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
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ
ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

Губанов Борис Геннадьевич

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У МУЖЧИН С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

3.3.3 – Патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Смирнова Ольга Валентиновна

Научный консультант:
доктор биологических наук
Даренская Марина Александровна

Иркутск – 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ 12

1.1 Этиологические факторы и патогенез развития механической желтухи 12

1.2 Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты при механической желтухе 23

1.3 Особенности реакций неспецифического звена иммунитета при механической желтухе 29

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 35

2.1 Материалы исследования 35

2.2 Спектрофотометрические методы определения показателей системы ПОЛ–АОЗ 38

2.3 Оценка функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов с помощью хемилюминесцентного анализа 43

2.4 Статистические методы исследования 44

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 45

3.1 Показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза 45

3.2 Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза 64

3.3 Анализ функциональных взаимосвязей показателей системы ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза 83

3.4 Выявление наиболее информативных показателей системы ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза 89

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 94

ВЫВОДЫ 105

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 107

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Заболевания гепатопанкреатодуоденальной области в настоящее время имеют особый приоритет по причине широкой распространённости и роста числа больных [3, 4, 13, 82, 122, 125, 137, 139, 140]. Механическая желтуха (МЖ) является наиболее частым синдромом среди данного рода заболеваний и обнаруживается в 12–45,2 % случаев [6, 7, 11, 25, 59, 62, 65, 66, 88, 147]. Ежегодно в РФ количество больных с МЖ увеличивается на 800 000 человек, при этом треть случаев заболеваний приходится на МЖ злокачественного генеза [12, 49, 71, 72, 81, 86, 90, 104, 145].

МЖ (код К83.1 по МКБ-10) представляет собой симптомокомплекс клинических и морфологических проявлений, развивающихся при нарушении проходимости желчных путей и прекращении поступления желчи из печени по магистральным желчным протокам (ЖП) в двенадцатиперстную кишку (ДПК) [12, 77]. Указанные нарушения могут быть обусловлены как доброкачественными заболеваниями (желчнокаменная болезнь (ЖКБ), панкреатит, стеноз большого дуоденального соска, рубцовое сужение внепечёночных желчевыводящих протоков, паразитарные заболевания печени), так и опухолевыми образованиями гепатопанкреатодуоденальной зоны [188]. Злокачественные новообразования поджелудочной железы, большого дуоденального сосочка, желчных протоков, печени (первичные и метастатические) составляют от 36,6 до 47,0 % причин МЖ [2, 39, 53, 87, 89, 101, 131].

Осложнения МЖ включают поражения желчевыводящих путей, дисфункцию печени, а также системные осложнения, вплоть до синдрома полиорганной недостаточности [98, 115]. К основным патогенетическим механизмам развития осложнений при МЖ относят: холестаз с последующим развитием печёночно-клеточной недостаточности; нарушение системы детоксикации организма; окислительный стресс; дисбаланс в системе

иммунитета, в особенности в её фагоцитарном звене [114, 155]. Дисфункция последнего проявляется в виде нарушений процесса фагоцитоза, изменений уровня секреции интерлейкинов и цитокинов макрофагами, дегрануляцией нейтрофилов с развитием окислительного стресса [10]. Описанные механизмы обуславливают системное повреждение тканей, приводящее к тяжёлому течению заболевания. При этом особую роль играет функциональная активность нейтрофилов как ключевых эффекторных клеток, ответственных за развитие воспалительного процесса при МЖ [105]. При МЖ наблюдаются снижение фагоцитарной активности данных клеток и выраженный дисбаланс гематологических индексов. Имеются данные о том, что у больных МЖ злокачественного генеза обнаруживается недостаточность клеточно-эффекторного звена фагоцитов; другие авторы отмечают снижение функции при их сохранённом количестве [10, 17, 22, 63, 67, 84, 102, 120, 121, 190].

Согласно современным данным, в патогенезе синдрома МЖ решающее значение имеют процессы интоксикации, где билирубину отводится значительная роль [132]. Однако высокий уровень билирубина в крови и тканях является не единственной причиной развития системных расстройств при МЖ. Ряд исследований свидетельствуют о том, что усугублению ситуации способствует множество токсических агентов, что в свою очередь приводит к затруднению в диагностике эндогенной интоксикации и, как следствие, к несвоевременному назначению соответствующей терапии [134]. Основным пусковым механизмом повреждения гепатоцитов и развития печёночной недостаточности является гипоксия клеток, обусловленная нарушением перфузии тканей печени [136]. Развитие циркуляторной гипоксии может привести к интенсификации реакций окислительного стресса и недостаточности антиоксидантных факторов. В настоящее время выраженные изменения в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ–АОЗ) при наличии МЖ рассматриваются как патогенетические и служат важным фактором развития дизрегуляционных нарушений [51, 52, 117, 133, 152, 153, 158]. В условиях МЖ злокачественного генеза несомненна роль опухолевого фактора.

