Forward stepwise (Tolerance = 0,010, F to enter = 1,00, F to remove = 0,0, Number of steps = 10) [144].

С помощью дискриминантного анализа были выявлены значимые параметры ПОЛ-АОЗ, иммунного ответа и цитокиновой регуляции при механической желтухе желчнокаменного генеза. Для больных механической желтухой с содержанием билирубина в крови менее 60 мкмоль/л обнаруживалось снижение абсолютного числа CD3<sup>+</sup>-клеток, увеличенное содержание IL-2 и сниженное IL-10, повышенный МДА.

При величине билирубина 60-200 мкмоль/л сохранялось снижение абсолютного числа CD3<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-клеток, увеличенное содержание IL-2, TNF- $\alpha$  и сниженное IL-10, повышенный МДА, снижение активности Кат. Для больных механической желтухой желчнокаменного генеза с билирубином более 200 мкмоль/л выявлялось снижение абсолютного числа CD3<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup>-клеток, увеличенный IgG и сниженный IgM, увеличенное содержание IL-2 и сниженное IL-10, повышенный МДА, снижение активности Кат, СОД, увеличенная активность ГПО.

Примененный дискриминантный метод анализа подтвердил влияние исследуемых параметров на состояние больных механической желтухой желчнокаменного генеза. При этом количество параметров, имеющих значимое влияние на состояние пациентов, увеличивается с повышением содержания билирубина в крови.

Были построены уравнения канонической величины для больных механической желтухой желчнокаменного генеза в зависимости от уровня билирубина для определения наиболее информативных показателей состояния.

Согласно полученным данным многофакторного дискриминантного анализа, наиболее значимыми показателями в группе больных механической желтухой желчнокаменного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, являлись: IL-10 ( $p < 0,001$ ), IL-2 ( $p < 0,001$ ), МДА ( $p < 0,001$ ) и CD3<sup>+</sup>-клетки ( $p < 0,02$ ); в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – TNF $\alpha$  ( $p < 0,005$ ), CD16<sup>+</sup>-клетки ( $p < 0,01$ ), CD3<sup>+</sup>-клетки ( $p < 0,01$ ), IL-10 ( $p < 0,000004$ ), МДА ( $p < 0,0004$ ), IL-2 ( $p < 0,001$ ) и Кат ( $p < 0,01$ ); в группе больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л -IgG ( $p < 0,005$ ), CD3<sup>+</sup>-клетки ( $p < 0,01$ ), CD16<sup>+</sup>-клетки ( $p < 0,02$ ), IL-10 ( $p < 0,001$ ), МДА ( $p < 0,001$ ), IL-2 ( $p < 0,000002$ ), СОД ( $p < 0,015$ ), Кат ( $p < 0,01$ ), IgM ( $p < 0,003$ ), ГПО ( $p < 0,003$ ). Суммарный показатель правильности классификации составил 99%, что подтверждает надежность критерия отнесения больных механической желтухой желчнокаменного генеза к группам риска.

На основании проведенного исследования была разработана патогенетическая схема развития нарушений в системах иммунной регуляции и ПОЛ-АОЗ при механической желтухе желчнокаменного генеза (рисунок 22). Гипербилирубинемия при механической желтухе желчнокаменного генеза характеризуется изменением клеточного звена иммунитета в виде снижения CD3<sup>+</sup>-, CD16<sup>+</sup> - лимфоцитов, в гуморальном звене иммунитета – уменьшение IgM и увеличение IgG, в цитокиновой

регуляции – снижение интерлейкина 10, повышение ИЛ-2 и TNF-а. В эритроцитах обнаруживается усиление ПОЛ в виде увеличения МДА, угнетение антиокислительной активности супероксиддисмутазы и каталазы и увеличение активности глутатионпероксидазы.

Выявленные в ходе исследования патофизиологические закономерности развития механической желтухи являются следствием взаимообусловленного влияния обструкции желчевыводящих протоков, и действия токсического фактора, системной и местной воспалительной реакции, измененной иммунной регуляции, усиления ПОЛ с дисфункцией АОЗ.

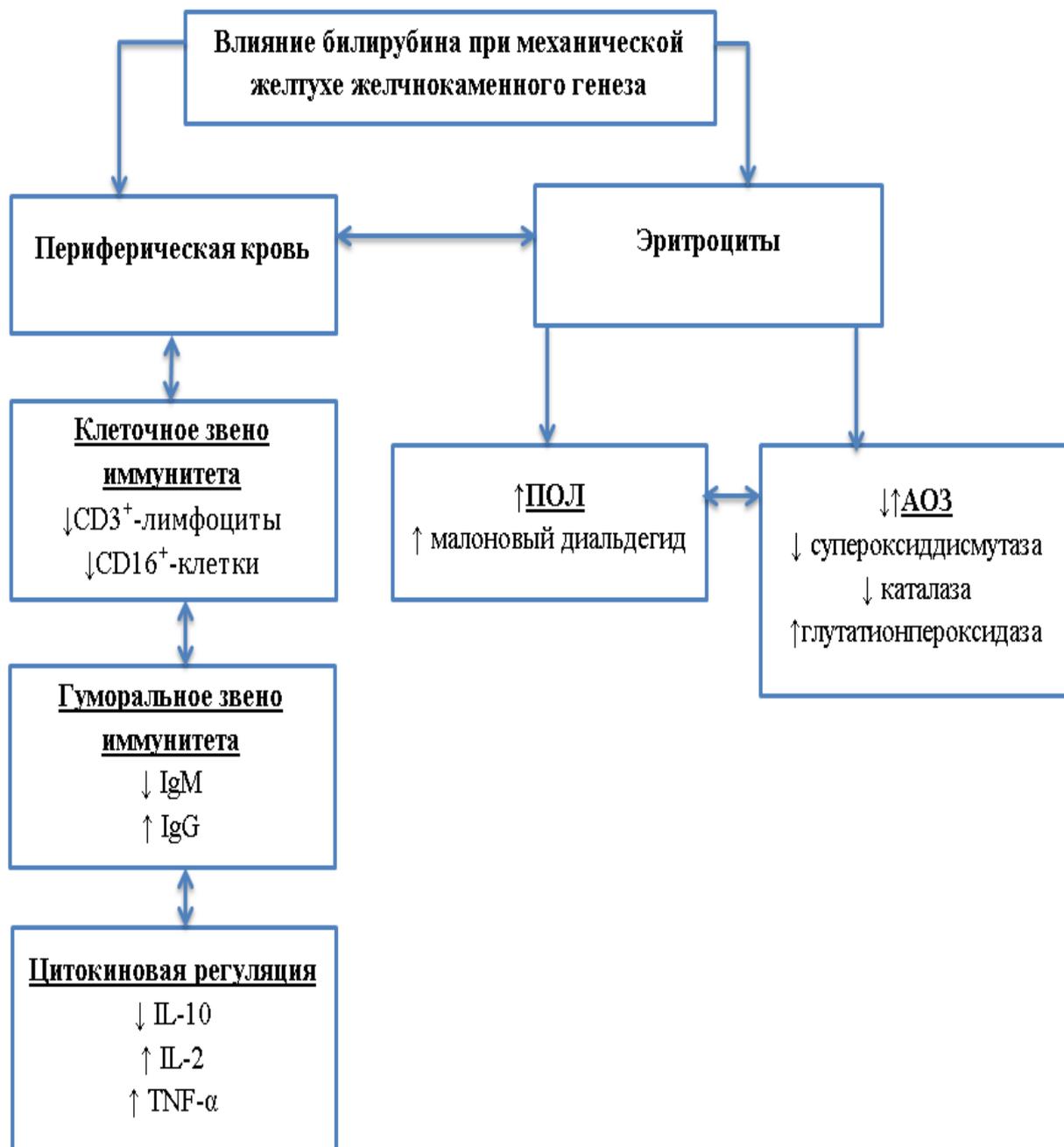


Рисунок 22 – Схема патофизиологических изменений иммунной системы, ПОЛ-АОЗ при механической желтухе желчнокаменного генеза.

## ВЫВОДЫ

1. У больных механической желтухой желчнокаменного генеза выявлены зависимые от уровня билирубина в крови нарушения реактивности клеточного иммунитета, проявляющиеся в развитии Т-клеточного иммунодефицита, при котором происходит уменьшение рап-маркеров Т-лимфоцитов, формирование функциональной недостаточности клеточно-эффекторного звена, хелперной и цитотоксической активности, увеличение лейко-Т- и лейко-В-клеточного индексов, числа активированных лимфоцитов.

2. У больных механической желтухой желчнокаменного генеза отмечаются нарушения в гуморальном звене иммунитета, характеризующиеся разнонаправленным изменением показателей общих иммуноглобулинов классов А, М, G и E и их соотношения  $IgA/CD19^+$ ,  $IgM/CD19^+$ ,  $IgG/CD19^+$  и  $IgE/CD19^+$ . В группе больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л формируется гипергаммаглобулинемия по классу E и его относительного синтеза; в группе больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – гипергаммаглобулинемия по IgA, IgM, IgG, IgE с увеличением их относительного синтеза; в группе больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – гипергаммаглобулинемия по IgA, IgG и IgE, гипогаммаглобулинемия по IgM и увеличением их относительного синтеза.

3. Механическая желтуха желчнокаменного генеза характеризуется дисбалансом продукции про- и противовоспалительных цитокинов с девиацией клеточного иммунного ответа по Th1-типу, что проявляется в группах больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л увеличением IL-2, IL-18 и уменьшением IL-10; с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л – увеличением TNF- $\alpha$ , IL-2, INF- $\gamma$  и уменьшением IL-10 и IL-4.

4. У больных механической желтухой желчнокаменного генеза развитие воспалительного процесса поддерживается дисбалансом системы ПОЛ-АОЗ, степень выраженности которого зависит от уровня билирубина и характеризуется в обследуемых группах больных увеличением вторичных продуктов окислительной модификации липидов – МДА, активности глутатион-S-трансферазы и глутатионпероксидазы при недостаточной выраженности антиокислительной активности супероксиддисмутаза, каталазы и восстановленного глутатиона.

5. В группах больных механической желтухой желчнокаменного генеза отмечается ослабление большинства корреляционных зависимостей параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты с преобладанием связей положительной направленности. Количество корреляционных взаимодействий увеличивается с уровнем гипербилирубинемии, что свидетельствует о напряжении систем иммунной и ПОЛ-АОЗ регуляции воспалительного ответа.

6. Разработаны прогностические модели развития механической желтухи желчнокаменного генеза, включающие следующие предикторы в группах больных: с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л – CD3<sup>+</sup>-клетки, IL-10, IL-2 и МДА; с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – CD16<sup>+</sup>-клетки, CD3<sup>+</sup>-клетки, TNF $\alpha$ , IL-2, IL-10, МДА и каталаза; с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л. – IgM, IgG, CD3<sup>+</sup>-клетки, CD16<sup>+</sup>-клетки, IL-10, IL-2, МДА, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АОЗ – антиоксидантная защита
- АОС – антиоксидантная система
- АФК – активные формы кислорода
- БДС – большой дуоденальный сосочек
- ГЛ – восстановленный глутатион
- ГПЛ – гидроперекиси липидов
- ГПО – глутатион пероксидаза
- ГСТ – глутатион-S-трансфераза
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ЖВП – желчевыводящие пути
- ЖКБ – желчнокаменная болезнь
- ИФА – иммуноферментный анализ
- Кат – каталаза
- МДА – малоновый диальдегид
- ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
- ПОЛ – перекисное окисление липидов
- СОД – супероксиддисмутаза
- Ig – иммуноглобулин
- IL-1 – интерлейкин 1
- IL-2 – интерлейкин 2
- IL-4 – интерлейкин 4
- IL-10 – интерлейкин 6
- IL-8 – интерлейкин 18
- INF- $\gamma$  – интерферон-гамма
- CD (Cluster Differentiation) – кластер дифференцировки
- ISS – International Staging System
- TCR (T-cell receptor) – Т-клеточный рецептор

Th (T helper) – Т- лимфоцит- хелпер

TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor) – фактор некроза опухоли- альфа

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции / О.М. Антоненко // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 45-51.
2. Артемов А. В. Эффективность новых способов диагностики и лечения при заболеваниях внепеченочных желчных протоков / А.В. Артемов, Ю.Ш. Розиков, Н.Н.Буланов, Н.Р. Чеминаева // Медицинская визуализация. – 2006. – № 6. – С. 60-64.
3. Бебезов Х.С. Результаты чрескожных чреспеченочных эндобилиарных вмешательств в хирургии желчных путей / Х.С. Бебезов, Т.А. Осмонов, Б.Х. Бебезов, А.Э. Раимкулов, Т.А. Ермеков // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 50-53.
4. Беляев А.Н. Метаболическая коррекция церебральных нарушений при обтурационном холестазе (экспериментальное исследование) / А.Н. Беляев, С.И. Хвостунов, С.А. Беляев, С.В. Костин // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21. – № 2. – С. 86-97.
5. Биохимия: Учеб. для вузов / Под ред. Е.С. Северина; 5-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2019. – 768 с.
6. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: М-Вести, 2002. – 416 с.
7. Борисенко В.Б. Патогенетические аспекты острого холангита / В.Б. Борисенко, С.Г. Белов, И.В. Сорокина, Н.И. Горголь // Regulatory Mechanisms in Biosystems. – 2014. – № 5. – С. 131-137.
8. Бородач В.А. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография в диагностике холедохолитиаза / В.А. Бородач, А.В. Бородач, Н.И. Шкуратова // Вестник хирургии. – 2000. – № 6. – С. 20-24.
9. Ванин А.Ф. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов / А.Ф. Ванин // NO-терапия : Теоретические аспекты, клинический

опыт и проблемы применения оксида азота в медицине : Сб. науч.-практ. конф. – М.: Медицина, 2001. – С. 22-27.

10. Ветшев П.С. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе / П.С. Ветшев, Ю.М. Стойко, А.Л. Левчук, В.Г. Бардаков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2008. – № 2. – С. 24-32.

11. Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе / П.С. Ветшев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. – № 6. – С. 18-24.

12. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы / П.С. Ветшев // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 50-57.

13. Винник Ю.С. Взаимосвязь интегральных гематологических показателей, клеточного и гуморального иммунитета со степенью тяжести механической желтухи / Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова, В.В. Козлов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 387-390.

14. Винник Ю.С. Прединдикторы печеночной недостаточности при механической желтухе / Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова, Л.В. Кочетова, Е.А. Воронова, В.В. Козлов, А.А. Кириченко // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 3. – С. 37-41.

15. Винник Ю.С. Нарушение иммунной системы у больных с механической желтухой на фоне холелитиаза / Винник Ю.С., Дябкин Е.В. // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 7. – С. 67-70.

16. Виноградова И.С. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у детей с начальной стадией желчнокаменной болезни [Электронный ресурс] / И.С. Виноградова, С.И. Мандров, Л.А. Жданова, А.Э. Акайзина, И.В. Миленина, И.К. Томилова // Медицина и

образование в Сибири. – 2013. – № 6. – Режим доступа:[http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?Id=1236](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?Id=1236)

17. Воробьев Г.И. Хирургическое лечение гормонорезистентной формы неспецифического язвенного колита / Г.И. Воробьев, Н.В. Костенко, Т.Л. Михайлова // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 39-45.

18. Воронова А.А. Хирургическая тактика доброкачественной хирургической желтухи в зависимости от её степени тяжести / А.А. Воронова, Ю.С. Винник, Р.А. Пахомова // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1554-1557.

19. Воронова Е.А. Современные представления о классификации механической желтухи / Е.А. Воронова, Р.А. Пахомова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 298.