Комбинированное действие интоксикационного, опухолевого, метаболического факторов вызывает молекулярные, клеточные, органные и системные изменения в поражённом организме. Следовательно, для МЖ как опухолевого, так и доброкачественного генеза по-прежнему важным вопросом является выявление патогенетических механизмов, позволяющих осуществлять своевременную комбинированную терапию.

Несмотря на проводимые исследования, в настоящее время отсутствуют данные о нарушениях в системе ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с МЖ, а также об особенностях взаимодействия компонентов данных систем при лечении синдрома механической желтухи различного генеза. Оптимальным также является исследование указанных процессов у пациентов-мужчин по причине более высокой частоты встречаемости у них данного патологического состояния [64].

Цель исследования

Выявить закономерности изменений параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита», функциональной активности нейтрофилов и их взаимоотношений у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза для разработки подходов к оптимизации тактики лечения больных в послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза и разным уровнем билирубина в крови до операции и в послеоперационном периоде.

2. Определить функциональную активность нейтрофилов у мужчин с синдромом механической желтухи доброкачественного и злокачественного генезов и разным уровнем билирубина в крови до операции и в послеоперационном периоде.

3. Провести анализ характера взаимоотношений параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и показателей функциональной активности нейтрофилов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза.

4. Установить наиболее значимые изменения показателей системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и функциональной активности нейтрофилов, позволяющие разработать подходы к оптимизации тактики лечения больных с синдромом механической желтухи различного генеза.

Научная новизна

Впервые доказано, что у мужчин с синдромом механической желтухи вне зависимости от генеза заболевания и уровня билирубина в крови в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» отмечаются однонаправленные изменения в сторону увеличения первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) и снижения активности ферментативного звена АОЗ (супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина) при большей выраженности изменений показателей при злокачественном процессе.

Показатель коэффициента окислительного стресса подтверждает наличие сниженной антиоксидантной активности у пациентов в группе со злокачественным процессом.

Новыми являются данные о том, что функциональная активность нейтрофилов у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза значительно увеличена, а у пациентов со злокачественным процессом – снижена и коррелирует с уровнем билирубина в крови.

Впервые доказано, что у больных с механической желтухой доброкачественного генеза после операции происходит стабилизация показателей функциональной активности нейтрофилов, и они приближаются к контрольным. При злокачественном процессе в послеоперационном периоде обнаруживается

рост функциональной активности нейтрофилов пропорционально уровню билирубина в крови.

У мужчин в послеоперационном периоде выделены следующие наиболее значимые параметры, характерные для синдрома механической желтухи злокачественного генеза: максимальные значения интенсивности спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, – позволяющие обосновать подходы к оптимизации тактики лечения и способы коррекции данных изменений.

На основе полученных данных разработана концептуальная схема изменений системы ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофилов у пациентов с синдромом механической желтухи различного генеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные расширяют фундаментальные представления о механизмах патогенеза синдрома механической желтухи различного генеза у мужчин.

Изменения в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и функциональной активности нейтрофилов у больных с синдромом механической желтухи различного генеза могут служить дополнительными критериями оптимизации диагностики и лечения больных.

Учитывая патогенетическую значимость указанных нарушений при механической желтухе, необходимо своевременно диагностировать проявления окислительного стресса, изменения функциональной активности нейтрофилов и проводить дополнительную к оперативному лечению патогенетическую терапию с помощью средств антиоксидантной терапии и иммуномодуляторов.

Методология и методы исследования

Всем мужчинам проведены: общее клинико-инструментальное обследование врачом-хирургом; ультразвуковое и рентгенологическое исследования органов брюшной полости; анализ лабораторных показателей;

оценка функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов и про- и антиоксидантных параметров.

В работе использованы спектрофотометрические (определение концентрации продуктов липопероксидации, параметров антиоксидантной защиты) и хемилюминесцентные (определение времени, уровня интенсивности и площади под кривой при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции) методы исследования. Проведена статистическая обработка полученных результатов. Указанные методы были применены при обследовании 92 мужчин с синдромом механической желтухи, а также 100 практически здоровых мужчин контрольной группы.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом выполненных исследований с использованием современных методов, сертифицированных оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Положения, выносимые на защиту

1. Низкая активность ферментов антиоксидантного действия (супероксиддисмутазы, глутатион-S-трансферазы, глутатионпероксидазы, церулоплазмина), а также повышенные показатели липопероксидации (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) у больных механической желтухой отмечаются до операции вне зависимости от генеза заболевания и уровня билирубина в крови. Однако наличие злокачественного процесса характеризуется более интенсивными изменениями, сохраняющимися в послеоперационном периоде.