20. Габоян А.С. Дренирующие операции при механической желтухе злокачественного генеза / А.С. Габоян, Н.В. Лебедев, М.И. Шадин, А. Абдулсалам, З.Ш. Абашидзе // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – М., 2006. – № 1 – С. 76-80.

21. Гагуа А.К. Оценка информативности показателей летучих жирных кислот, цитрулина и малонового диальдегида для диагностики гнойного холангита при механической желтухе и выбора оптимальной хирургической тактики / А.К. Гагуа, А.И. Стрельников, К.С. Вальков // Хирургия. – 2016. – № 10. – С. 41-47.

22. Гаджиев Дж. Н. Направленная цитокиноterapia в комплексном лечении больных с механической желтухой желчнокаменного генеза / Дж.Н. Гаджиев, Э.Г. Тагиев, Н.Дж. Гаджиев // Вестник хирургии. – 2016. – № 4. – С. 67-70.

23. Гаджиев Дж.Н. Состояние цитокинового статуса у больных с механической желтухой доброкачественного генеза / Дж.Н. Гаджиев, Э.Г. Тагиев, Н.Дж. Гаджиев // Хирургия. – 2015. – № 5. – С. 56-58.

24. Галеев М. А. Желчнокаменная болезнь и холецистит / М.А. Галеев, В.М. Тимербулатов. – М., 2001. – 280 с.
25. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи / Э.И. Гальперин // *Анналы хирургической патологии.* – 2012. – Т. 17. – № 2. – С. 26-33.
26. Гальперин Э.И. Руководство по хирургии желчных путей / Э.И. Гальперин, П.С. Ветшев. – М.: Видар, 2006. – 559 с.
27. Гальперин Э.И. Дифференциальный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе, П.С. Ветшев, Т.Г. Дюжева // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2019. – Т.24. – № 8. – С. 10-24.
28. Гальперин Э.И. Механическая желтуха: состояние "мнимой стабильности", последствия "второго удара", принципы лечения / Э.И. Гальперин // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2011. – Т. 16. – № 3. – С. 16-25.
29. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции / Е.Б. Гельфанд, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд // *Анестезиология и реаниматология.* – 2000. – № 3. – С. 29-33.
30. Герасимов А.В. Результаты применения чрескожных чреспеченочных вмешательств у больных механической желтухой и холангитом / А.В. Герасимов, В.В. Розен, О.В. Давыдова // *Бюллетень медицинских Интернет-конференций.* – 2013. – Т.3. – №3. – С. 505-506.
31. Григорьева И.Н. Желчнокаменная болезнь. Результаты собственных 20-летних исследований / И.Н. Григорьева, Ю.И. Рагино, Е.В. Шахтшнейдер, А.Н. Рябиков, Е.Г. Веревкин, М.И. Воевода // *Дневник Казанской медицинской школы.* – Медицинский ИД «Инициатива», 2016. – № 2 (12). – С. 18-23.

32. Гридасов И.М. Динамика окислительного стресса и состояние антиоксидантного потенциала у больных с механической желтухой опухолевого генеза при коррекции желчеоттока [Электронный ресурс] / И.М. Гридасов, И.А. Горошинская, Н.Д. Ушакова, А.В. Леонова, А.Ю. Максимов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10189>

33. Гульман М.И. Хирургическая тактика при различных формах калькулезного холецистита у больных с высоким операционным риском / М.И. Гульман, Ю.С. Винник, Д.В.Черданцев // Современные хирургические технологии: Сб. науч. тр. – Красноярск, 2006. – С. 50-57.

34. Дадвани С.А. Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани, П.С. Ветшев, А.М. Шулутко, М.И. Прудков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 176 с.

35. Даценко Б.М. Механическая желтуха, острый холангит, билиарный сепсис: их патогенетическая взаимосвязь и принципы дифференциальной диагностики / Б.М. Даценко, В.Б. Борисенко // Новости хирургии. – 2013. – № 5. – С. 31-39.

36. Даценко Б.М. Лечение гнойного холангита / Б.М. Даценко, Ю.Б. Захарченко, Т.И. Тамм // Новые технологии в хирургической гепатологии: Материалы 3-й конференции хирургов-гепатологов. – СПб., 1995. – С. 367 - 368.

37. Дедерер Ю.М. Патогенез, диагностика и лечение механической желтухи / Ю.М. Дедерер, Н.П. Крылова, Я.Н. Шойхет. – Красноярск, 1990. – 108 с.

38. Дорохин К.М. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации / К.М. Дорохин, В.В. Спас // Анестезия и реаниматология. – 1994. – № 1. – С. 56–60.

39. Дружинина Т.А. Оценка уровня иммуноглобулина Е у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями и его влияние на течение инфекционного процесса / Т.А. Дружинина, Б.А. Молотилев, А.С. Ивачев,

А.В. Песков, О.А. Левашова, Е.В. Титова // Вестник хирургии – 2008. – Т. 167. – № 6. – С. 40-43.

40. Дубинина Е.Е. Биологическая роль супероксидного анион-радикала и супероксиддисмутазы в тканях организма / Е.Е.Дубинина // Успехи современной биологии. – 1989. – Т. 108. – № 1. – С. 3-17.

41. Дябкин Е.В. Диагностическая ценность определения интегральных гематологических показателей при механической желтухе неопухолевого генеза / Е.В. Дябкин, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 48-51.

42. Дябкин Е.В. Изменение интегральных гематологических показателей при перитоните / Е.В. Дябкин // Врач-аспирант. – 2012. – Т. 55. – № 6.3. – С. 424-428.

43. Дябкин Е.В. Иммунные нарушения при обтурационной желтухе / Е.В. Дябкин, В.А. Черных // Наука и образование: новое время. – 2016. – № 6. – С. 39-42

44. Дябкин Е.В. Определение степени тяжести печеночной недостаточности при механической желтухе доброкачественного генеза с помощью комплексной интегрально-ферментативной диагностики / Е.В. Дябкин // Наука и образование: новое время. – 2016. – № 6(17). – С. 31-35.

45. Дябкин Е.В. Особенности развития иммунодефицитного состояния у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза / Е.В. Дябкин, Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская // Новости хирургии. – 2012. – Т. 20. – № 1. – С. 30-35.

46. Дябкин Е.В. Состояние иммунной системы при патологии печени / Е.В. Дябкин, С.С. Дунаевская, С.Ю. Винник // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19. – № 1. – С. 112-116.

47. Зарубина И.В. Влияние иммуномодуляторов в разных комбинациях на люцигенин-зависимую хемилюминесценцию в альвеолярных и перитонеальных макрофагах крови / И.В. Зарубина, Е.В. Антоненкова, А.В.

Болехан, Е.В. Мокренко // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12. – № 1. – С. 15–18.

48. Захарова А.В. Усовершенствование диагностической и хирургической тактики у больных с механической желтухой / А.В. Захарова // Практическая медицина. – 2013. – С. 156-159.

49. Земсков А.М. Инновационно-аналитические технологии по итогам традиционного иммунологического мониторинга больных / А.М. Земсков, В.М. Земскова, М.А. Земсков, З.А. Воронцова, В.И. Золоедов // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – № 2. – С. 40-43.

50. Земсков А.М. Иммунология системных заболеваний, иммунокоррекция / А.М. Земсков, М.А. Луцкий, О.Н. Чопоров. – Lap Lambert, 2017. – 108 с.

51. Зоров Д.Б. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота / Д.Б. Зоров, С.Ю. Банникова, В.В. Белоусов, М.Ю. Высоких, Л.Д. Зорова, Н.К. Исаев, Б.Ф. Красников, Е.Ю. Плотников // Биохимия. – 2005. – Т. 70. – № 2. – С. 265-272.

52. Ибадильдин А.С. Морфофункциональные изменения при портальной гипертензии, осложненные внутripеченочным холестаазом / А.С. Ибадильдин, Г.К. Мухамеджанов, А.П. Байзакова // Морфология и доказательная медицина. – Алматы, 2010. – № 2. – С. 13–15.

53. Ившин В.Г. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей у больных механической желтухой / В.Г. Ившин, А.Ю. Якунин, О.Д. Лукичев. – Тула, 2003. – 312 с.

54. Ившин В.Г. Чрескожные желчеотводящие вмешательства у больных с механической желтухой в условиях дневного стационара / В.Г. Ившин, И.В. Малафеев, А.Ю. Якунин, М.А. Дьяков, С.М. Абдулоев // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25. – № 1. – С. 5-13.

55. Игнаро Л.Дж. Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии / Л.Дж. Игнаро; под ред. Э.В. Недашковского. – Архангельск: Тромсе, 1997. – С. 266-269.
56. Калаханова Б.Х. Современный подход к выбору сроков эндобилиарного протезирования у больных механической желтухой опухолевого генеза / Б.Х. Калаханова, Г.М. Чеченин // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 6. – № 4. – С. 97-101.
57. Камзалакова Н.И., Булыгин Г.В., Андрейчиков А.В., Швецкий А.В. Способ прогноза исхода генерализованной гнойной инфекции / Патент № 2154828 от 2000, Россия. МПК: 7G 01N 33/53 A
58. Козырев М.А. Заболевания печени и желчных путей / М.А. Козырев. – Минск: Харвест, 2002. – 247 с.
59. Колесникова Л.И. Коэффициент окислительного стресса у мужчин репродуктивного возраста при бесплодии / Л.И. Колесникова, О.А. Толпыгина, Н.А. Курашова, Л.А. Гребенкина, М.И. Долгих, Б.Г. Дашиев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 81. – № 5. – С. 72-75.
60. Кольер Дж. Оксфордский справочник для клиницистов / Дж.Кольер, Дж.М. Лонгмор, Дж.Г. Харвей; пер. с англ. – М., 2000. – 992 с.
61. Костюченко А.П., Семиголовский Н.Ю. Современные реалии применения антигипоксантов / А.П. Костюченко, Н.Ю. Семиголовский // Медицина и спорт. – 2006. – № 1. – С. 23.
62. Котив Б.Н. Чрескожное и эндоскопическое эндобилиарное стентирование при механической желтухе опухолевой этиологии / Б.Н. Котив, С.А. Алентьев, И.И. Дзидзава, С.Я. Ивануса, М.В. Лазуткин, О.В. Федун, Д.П. Шершень, Д.Ю. Бояринов, А.В. Смородский, А.А. Молчанов, В.В. Попов // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии: Материалы XXIV Международного конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. – Санкт-Петербург: ООО «Альта-Астра», 2017. – С. 120-121.

63. Котовский А.Е. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / А.Е. Котовский; К.Г. Глебов, Т.Г. Дюжева, Т.А. Сюмарева, Б.М. Магомедова // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2019. – Т. 24. – № 1. – С. 61-70.

64. Кошевский П.П. Инфекционные осложнения у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза / П.П. Кошевский, С.А. Алексеев, Б.В. Олесюк, В.С. Алексеев // *Медицинский журнал*. – 2017. – № 2 (60). – С. 84-86.

65. Кошевский П.П. Коррекция эндотоксикоза и дисбаланса противовоспалительных цитокинов в раннем послеоперационном периоде у пациентов с механической желтухой и желчной гипертензией неопухолевого этиологии / П.П. Кошевский., С.А. Алексеев, Н.Я. Бовтюк, Л.В. Картун // *Медицинский журнал*. – 2014. – № 1(74) . – С. 74-78.

66. Кошевский П.П. Динамика цитокинового статуса, уровня эндогенной интоксикации, состояния системы антиоксидантной защиты и факторов гуморального иммунитета у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза / П.П. Кошевский, С.А. Алексеев, Н.Я. Бовтюк, Д.В. Олесюк // *Медицинский журнал*. – 2016. – № 1 (55). – С. 123-127.

67. Крышен В.П. Лечебно-диагностическая тактика у больных с синдромом обтурационной желтухи / В.П. Крышен, Д. Ю. Рязанов, А.А. Полудов, В.В. Задорожный, А.Г. Рубан // *Kharkiv Surgical school*. – 2013. – № 5 (62) . – С. 19-25.

68. Крышен В.П. Пути оптимизации лечебно-диагностической тактики у больных с неопухолевого обтурационной желтухой / В.П. Крышен, Д.Ю. Рязанов, В.Е. Кудрявцева, А.А. Полудов, В.В. Задорожный, А.Г. Рубан // *Гастроэнтерология*. – 2015. – Т. 56. – № 2. – С. 18-26.

69. Кубышкин В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневецкий. – М., 2003. – 386 с.

70. Кукош М.В. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью / М.В. Кукош, В.И. Демченко, Д.Л. Колесников, Д.Е. Ветюгов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 26-31.

71. Кулезнева Ю.М. Чрескожные вмешательства в абдоминальной хирургии / Ю.М. Кулезнева, Р.Е. Израилов, Г.Х. Мусаев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 192 с.

72. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. – М., 2001. – 264 с.

73. Ломакин И.А. Диагностика и лечебная тактика у больных с механической желтухой / И.А. Ломакин, Ю.В. Иванов, Д.В. Сазонов, Д.П. Лебедев // Клиническая практика. – 2012. – № 3. – С. 42-50.

74. Майоров М.М. Хирургическая тактика при механической желтухе калькулезной этиологии / М.М. Майоров, Д. Е. Дубровина // Харизма моей хирургии: Материалы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБКУЗ ЯО "Городская больница имени Н.А. Семашко". – М., 2018. – С. 171-174.

75. Майоров М.М. Механическая желтуха калькулезной этиологии: патогенез, осложнения и лечебная тактика / М.М. Майоров, И.Г. Дряженков // Клиническая медицина. – 2012. – № 5. – С. 12-14.

76. Майстренко Н.А. Хирургическое лечение ятрогенного повреждения желчевыводящих протоков / Н.А. Майстренко, П.Н. Ромащенко, А.К. Алиев, А.А. Емельянов, А.А. Феклюнин // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2016. – Т. 175. – № 3. – С. 83-85.

77. Майстренко Н.А. Диагностика и лечение синдрома механической желтухи доброкачественного генеза / Н.А. Майстренко, В.В. Стукалов, А.С. Прядко, Ф.Х. Азимов, Е.Ю. Струков, Г.Г. Казакевич // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – № 3. – С. 26-34.

78. Малков И.С. Малоинвазивные эндоскопические вмешательства в лечение больных с механической желтухой / И.С. Малков, Г.Р. Закирова // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8. – С. 78-81.
79. Малышев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота / И.Ю. Малышев, Е.Б. Манухина // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – № 7. – С. 992-1006.
80. Мамонтова Н.С. Активность каталазы при хроническом алкоголизме / Н.С. Мамонтова, Э.Н. Белобородова, Л.Н. Тюкалова // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. – № 1. – С. 27-28.
81. Мамчур Д.В. Состояние тиол-дисульфидного равновесия в ткани печени крыс с механической желтухой в условиях терапии L-лизина эсцинатомом и глутаргином / Д.В. Мамчур, Н.В. Бухтиярова // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 5. – С. 36-39.
82. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза / Е.Г. Мачулин. – Минск, 2000. – 105 с.
83. Милица Н.Н. Результаты трансанальной деартеризации ветвей верхней прямокишечной артерии и склерозирующего течения геморроя у больных с высоким хирургическим риском / Н.Н. Милица, В.П. Бакуменко, Н.Д. Постоленко // Український Журнал Хірургії. – 2011. – № 3 (12) . – С. 96-100.
84. Мостюк Е.М. Морфофункциональные нарушения в печени как критерии прогноза развития печеночной недостаточности при механической желтухе [Электронный ресурс] / Е.М. Мостюк // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 3. – С. 160-164: Режим доступа: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh\\_2013\\_3\\_38](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Khkhsh_2013_3_38)
85. Мостюк Е.М. Прогноз и профилактика послеоперационной печеночной недостаточности при механической желтухе / Е.М. Мостюк, В.Я. Дергач, М.А. Кривенцов, Е.Д. Шелепа, Д.Ф. Сегаль // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – Т. 5. – № 2 (18). – С. 48-51.