2. Функциональная активность нейтрофилов у мужчин с синдромом механической желтухи зависит от содержания билирубина в крови и генеза патологического процесса: резкое усиление активности при доброкачественном течении заболевания и значительное снижение при опухолевом процессе.

В отличие от доброкачественного процесса, после оперативного вмешательства при злокачественном процессе стабилизации показателей не происходит.

3. В послеоперационном периоде наиболее значимыми параметрами у мужчин с синдромом механической желтухи злокачественного генеза являются: максимальные значения интенсивности спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза, – что позволяет обосновать подходы к оптимизации тактики послеоперационного лечения.

Апробация результатов

Основные положения диссертационного исследования представлены на:

- научно-практических конференциях молодых учёных «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2017, 2018);
- 23-й Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017);
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2018 (Германия, Мюнхен, 2018);
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2019 (Португалия, Лиссабон, 2019).

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационной работы были внедрены в учебный процесс кафедры общей и клинической патофизиологии, кафедры медицинской биологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»; в учебный процесс подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; в работу хирургического отделения клиники Научно-исследовательского

института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; в работу КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского»; в образовательный процесс Медико-социального института ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет имени Н.Ф. Катанова».

Личный вклад автора

Автору работы принадлежит ключевая роль в проведении биохимических исследований, обобщении и интерпретации полученных результатов, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе и оформлении текста диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 7 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, из которых 5 работ – в рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus. Получен 1 патент.

Объём и структура диссертации

Материал диссертации изложен на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирован 8 рисунками, 13 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав с обсуждением результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка использованной литературы. Список литературы содержит 334 источника, в том числе 173 отечественных и 161 зарубежный.

ГЛАВА 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ

1.1 Этиологические факторы и патогенез развития механической желтухи

Механическая желтуха – патологический синдром, который характеризуется желтушным окрашиванием кожных покровов, слизистых оболочек и склер, обусловленный повышенным накоплением билирубина в сыворотке крови и тканях [4, 9, 36, 85, 100, 294]. Синдром механической желтухи обусловлен частичным или полным блокированием выделения желчи из печени по магистральным желчным протокам в двенадцатиперстную кишку [106, 111]. Обтурационная желтуха способствует патологическому повышению концентрации билирубина в печени и через систему воротной вены – в крови и других тканях, а также развитию соответствующей клинической симптоматики и многочисленным поражениям органов и тканей [41, 43, 46, 60, 63, 73, 134]. Выделяют две причины развития механической желтухи: доброкачественную и злокачественную. На протяжении последних лет отмечается рост числа больных механической желтухой. Это обусловлено увеличением количества больных онкологическими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и периампулярной области [154, 166, 272]. По данным некоторых авторов, частота развития обтурационной желтухи при заболеваниях органов билиопанкреатодуоденальной зоны составляет от 12,0 до 45,2 % [151, 153, 167], причём при доброкачественных заболеваниях этот уровень колеблется от 4,8 до 22,5 %, а при злокачественных поражениях – от 36,6 до 47,0 % [135, 142, 156, 193]. Одними из частых причин возникновения механической желтухи являются камни в желчных протоках (50 %) и новообразования протоков, большого

дуоденального сосочка (БДС), поджелудочной железы, желчного пузыря (40 %) [157, 169, 171]. Кроме того, механическая желтуха может быть вызвана и другими причинами (10 %) – стенозом БДС, стриктурой протоков, атрезией желчевыводящих путей (ЖВП), холангитом, панкреатитом, опухолями печени [51, 144, 147].

Тяжесть течения синдрома механической желтухи зависит от заболевания, вызвавшего данную патологию, и во многом определяет прогноз предстоящей операции и лечебную тактику [53, 54, 55]. Также тяжесть состояния и высокая частота осложнений при МЖ обусловлены длительностью самой механической желтухи, ограниченностью хирургического лечения при данной патологии. Частота осложнений при механической желтухе колеблется от 47 до 70 % случаев, летальный исход возникает у больных неопухолевого генеза в 10–25 % случаев [41, 48], а у больных злокачественного генеза – до 40 % случаев [47, 110, 112, 113, 120].