86. Натальский А.А. Роль полиморфизмов генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF- $\alpha$  и IL-4 в развитии механической желтухи / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, А.А. Никифоров, О.В. Зайцев, О.Д. Дмитриев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25. – № 4. – С. 23-28.

87. Парахонский А.П. Изучение активности ферментов крови при хронических заболеваниях печени / А.П. Парахонский, Г.В. Тертышная // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 6. – С. 55-55.

88. Парфенов И.П. Патогенез и лечение острой печеночной недостаточности при механической желтухе опухолевого генеза / И.П. Парфенов, А.П. Седов, М.Н. Козий, В.В. Липшеев // Анналы хирургической гепатологии. – 1998. – Т. 3. – № 3. – С. 283.

89. Паршиков В.В. Осложнения желчнокаменной болезни и хирургического вмешательства как причины постхолецистэктомического синдрома / В.В. Паршиков // Медицинский альманах. – 2011. – № 5. – С. 267.

90. Пасечник И.Н. Механизмы повреждающего действия активных форм кислорода, биологические структуры у больных в критических состояниях / И.Н. Пасечник // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 4. – С. 3-9.

91. Пасечник, И.Н. Печеночная недостаточность: современные методы лечения / И.Н. Пасечник, Д.Е. Кутепов. – М., 2009. – 240 с.

92. Патютко Ю.И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников. – М., 2007. – 448 с.

93. Плеханов А.Н. Изменения иммунного статуса при печеночной недостаточности / А.Н. Плеханов, Н.И. Соболева, А.И. Товаршинов, Р.А. Хилаев // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – № 8. – С. 8-12.

94. Плеханов А.Н. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности (обзор литературы) / А.Н. Плеханов, А.И.

Товаршинов // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАН. – 2016. – Т. 1. – № 4 (110). – С. 156-161.

95. Подолужный В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения / В.И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – № 2. – С. 82-92.

96. Подолужный В.И. Осложнения желчнокаменной болезни / В.И. Подолужный, Н.В. Заруцкая, И.А. Радионов. – Кемерово: Полиграф, 2016. – 154 с.

97. Пожилова Е.В. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки / Е. В. Пожилова, В.Е. Новиков, О.С. Левченкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С.13-21.

98. Полунина Т.Е. Желчнокаменная болезнь / Т.Е. Полунина // Лечащий врач. – 2005. – № 2. – С. 32-40.

99. Праздников Е.Н. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи / Е.Н. Праздников, Г.А. Баранов, Д.Р. Зинатулин, Р.Х. Умяров, В.П. Шевченко, Н.М. Николаев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №1. – С. 21-25.

100. Расулов В.И. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком головки поджелудочной железы / В.И. Расулов, Р.К. Хаматов, Г.И. Сонголов, М.В. Земко // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 2. – С. 75-89.

101. Руководство по хирургии желчных путей. 2-е изд. / Под ред. Э.И. Гальперина, П.С. Ветшева. – М.: Видар, 2009. – 568 с.

102. Рутенбург Г.М. Эффективность применения малоинвазивных оперативных доступов при хирургическом лечении холедохолитиаза / Г.М. Рутенбург, Г.М. Румянцев, А.В. Протасов // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 1. – С. 3-8.

103. Рыбачков В.В. Механическая желтуха / В.В. Рыбачков. – Ярославль: Издательский дом ЯГТУ, 2015. – 198 с.
104. Рыбачков В.В. Эндогенная интоксикация в генезе полиорганной недостаточности при гнойном остром холангите / В.В. Рыбачков, Е.Н. Кабанов, М.Б. Гадаборшев, М.М. Майоров // *Анналы хирургической гепатологии: Материалы пленума Правления ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ.* – 2009. – Т. 14. – № 1. – С. 20.
105. Рыбачков В.В. Эндогенная интоксикация при панкреобилиарной патологии / В.В. Рыбачков, Е.Н. Кабанов, Н.Е. Руднев // *Научно-практическая конференция: Тез. докл.* – Ярославль, 1998. – С.75-76.
106. Рябов Г.А. Активированные формы  $O_2$  и их роль при некоторых патологических состояниях / Г.А. Рябов, И.Н. Пасечник, Ю.М. Азизов // *Анестезиология и реаниматология.* – 1991. – № 1. – С. 63 – 68.
107. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний / Г.А. Рябов. – М.: Медицина, 1994. – 221 с.
108. Савельев В.С. Хирургические болезни: Нац. рук.; В 2 т. / В.С. Савельев, А.И. Кириенко. – М., 2009. – Т. 2. – С. 163-187.
109. Савченко А.А. Оценка состояния иммунной системы по общему анализу крови / А.А. Савченко, Э.В. Каспаров, С.А. Борисов, М.В. Маценко, А.Г. Борисов. – Красноярск: ООО «Версона», 2018. – 12 с.
110. Сажин В.П. Декомпрессия желчных путей при механической желтухе / В.П. Сажин, В.М. Савельев // *Анналы хирургической гепатологии.* – 2003. – Т. 8. – №2. – С. 173.
111. Самсон А.А. Дифференциальная диагностика желтух / А.А. Самсон // *Медицина неотложных состояний.* – 2013. – №5 (52) . – С. 10-19.
112. Семенов В.Б. Роль антигипоксантов в профилактике послеоперационной печеночной недостаточности / В.Б. Семенов, А.Ю. Яковлев, Р.М. Зайцев, К.В. Мокров, Н.В. Парахоняк // *Российский журнал*

гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2011. – Т. XXI (приложение № 37). – № 1. – С. 12.

113. Силина Е.В. Окислительный стресс у больных механической желтухой различного генеза и тяжести / Е.В. Силина, В.А. Ступин, Т.В. Гахраманов, М.А. Хоконов, С.Б. Болевич, Н.И. Меньшова, Т.Г. Синельникова // Клиническая медицина. – 2011. – Т. 89. – № 3. – 53-57.

114. Симбирцев А.С. Цитокины – классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3. – № 2. – С. 16-22.

115. Смирнова Н.Г. Состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты при экспериментальном холестазах / Н.Г. Смирнова, С. Г. Чефу, А.Л. Коваленко, Р.А. Грашин, Т.Д. Власов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 3. – С. 50-55.

116. Смирнова О.В. Особенности прооксидантной и антиоксидантной системы у больных множественной миеломы в зависимости от стадии / О.В. Смирнова, Н.М. Титова, Н.Г. Елманова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 3. – С. 357-361.

117. Смирнова О.В. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза / О.В. Смирнова, В.Т. Манчук, А.А. Савченко // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 6. – С. 543-550.

118. Соснин Д. Ю. Активность каталазы и лактатдегидрогеназы желчи у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей / Д.Ю. Соснин, Н.А. Зубарева // Пермский медицинский журнал. – 2010. – Т. XXVII. – № 4. – С. 88-94.

119. Строев Ю.В. Фармакологическая коррекция иммунных и оксидантных нарушений при распространенном перитоните / Ю.В. Строев, Ю.Ю. Блинков, А.И. Конопля, В.П. Гаврилюк // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 152–156.

120. Стручков Ю.В. Изменение бактериальной флоры в желчевыводящих путях при местной терапии озонированным физиологическим раствором у пациентов с механической желтухой после применения миниинвазивных вмешательств / Ю.В. Стручков, А.С. Воротынцев, А.Г. Курманбаев // Новости хирургии. – 2015. – № 4. – С. 379-394.

121. Ступин В.А. Антиоксидантная и энергокорректирующая терапия у больных с механической желтухой / В.А. Ступин, Т.В. Гахраманов, Е.В. Силина, С.Б. Болевич // Вакс – Surgery. – 2011. – № 2. – С. 11-17.

122. Ступин В.А. Показатели иммунной системы при механической желтухе доброкачественного генеза / В.А. Ступин, В.В. Лаптев, А.Ю. Цкаев, Н.Е. Гивировская // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13. – № 2. – С. 69-75.

123. Ступин В.А. Лечение нарушений функции печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза / В.А. Ступин, Ж.В. Басарболиева // Клиническая медицина. – 2013. – № 11. – С. 53-56.

124. Стяжкина С.Н. Актуальные проблемы механической желтухи в хирургии / С.Н. Стяжкина, А.Р. Истева, К.А. Короткова, Д.Р. Сахабутдинова, Г.Ф. Хасанова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 7-3. – С. 427-430.

125. Стяжкина С.Н. Аспекты динамики и лечения механической желтухи / С.Н. Стяжкина, А.А. Гадельшина, Е.М. Ворончихина // Наука и образование сегодня. – 2017. – № 3 (14) . – С. 46-49.

126. Стяжкина С.Н. Механическая желтуха – основное осложнение гепатопанкреатобилиарной системы / С.Н. Стяжкина, А.А. Гадельшина, Е.М. Ворончихина // Вестник науки и образования. – 2017. – № 5 (29). – С.103-105.

127. Тагиев Э.Г. Сравнительная оценка эффективности иммунотерапии ронколейкином у больных с механической желтухой доброкачественной

этиологии / Э.Г. Тагиев // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14. – № 4. – С. 76-81.

128. Тарасенко С.В. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF $\alpha$  и IL-4 у больных механической желтухой / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, А.А. Никифоров // Цитокины и воспаление. – 2014. – С. 51-59.

129. Тонких Ю.Л. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных жителей Тывы / Ю.Л. Тонких, Е.П. Бронникова, В.В. Цуканов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2014. – Т. 58. – № 5. – С. 42-45.

130. Фомин А.М. Оценка эффективности плазмосорбции (Liver Support) при печеночной недостаточности у больных с механической желтухой / А.М. Фомин, А.И. Лобаков // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 101-108.

131. Хаитов Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. – М., 2016. – 716 с.

132. Хайдуков С.В. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) / С.В. Хайдуков, А.В. Зурочка, В.А. Черешнев, А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2009. – Т. 3. – № 2. – С. 227-238.

133. Харнас С.С. Оптимизация лечебно-диагностических подходов при синдроме механической желтухи, осложненной гнойным холангитом / С.С. Харнас, В.Е. Сеницын, А.И. Шехтер // Хирургия. – 2003. – № 6. – С. 36-41.

134. Харнас С.С. Диагностический подход при механической желтухе, осложненной гнойным холангитом / С.С. Харнас, В.Е. Сеницын, А.И. Шехтер // Хирургия. – 2003. – № 6. – С. 36-41.

135. Хоконов М.А. Свободнорадикальные процессы у больных острым калькулезным холециститом / М.А. Хоконов, Е.В. Силина, В.А. Ступин, Т.В.

Гахраманов, С.Б. Болевич, Н.И. Меньшова, Т.Г. Синельникова, З.З. Балкизов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 2. – С. 58-64.

136. Черешнев В.А. Физиология иммунной системы и экология / В.А. Черешнев, Н.Н. Кеворков, Б.А. Бахметьев // Иммунология. – 2001. – № 3. – С. 12-16.

137. Чернеховская Н.Е. Лечебная эзофагогастродуоденоскопия / Н.Е. Чернеховская, В.Г. Андреев, Д.П. Черенпянцев, А.В. Поваляев. – М.: МЕД-пресс-информ, 2009. – 176 с.

138. Чумаков В.Н. Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале / В.Н. Чумаков, Л.Ф. Осинская // Вопросы медицинской химии. – 1977. – Т. 23. – № 5. – С. 712-715.

139. Шалимов А.А. Хирургия печени и желчных путей / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, М.Е. Ничитайло, Б.В. Доманский. – Киев, 1993. – 508 с.

140. Шалимов А.А. Применение реамберина у больных с механической желтухой / А.А. Шалимов, Э.Г. Топузов, А.Л. Коваленко, О.В. Дрогомирецкая, В.К. Балашов, Н.В. Белякова // Лечащий врач. – 1999. – № 7. – С. 43.

141. Шахназарян Н.Г. Способ дезоксидации больных механической желтухой различного генеза / Н.Г. Шахназарян, А.Н. Айдемиров, А.З. Вафин, А.М. Шахназарян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9. – № 1. – С. 2009-2012.

142. Шевченко Ю.Л. Щадящая хирургия / Ю.Л. Шевченко. – М., 2005. – 291 с.

143. Шойхет Я.Н. Интенсивность и взаимодействие протеолитических, гемостатических и воспалительных реакций у больных с механической желтухой / Я.Н. Шойхет, А.П. Момот, И.А. Карбышев // Проблемы клинической медицины. – 2014. – № 3. – С. 22-27.

144. Штремель М.А. Непараметрический дискриминантный анализ в задачах управления качеством / М.А. Штремель, А.В. Кудря, А.В. Иващенко // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2006. – Т. 72. – № 5. – С. 53-62.

145. Шукевич Л.Е. Дифференцированный подход к выбору методов экстракорпоральной детоксикации при абдоминальном сепсисе / Л.Е. Шукевич, Ю.А. Чурляев, Е.В. Григорьев, Д.К. Переделкин // Общая реаниматология. – 2005. – № 4. – С. 36-40.

146. Эндер Л.А. Гемодинамические критерии эффективности каскадного фильтрационного обменного плазмафереза при разлитом гнойном перитоните / Л.А. Эндер, А.В. Ватазин, Н.Ю. Мачулина, Ю.Ю. Раскин // Вестник хирургии. – 1991. – Т. 146. – № 4. – С. 97-100.

147. Эндер Э.А. Экстракорпоральная детоксикация в абдоминальной хирургии / Л.А. Эндер, А.И. Лобаков, А.М. Лехтман. – М.: Медицина, 1993. – 115 с.

148. Яковлев А.Ю. Инфузиоинная коррекция желчеоттока и эндотоксикоза у больных с механической желтухой / А.Ю. Яковлев, В.Б. Семенов, Н.В. Емельянов, К.В. Мокров, П.С. Зубеев, С.В. Акуленко, Н.В. Заречнова // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – Т. 17. – № 6. – С. 23-27.

149. Яковлев А.Ю. Инфузионная терапия у больных желчнокаменной болезнью. осложненной механической желтухой / А.Ю. Яковлев, В.Б. Семенов, Р.М. Зайцев, Н.Г. Смирнова, Н.В. Емельянов, А.Г. Захаров, С.В. Акуленко, Н.В. Заречнова // Хирургия. – 2010. – № 12. – С. 10-17.

150. Abdullaev F. A. The effect of N-acetylcysteine on hepatic function in patients suffering from mechanical jaundice of cholelithic etiology / F.A. Abdullaev // Georgian Med News. – 2011. – Vol. 192. – P. 92-95.

151. Abshagen K. Pathobiochemical signatures of cholestatic liver disease in bile duct ligated mice / K. Abshagen, M. König, A. Hoppe, I. Müller, M.

Ebert, H. Weng, H.-G. Holzhütter, U.M. Zanger, J. Bode, B. Vollmar, M. Thomas, S. Dooley // *BMC Systems Biology*. – 2015. – № 9. – P. 83.

152. Archer S.B. Bile Duct Injury During Laparoscopic Cholecystectomy / Results of a National Survey / S.B. Archer // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 234. – № 4. – P. 549-558.

153. Asakava T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakava, S. Matsushita // *Lipids*. – 1980. – Vol. 15. – P. 137-140.

154. Badger S.A. Cytokine response to portal endotoxaemia and neutrophil stimulation in obstructive jaundice/ S.A. Badger, C. Jones // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – № 24(1). – P. 25-32.

155. Bimal Ch. Etiological Spectrum of Obstructive Jaundice in a Tertiary Care Hospital/ Ch. Bimal// *Global journal of medical research*. – 2015. – № 4 (1). – P. 15-17.