В современной научной литературе используют два принципа объединения механической желтухи в несколько групп: классификация по этиологии заболевания и классификация профессора Э. И. Гальперина по степени тяжести течения синдрома механической желтухи [22, 30, 37, 71, 78, 87, 168]:

Пороки развития:

1. Атрезии желчевыводящих путей.
2. Гипоплазии желчных ходов.
3. Кисты холедоха.
4. Дивертикулы двенадцатиперстной кишки, расположенные вблизи БДС.

Доброкачественные заболевания желчных путей:

1. Желчнокаменная болезнь, осложнённая холедохолитиазом.
2. Вколоченные камни БДС.
3. Воспалительные стриктуры ЖВП.
4. Острый папиллит, стеноз БДС.

Воспалительные заболевания:

1. Острый холецистит с перипроцессом.

2. Холангит.
3. Панкреатит (особенно хронический индуративный).

Опухоли:

1. Папилломатоз желчных ходов.
2. Рак печёночных и общего желчного протоков.
3. Рак БДС.
4. Рак головки поджелудочной железы.
5. Метастазы лимфомы в воротах печени.

По характеру течения механическая желтуха подразделяется на полную, неполную и интермиттирующую [21, 75, 99].

С целью профилактики послеоперационных осложнений, по данным В. В. Виноградова и Н. П. Напалкова, и улучшения результатов лечения больных с синдромом механической желтухи используется оценка её тяжести [39, 135]. Было выделено три степени желчной гипертензии, коррелирующих с уровнем билирубинемии, длительностью желтухи и полиорганными нарушениями вследствие эндотоксемии [14, 21, 40]:

I степень: давление в желчевыводящей системе вне фазы пищеварения повышено до 190 мм вод. ст.

II степень: повышение внутрипротокового давления до 220–250 мм вод. ст. Однако имеющиеся нарушения поступления желчи в двенадцатиперстную кишку остаются компенсированными.

III степень: давление в протоках постоянно выше 250 мм вод. ст., наступает декомпенсация функции желчевыводящей системы.

Группа авторов совместно с Э. И. Гальпериным разработала классификацию тяжести механической желтухи [73, 85]. Выбранным признакам присвоены балльные оценки:

1. Общий билирубин сыворотки крови: < 60 мкмоль/л – 1 балл; 60–200 мкмоль/л – 2 балла; > 200 мкмоль/л – 3 балла.

2. Общий белок сыворотки крови: > 65 мкмоль/л – 1 балл; 65–55 мкмоль/л – 2 балла; < 55 мкмоль/л – 3 балла.

Каждое осложнение механической желтухи и «опухолевый фактор» оцениваются в 2 раза выше балла билирубина и зависят от уровня билирубинемии, т. е. билирубин 1 балл – осложнение 2 балла; билирубин 2 балла – осложнение 4 балла; билирубин 3 балла – осложнение 6 баллов [73, 85]. Путём сочетания балльных оценок выявленных признаков определены классы тяжести механической желтухи (A, B, C):

1. ≤ 5 баллов – класс А.
2. 6–12 баллов – класс В.
3. ≥ 16 баллов – класс С.

Классификация позволяет определить прогноз предстоящей операции и лечебные действия, зависящие от тяжести механической желтухи [73, 85].

Диагностические критерии при механической желтухе

Жалобы:

- боль;
- потеря массы тела;
- снижение аппетита;
- лихорадка;
- желтушность склер и кожных покровов;
- кожный зуд;
- повышение температуры тела при наличии воспалительных процессов;
- общая слабость;
- тёмная моча;
- светлый кал;
- металлический привкус во рту.

В результате прорастания или сдавления опухолью нервных стволов возникает боль. Реже она бывает вызвана закупоркой желчного или вирсунгова протока, а также перитонеальными явлениями из-за обострения сопутствующего панкреатита. При раке головки поджелудочной железы боль ощущается в правом подреберье или надчревной области. Разлитая боль свойственна диффузному поражению в верхней половине живота. У некоторых больных болевые

ощущения остаются локализованными в одном месте. У других боль иррадиирует в позвоночник или в межлопаточную область, реже – в правую лопатку. Приступообразная опоясывающаяся боль может возникать при опухолях, закупоривающих вирсунгов проток и сопровождающихся панкреатитом.