156. Bueno Lledó J. Design of a preoperative predictive score for choledocholithiasis / Lledó J. Bueno, Cirión J.L. Ibáñez, Gallud A. Torregrosa, R. López Andújar // *Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 37. – № 9. – P. 511-518.

157. Center S.A. Diseases of the gallbladder and biliary tree / S.A. Center // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2009. – № 39(3). – P. 543-598.

158. Chen J. Glutathione Supplementation Attenuates Oxidative Stress and Improves Vascular Hyporesponsiveness in Experimental Obstructive Jaundice / J. Chen, F. Wu, Y. Long, W. Yu // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015:486148. doi: 10.1155/2015/486148

159. Cowley H.C. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: A comparison of survivors and nonsurvivors / H.C. Cowley, P.J. Bacon, H. F. Goode, N.R. Webster, J. Jones, D. K. Menon // *Critical Care Medicine*. – 1996. – №24(7). – P. 1179-118.

160. Czaja A.J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease / A.J. Czaja // *World J Gastroenterol.* – 2014. – № 20(10). – P. 2515-2532.
161. De Both A. IgG4-related cholangitis: Case report and literature review / A. De Both, Van H. Vlierberghe, A. Geerts, L. Libbrecht, X. Verhelst // *Acta Gastroenterol Belg.* – 2015. – №78 (1). – P. 62-4.
162. Dean P. Jones Radical-free biology of oxidative stress / Dean P. Jones // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2008. – № 295. – P. 849-868.
163. Fang Y. Meta-analysis of randomized clinical trials on safety and efficacy of biliary drainage before surgery for obstructive jaundice / Y. Fang // *The British Journal of surgery.* – 2013. – № 100 (12). – P. 1589-1596.
164. Freeman M. L. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy: a review / M.L. Freeman // *Endoscopy.* – 1997. – V. 29. – № 4. – P. 288-297.
165. Gomi H. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis / H. Gomi, T. Takada, T.L. Hwang et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2017. – № 24. – P. 310–318.
166. Gracanin A.G. Etiology and epidemiology of obstructive jaundice in Continental Croatia / A.G. Gracanin, M. Kujundzić, M. Petrovecki, Z. Romić, D. Rahelić // *Coll Antropol.* – 2013. – № 37(1). – P. 131-3.
167. Gurusamy K.S. Ultrasound versus liver function tests for diagnosis of common bile duct stones / K.S. Gurusamy, V. Giljaca, Y. et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – № 2: CD011548.
168. Huang Y. Hepcidin protects against lipopolysaccharide-induced liver injury in a mouse model of obstructive jaundice / Y. Huang, Y. Yang, M. Tiao // *Peptides.* – 2012. – № 35(2). – P. 212–217.
169. Jones C. Hepatic cytokine response can be modulated using the Kupffer cell blocker gadolinium chloride in obstructive jaundice / C. Jones, S. Badger, M. Hoper // *International Journal of Surgery.* – 2013. – Vol. 11. – № 1. – P. 46–51.

170. Jones C. The use of antiendotoxin peptides in obstructive jaundice endotoxemia / C. Jones, S. Badger, J. Black // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – № 24(3). – P. 248–254.

171. Katz S.C. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis / S.C. Katz, K. Ryan, N. Ahmed, G. Plitas, U.I. Chaudhry, T.P. Kingham, S. Naheed, C. Nguyen, P. Somasundar, N.J. Espat, R.P. Junghans, R.P. Dematteo // *J Immunol.* – 2011. – № 187(3). – P. 1150-1156.

172. Kint J.F. Percutaneous treatment of common bile duct stones: results and complications in 110 consecutive patients / J.F. Kint, J.E. van den Bergh, R.E. van Gelder et al. // *Dig Surg.* – 2015. – №32(6) . – P. 9–15.

173. Klychnikova E.V. The oxidation stress, lipid metabolism and their relationship in patients with severe course of hypertension disease in aggregate with carotid stenosis / E.V. Klychnikova, S.B. Matveev, V.A. Riabinin, M.A. Godkov, A.P. Golikov, V.V. Akhmetov, I.P. Mikhailov // *Klin Lab Diagn.* – 2012. – № 5. – P. 2-20.

174. Lillemoe K.D. After Combined Surgical and Radiologic Management / S.A. Martin, J.L. Cameron, C.J. Yeo, M.A. Talamini, S. Kaushal, J. Coleman, A.C. Venbrux, S.J. Savader, F.A. Osterman, H.A. Pitt // *Ann. Of Surg.* – 1997. – Vol. 225. – № 5. – P. 459-471.

175. Liu Y. The Decrease of Peripheral Blood CD4+ T Cells Indicates Abdominal Compartment Syndrome in Severe Acute Pancreatitis / Y. Liu, L. Wang, Z. Cai, P. Zhao, C. Peng, L. Zhao, C. Wan // *PLoS One.* – 2015. – №10(8): doi: 10.1371.

176. Liu Y. Clinical observation of immunity for severe acute pancreatitis / Y. Liu, Y. Shen, N. Cui, J. Yang // *Inflammation.* – 2011. – №34(5) . – P. 426-431.

177. LiuY. Dendritic Cells Regulate Treg-Th17 Axis in Obstructive Phase of Bile Duct Injury in Murine Biliary Atresia / Y.J. Liu, K. Li, L. Yang, S.T.

Tang, X.X. Wang, G.Q. Cao, S. Li, H.Y. Lei, X. Zhang // PLoS One. 2015. – Vol. 1. – № 10(9): doi: 10.1371

178. Ljungdahl M. Inflammatory response in patients with malignant obstructive jaundice / I M. Ljungdah, J. Osterberg, U. Ransjö, L. Engstrand, U. Haglund // Scand J Gastroenterol. – 2007. – № 42(1). – P. 94-102.

179. Loozen C.S. Randomized clinical trial of extended versus single-dose perioperative antibiotic prophylaxis for acute calculous cholecystitis / C.S. Loozen, K. Kortram, V.N. Kornmann, B. van Ramshorst, B. Vlamincx, C.A. Knibbe et al // Br J Surg. – 2017. – № 104: e151–157.

180. Lu X. Decreased hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  contributes to increased sensitivity to endotoxin in obstructive jaundice / X. Lu, J. Song, H. Li, Ao JP, P. Zhang, Y.S. Li, S.L. Song, X.R. Wang // World J Gastroenterol. – 2011. – №17 (48). – P. 5267-5273.

181. Mabula J.B. Predictors of outcome among patients with obstructive jaundice at Bugando Medical Centre in north-western Tanzania / J.B. Mabula, J.M. Gilyoma, M.D. Mchembe, H. Jaka, E. Kamugisha, B. Kidenya, P.F. Rambau, P.L. Chalya // Tanzan J Health Res. – 2013. – № 15 (4). – P. 216-222.

182. Martinez-Cecilia D. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A case and control prospective study / Martinez- D. Cecilia// Redox biology. – 2016. – № 8. – P. 160-164.

183. Mayumi T. Tokyo Guidelines 2018: Management bundles for acute cholangitis and cholecystitis/ T. Mayumi, K. Okamoto, T. Takada et al. // J Hepatobiliary Pancreat Sci . – 2018. – № 25. – P. 96–100.

184. Mazuski J.E. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection / J.E. Mazuski, J.M. Tessier, A.K. May, R.G. Sawyer, E.P. Nadler, M.R. Rosengart et al. // Surgical infections. – 2017. – № 18. – P. 1–76.

185. Melnick S. Duodenal diverticulum: incidental finding with potentially dangerous outcomes / S. Melnick, S. Fareedy, D. Gish, S. Nazir // *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. – 2017. – № 7. – P. 56-57.

186. Melton G. B. Major Bile Duct Injuries During Laparoscopic Cholecystectomy / G.B. Melton, K. D. Lillemoe, J.L. Cameron, P.A. Saute, J. Coleman, Ch.J. Yeo // *Ann Surg*. – 2002. – № 235 (6). – P. 888–895.