Чаще всего боль появляется или усиливается у больного в положении на спине в вечернее или ночное время, а также после приёма жирной пищи и после приёма алкоголя. Боль становится сильнее при прорастании или сдавлении опухолью солнечного сплетения у пациентов с раком тела поджелудочной железы. При этом она может приобретать опоясывающий характер и становиться чрезвычайно сильной и нестерпимой. Больные наклоняют вперёд позвоночник, опираясь на спинку стула или перегибаясь через прижатую к животу подушку. Эта поза в виде «крючка» характерна для больных с запущенным раком поджелудочной железы.

Желтуха обусловлена прорастанием опухоли желчного протока и застоем желчи в желчевыводящей системе. Может возникать при раке тела и хвоста поджелудочной железы; в таких случаях вызвана сдавлением общего желчного протока метастазами в лимфатические узлы. Чаще всего желтухе предшествуют болевые ощущения или потеря массы тела. Желтуха носит механический характер и развивается постепенно, а интенсивность её неуклонно нарастает. Желтуха сопровождается изменением цвета мочи и кала. Каловые массы обесцвечиваются. Моча приобретает коричневую окраску, иногда изменения мочи и кала возникают до появления желтухи.

При желтухе на почве рака поджелудочной железы у большинства заболевших отмечается зуд. Кожный зуд обусловлен раздражением кожных рецепторов желчными кислотами. Обычно он возникает после появления желтухи, чаще при высоком содержании билирубина в крови, но иногда больные отмечают зуд кожных покровов ещё в дожелтушном периоде. Кожный зуд значительно ухудшает самочувствие больных, не даёт им покоя, вызывает бессонницу и повышенную раздражительность, часто приводит к многочисленным расчёсам, следы которых видны на коже.

Потеря массы тела является одним из наиболее важных симптомов. Это обусловлено интоксикацией за счёт развивающейся опухоли и нарушением кишечного пищеварения в результате закупорки желчных и панкреатических протоков. Похудение может быть первым симптомом заболевания, наблюдается у большинства больных, предшествуя появлению боли и желтухи. Возникает отвращение к жирной или мясной пище и происходит снижение аппетита в целом. Похудение и снижение аппетита сочетается с нарастающей слабостью, утомляемостью, иногда с тошнотой и рвотой. Зачастую наблюдаются чувство тяжести после еды, изжога, часто нарушается функция кишечника, появляется метеоризм, запоры, изредка – поносы. Стул обильный, серо-глинистого цвета, с неприятным зловонным запахом, содержит большое количество жира.

Факторами риска развития механической желтухи являются:

1) наличие желчнокаменной болезни в анамнезе, операции в гепатопанкреатодуоденальной зоне;

2) погрешность в диете (употребление алкоголя, жирной, жареной пищи, лекарственных препаратов).

При физикальном обследовании выявляются следующие изменения:

1. При общем осмотре – кожные покровы (слизистые, склеры) приобретают желтовато-зелёную окраску (*verdin icterus*), а при обтурирующих желчевыводящие пути опухолях – характерный землистый оттенок. В случае длительного существования обтурационной желтухи кожные покровы приобретают бронзовый оттенок. При вентильных (свободно перемещающихся) камнях желтуха носит ремиттирующий характер.

2. При опухоли головки поджелудочной железы или большого дуоденального сосочка выявляется симптом Курвуазье – Терье (в правом подреберье пальпируется увеличенный безболезненный желчный пузырь).

3. Резко выражен кожный зуд.

4. При пальпации – болезненность и напряжение мышц в правом подреберье, в эпигастрии. Положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Кера, Мюсси – Георгиевского (френикус-симптом).

Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, транслокация кишечной микрофлоры в кровеносное русло, эндогенная интоксикация, развитие вторичного иммунодефицита, угнетение гепатоцитов являются ведущими моментами патогенеза механической желтухи [38, 42, 145, 159, 160, 225, 227, 311]. Эндотоксикоз оказывает главное патологическое воздействие на организм больного при механической желтухе. Множество токсических агентов, по литературным данным, приводят к размытию клинической картины, затруднению в диагностике эндотоксикоза и, как следствие, к несвоевременному назначению соответствующей терапии; традиционно первым из токсинов называют билирубин.

Локализация обструкции в общем желчном, общем печёночном или долевом протоках приводит к затруднению оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. В результате этого происходит развитие желчной гипертензии в протоках, которые расположены выше места желчного блока; в дальнейшем происходит расширение проток в диаметре, а из желчи, находящейся при избыточном давлении, в кровь диффундируют билирубин, желчные кислоты и прочие части желчи. Нейтрофилы и моноциты устремляются к месту локализации блокирующего элемента, начинается локальный воспалительный процесс, который при условии может перерасти в генерализованный. Билирубин, оставшийся в желчных протоках, поглощается гепатоцитами, присоединяет к себе остаток глюкуроновой кислоты, образуя прямой билирубин. При гипербилирубинемии моча окрашивается в тёмно-жёлтый цвет, почки отфильтровывают избыточный билирубин в мочу. Кал не окрашивается желчными пигментами и становится серого землистого цвета, поскольку в двенадцатиперстную кишку не попадает желчь. При отсутствии желчи в ДПК происходит нарушение усвоения жирорастворимых витаминов, в том числе витаминов А, К и D, нарушение образования в печени протромбина и развитие геморрагического синдрома. Желчные кислоты влияют на лёгочный сурфактант и изменяют проницаемость альвеол. Всё это приводит к нарушению транспорта кислорода, нарастанию тканевой гипоксии. По данным научной

литературы, авторы предполагают связь массового выброса желчных кислот в кровь при механической желтухе с интенсивным кожным зудом, испытываемым большим количеством пациентов.

Печёночная недостаточность является наиболее частым видом осложнения и может проявляться как в виде энцефалопатии различной степени выраженности, так и в биохимических показателях, характеризующих гомеостаз печени [18, 33, 59, 68, 69, 79, 173]. Кроме того, при механической желтухе могут возникать осложнения в виде холемии и ахолии. При холемии происходит снижение общего периферического сосудистого сопротивления, снижение скорости почечного кровотока, агрегации тромбоцитов; холемия воздействует на состояние иммунной системы и способствует увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, таких как TNF-α, IL-6, IL-8 [1, 118, 136, 236, 256, 298, 299]. При ахолии уровень эндотоксикоза возрастает, увеличивается уровень провоспалительных цитокинов, что приводит к серьёзному нарушению функции клеток Купфера [150]. После проведённого оперативного вмешательства высок риск развития инфицирования желчных протоков. Иммунная система не способна адекватно реагировать на возрастающую бактериальную нагрузку [24, 31, 74, 76, 80, 238, 291, 300, 301]. При длительной желчной гипертензии на фоне застоя желчи возможно развитие холангита, что является серьёзной угрозой жизни больного. Наиболее тяжёлым осложнением механической желтухи является нарушение функции гепатоцитов с развитием в них дистрофических и некротического процессов и как следствие – появление билиарного цирроза печени и печёночно-клеточной недостаточности. Если препятствием для оттока желчи является процесс злокачественного генеза, то в патогенезе синдрома механической желтухи участвует опухолевый фактор.

При лабораторных исследованиях выявляется высокое содержание связанного билирубина в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, при этом тимоловая проба определяется как нормальная. Также при подозрении на механическую желтуху проводятся инструментальные методы исследования

(ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенологическое исследование печени, компьютерная томография гепатопанкреатодуоденальной зоны) [4, 73, 83, 302, 315].

Результаты лечения заболеваний с синдромом механической желтухи зависят от своевременной и точной диагностики характера данной патологии, уровня и причины обтурации желчных протоков [108, 162, 172, 232, 304, 306, 324]. Диагностические ошибки возможны в 10–42 % случаев [107, 140, 323].

Достижения в диагностике этой тяжёлой патологии за последнее десятилетие в первую очередь связаны с внедрением в клиническую практику либо новых, либо усовершенствованных известных методов диагностики, а также с применением современных миниинвазивных технологий: эндоскопических, ультразвуковых, рентгенотелевизионных, эндовидеохирургических и других [32, 36, 74, 75, 119, 122, 147].

При выборе инструментального метода диагностики МЖ учитываются его возможности, чётко определяются показания и цель исследования [74, 75, 169, 292, 309, 322, 323].

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

Ультразвуковое исследование с использованием современных аппаратов с цветовым картированием и возможностью получения трёхмерного изображения по праву сохраняет одну из лидирующих позиций в дифференциальной диагностике обтурационной желтухи [71, 73, 169, 325, 328]. Основные преимущества УЗИ – неинвазивный характер метода, отсутствие лучевой нагрузки, мобильность, возможность многократного повторения полипозиционного исследования, возможность выполнения других диагностических процедур под ультразвуковым наведением, а также высокая эффективность в скрининговом режиме [12, 32, 171]. УЗИ позволяет быстро установить обтурационный характер желтухи на основании обнаружения расширенных желчных протоков [39, 41, 71, 230]. Чувствительность данного метода в установлении причин механической желтухи составляет 70–90 %, специфичность – 80–85 % [21, 39].