187. Mendonça E.Q. Endoscopic versus surgical treatment of ampullary adenomas: a systematic review and meta-analysis/ E.Q. Mendonça, W.M. Bernardo, E.G. Moura, D.M. Chaves, A. Kondo, L.Z. Pu, F.I. Baracat // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2016. – № 71 (1). – P.28-35.

188. Morel F., Doussier J., Vignains P.V. // *Europ. J. Biochem*. – 1991. – Vol. 201. – № 3. – P. 523.

189. Motohara T. MR cholangiopancreatography / T. Motohara, R.C. Semelka, T.R. Bader // *Radiologic Clinics of North America*. – 2003. – № 41. – P. 89-96.

190. Mylona V. Changes in adaptive and innate immunity in patients with acute pancreatitis and systemic inflammatory response syndrome / V. Mylona, V. Koussoulas, D. Tzivras, E. Makrygiannis, P. Georgopoulou, G. Koratzanis, E.J. Giamarellos-Bourboulis, M.D. Tzivras // *Pancreatology*. – 2011. – № 11 (5) . – P. 475-81.

191. Naglaa F. El-Orab Heat-induced inhibition of superoxide dismutase and accumulation of reactive oxygen species leads to HT-22 neuronal cell death / El-Orab F. Naglaa, Rogers B.Colin, Gray Edwards Heather, Dean D. Schwartz // *Journal of Thermal Biology*. – 2011. – Vol. 36. – P. 49–56.

192. Padillo F.J. Anti-TNF-alpha treatment and bile duct drainage restore cellular immunity and prevent tissue injury in experimental obstructive jaundice / F.J. Padillo, A. Cruz, I. Segura-Jiménez, J. Ruiz-Rabelo, M.R. Vázquez-Ezquerria, M.D. Perea-Alvarez, J. Peña, J. Briceño, J. Muntané // *Int J Immunopathol Pharmacol*. – 2007. – № 20 (4) . – P. 855-860.

193. Pinhu L. Overexpression of Fas and FasL is associated with infectious complications and severity of experimental severe acute pancreatitis by promoting apoptosis of lymphocytes / L. Pinhu, Y. Qin, B. Xiong, Y. You, J. Li, S.R. Sooranna // *Inflammation*. – 2014. – № 37 (4) . – P. 1202-1212.

194. Qian X.J. Treatment of malignant biliary obstruction by combined percutaneous transhepatic biliary drainage with local tumor treatment / X.J. Qian, R.Y. Zhai, D.K. Dai, P. Yu, L. Gao // *World J Gastroenterol*. – 2006. – № 12(2). – P. 331-335.

195. Sano T. Internal biliary drainage improves decreased number of gut mucosal T lymphocytes and MAdCAM-1 expression in jaundiced rats / T. Sano, T. Ajiki, Y. Takeyama, Y. Kuroda // *Surgery*. – 2004. – V. 136. – № 3. – P. 693–699.

196. Shen Y. Clinical observation of immunity in patients with secondary infection from severe acute pancreatitis / Y. Shen, N.Q. Cui // *Inflamm Res*. – 2012. – № 61(7). – P. 743-748.

197. Shivakumar P. Perforin and granzymes work in synergy to mediate cholangiocyte injury in experimental biliary atresia / P. Shivakumar, R. Mourya, J.A. Bezerra // *J Hepatol*. – 2014. – № 60(2). – P. 370-376.

198. Squires J.E. Natural killer cells promote long-term hepatobiliary inflammation in a low-dose rotavirus model of experimental biliary atresia / P. Shivakumar, R. Mourya, K. Bessho, S. Walters, J.A. Bezerra // *PLoS One*. – 2015. – № 10(5): doi: 10.1371.

199. Tajiri T. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice / T. Tajiri, H. Yoshida, Y. Mamada, N. Taniai, Sh. Yokomuro, Y. Mizuguchi // *World J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14. – № 19. – P. 3000-3005.

200. Taylor A. Jaundice in primary care: a cohort study of adults–aged more 45 years using electronic medical records / A. Taylor, S. Stapley, W. Hamilton // *Fam Pract*. – 2012. – № 29. – P. 416-420.

201. Tsai C.H. The kinetic expression of lipopolysaccharide-binding protein and CD14 gene in obstructive jaundice / C.H. Tsai, C.H. Yeh, S.M. Sheen-Chen, C.Y. Huang, Y.W. Liu, C.C. Huang, S.C. Shen, R.P. Tang // *J Invest Surg.* – 2015. – № 28(1). – P. 18-23.

202. Uysal E. The Helminths Causing Surgical or Endoscopic Abdominal Intervention: A Review Article / E. Uysal, M. Dokur // *Iran Journal Parasitol.* – 2017. – № 1. – P. 156–168.

203. Vertuani S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview / S. Vertuani, A. Angusti, S. Manfredini // *Current pharmaceutical design.* – 2004. – Vol. 10 – № 14. – P. 1677-1694.

204. Wang X. Thymosin alpha 1 is associated with improved cellular immunity and reduced infection rate in severe acute pancreatitis patients in a double-blind randomized control study / X. Wang, W. Li, C. Niu, L. Pan, N. Li, J. Li // *Inflammation.* – 2011. – №. 34(3). – P. 198-202.

205. Williams E. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS) / E. Williams, I. Beckingham, G. Sayed, K. Gurusamy, R. Sturgess, G. Webster, T. Young // *Gut.* – 2017. – № 66 (5). – P.765-782.

206. Xu F. Preconditioning with glutamine protects against ischemia/reperfusion-induced hepatic injury in rats with obstructive jaundice / F. Xu, C. Dai, S. Peng, Y. Zhao, C.-J. Jia, Y.-Q. Xu // *Pharmacology.* – 2014. – № 93. – P. 155-165.

207. Xue J. Aryl hydrocarbon receptor regulates pancreatic IL-22 production and protects mice from acute pancreatitis / J. Xue, D.T. Nguyen, A. Habtezion // *Gastroenterology.* – 2012. – № 143 (6). – P. 1670-1680.

208. Yang Z. The Reduction of Peripheral Blood CD4+ T Cell Indicates Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis / Z. Yang, Y. Zhang, L. Dong, C. Yang, S. Gou, T. Yin, H. Wu, C. Wang // *PLoS One.* – 2015. – № 10 (5): e0125529.

209. Yilmaz B. Prognostic utility of serum neopterin in obstructive jaundice secondary to malignant lesions treated by percutaneous transhepatic biliary drainage / B. Yilmaz, Z. Parildar, H. Bozkaya, B. Barutcuoglu, C. Cinar, G. Basol, M. Parildar, D. Ozmen // *J Vasc Interv Radiol.* – 2013. – № 24(6). – P.865-872.

210. Yilmaz E.E. The protective effects of pomegranate on liver and remote organs caused by experimental obstructive jaundice model / E.E. Yilmaz, Z. Arikanoğlu, A. Turkoğlu, E. Kiliç, H. Yüksel, M. Gümüş // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2016. – № 20. – P. 767-772.

211. Yokoe M. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos) / M. Yokoe, J. Hata, T. Takada, S.M. Strasberg et al. // *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* – 2018. – № 25. – P. 41–54.

212. Zhang H. L. CD64 expression is increased in patients with severe acute pancreatitis: clinical significance / H.L. Zhang, X.L. Ling, Y.Y. Wu, M.H. Lü, H. Guo, P.B. Zhang, X.Y. Zhao, S.M. Yang // *Gut Liver.* – 2014. – № 8 (4). – P. 445-51.

213. Zhulai G.A. Alterations of lymphocyte subsets and indicators of immune suppression in patients with acute pancreatitis / G.A. Zhulai, E.K. Oleinik, K.A. Ostrovskii, V.M. Oleinik, P.N. Kravchenko, A.V. Churov // *Eksp Klin Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 9. – P. 21-51.