Не менее высокоэффективным методом топической диагностики обтурационной желтухи является спиральная компьютерная томография (СКТ) [87]. Наибольшая эффективность СКТ отмечается в диагностике опухолей печени, ЖВП, поджелудочной железы, выявлении известковых камней, но на долю конкрементов такого состава приходится не более 10 % всех случаев холелитиаза [101, 135]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) с каждым годом всё шире используется для диагностики заболевания внутренних органов [114, 135, 157, 234]. Программное обеспечение позволяет получить раздельное изображение протоков печени и поджелудочной железы при МР-холангиопанкреатографии (МРХПГ), что создаёт условия для наиболее точной диагностики холелитиаза, стриктур, внутрипротоковых опухолей [119]. По чувствительности МРТ превосходит другие существующие методы, используемые для диагностики этих заболеваний [102, 111]. Однако недостатком МРТ считают пока ещё малую доступность метода [106]. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкретография (ЭРХПГ) – исследование, которое многие годы широко и успешно применялось для диагностики МЖ [119, 170]. Чувствительность метода в диагностике холелитиаза, опухолей ЖП, воспалительных стриктур сопоставима с таковой у МРХПГ [171]. Данный способ диагностики является более инвазивным и дорогостоящим, требует высокой квалификации специалиста, сопряжён с лучевой нагрузкой, а также с вероятностью развития осложнений [46, 53, 181, 188]. Чрескожная чреспечёночная холангиография (ЧЧХГ) – метод прямого контрастирования желчевыводящих путей, достигаемый путём пункции ЖП [108, 110, 111, 169, 209]. Является альтернативной ЭРХПГ, но с антеградным контрастированием ЖП [112]. ЧЧХГ характеризуют весьма высокие чувствительность и специфичность, однако частота неудач может достигать 15–20 % [6, 7, 218]. Среди других методов инструментальной диагностики, применяемых у пациентов с МЖ, следует отметить лапароскопию, при необходимости сочетаемую с биопсией, декомпрессионной холецистостомией и другими методами [12, 32, 46, 296]. В сложных клинических случаях с целью

дифференциальной диагностики причин «дистального блока» в диагностическую программу включается эндоскопическое УЗИ [12, 21, 30, 39, 189]. Эндоскопическое УЗИ используют при так называемом дистальном блоке, когда его причина остаётся неясной после применения УЗИ, МРХПГ, СКТ и ЭРХПГ [71, 73, 75, 119, 195]. Метод демонстрирует высокую диагностическую эффективность при небольших опухолях головки поджелудочной железы, дистального отдела общих желчных протоков, микрохоледохолитиазе и других малых поражениях [74, 219, 220, 226, 229, 295]. Оптимальная последовательность применения методов диагностики и их алгоритм индивидуальны и во многом определяются результатами предыдущего исследования [101, 111, 114, 192, 261, 268, 280].

Хирургические вмешательства у больных с механической желтухой, выполняемые по экстренным показаниям, в 54 % наблюдений сопровождаются развитием осложнений [115, 134, 149, 156, 215], а летальность достигает 9,8 %, что в 4 раза выше, чем в тех случаях, когда МЖ удаётся ликвидировать до операции [142, 146, 149, 217, 282, 334].

Проблема разрешения МЖ остаётся одной из сложных до настоящего времени задач клинической хирургии [146, 157, 171, 310, 318]. Длительный холестаз и гипертензия в желчных протоках ведут к быстрому нарастанию печёночной недостаточности и развитию других тяжёлых осложнений (желудочно-кишечные кровотечения, гнойный холангит, абсцессы печени, билиарный сепсис, энцефалопатия), что в 14–27 % наблюдений неминуемо приводит к летальному исходу [143, 148, 157, 160, 166, 170, 171]. Печёночная недостаточность является причиной смерти 37,5 % больных с доброкачественными заболеваниями желчных протоков и 75,8 % – со злокачественными заболеваниями [100, 102, 135, 184, 204, 214]. Несмотря на все современные научные достижения, синдром механической желтухи остаётся тяжёлым патологическим состоянием организма [3, 96, 133, 146, 149, 148], актуальность изучения которого является безусловной.

1.2 Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты при механической желтухе

Механизмы, осуществляющие нейтрализацию окислительного действия кислорода и его активных интермедиаторов, объединены в одну антиоксидантную систему (АОС), которая осуществляет первичную защиту организма [143]. Кислород, необходимый организму для функционирования дыхательной цепи и многих других биохимических реакций, является также токсическим веществом, если из него образуются активные формы кислорода (АФК). Антиоксидантная система, содержащая ферментативные и неферментативные звенья, препятствует негативным действиям свободных радикалов и перекисному окислению липидов, обеспечивая связывание и рекомбинацию радикалов, предупреждая образование или разрушение перекисей. В случае нарушения гомеостаза организм начинает страдать от окислительного стресса [15, 20, 145, 327].

К *ферментативному звену* АОЗ относят мембраносвязанные и цитозольные ферменты: супероксиддисмутазу, катализирующую дисмутацию супероксида в кислород и пероксид водорода; каталазу (КАТ), разлагающую перекиси на воду и молекулярный кислород; глутатионпероксидазу (ГПО), катализирующую восстановление пероксида водорода до воды; глутатионредуктазу, восстанавливающую глутатион путём окисления НАДФН; глутатион-S-трансферазу (Г-S-Т), участвующую в детоксикации различных ксенобиотиков [56].

К *неферментативному звену* АОЗ относят жирорастворимые соединения и белки (аскорбат, глутатион, в малых дозах – билирубин, и т. д.) и жирорастворимые соединения (токоферолы, каратиноиды, убихинон, и т. д.) [19, 43]. 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.

Для того чтобы сохранялась эффективная работа ферментативного звена АОЗ, должен соблюдаться баланс активности основных ферментов –

супероксиддисмутазы, каталазы и пероксидазы. Подавление активности одного из ферментов может приводить к избыточному накоплению АФК, в дальнейшем запуская процесс разрушения клеток. Как уже было указано выше, в случае нарушения гомеостаза организм начинает страдать от окислительного стресса. Одним из основных субстратов свободнорадикальных реакций являются липиды. При окислении жирных кислот образуются гидроперекиси липидов, которые затем метаболизируются во вторичные (альдегиды, кетоны, спирты, малоновый диальдегид (МДА)) и третичные (шиффовы основания – продукты взаимодействия альдегидов с аминокислотами и пептидами) продукты перекисного окисления липидов. Малоновый диальдегид служит одним из маркеров перекисного окисления липидов. Увеличение концентрации активных форм кислорода в организме человека характерно для многих заболеваний, в том числе для механической желтухи [164, 260, 283, 329, 330]. Взаимодействие свободных радикалов с липидами мембран приводит к образованию перекисных соединений, которые стимулируют хемотаксическую активность фагоцитов и других иммунокомпетентных клеток; кроме того, свободные радикалы вызывают экспрессию молекул, участвующих в адгезивном эффекте в ходе развития микроваскулярного тромбообразования. Всё это приводит к продолжающейся динамике процессов воспаления и выраженности перекисных нарушений в организме [150, 159, 162, 202, 222, 259, 333]. Необходимо подчеркнуть, что свободные радикалы, которые накапливаются в процессе жизнедеятельности бактерий, в большом количестве образуются в просвете кишечника [136, 163, 164, 316].

Состояние нарушенного окислительно-восстановительного статуса клеток, когда активные формы кислорода не могут быть нейтрализованы антиоксидантной системой, называется *окислительным стрессом* [137, 143, 157, 211]. Причиной развития окислительного стресса могут являться разные эндогенные и экзогенные факторы. Баланс между антиоксидантной системой и АФК в клетках может нарушаться либо в результате снижения уровня антиоксидантов, либо вследствие гиперпродукции активных форм кислорода.

Первую линию защиты от свободных радикалов у клеток составляют антиоксидантные ферменты, которые эффективно обезвреживают эти соединения: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатион-зависимые пероксидазы и трансферазы. Данные ферменты играют важную защитную роль и во внеклеточных пространствах, где содержатся в незначительных концентрациях.

СОД ускоряет реакции детоксикации токсичного кислородного радикала в перекись водорода и молекулярный кислород. Каталитический цикл этих ферментов включает восстановление и окисление иона металла на активном центре фермента. В организме имеются три формы СОД – содержащие медь, цинк и магний [231].

Ключевая роль в АОЗ отводится глутатион-зависимым ферментам, главным компонентом которых является низкомолекулярный тиол – глутатион (GSH, гамма-глутамилцистеинилглицин), который является самым распространённым сульфгидрильным соединением животных клеток [235]. Основная функция данного фермента заключается в поддержании активного состояния многих ферментов, самопроизвольное окисление которых приводит к образованию дисульфидной группы. GSH – главный антиоксидант эритроцитов, является коферментом при восстановлении метгемоглобина в функционально активный гемоглобин. Кроме того, он осуществляет детоксикацию перекиси и гидроперекисей, которые образуются при реакции активных радикалов кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембраны эритроцитов [175].

Глутатионпероксидаза в большом количестве содержится в эритроцитах, печени, хрусталике глаза; она содержит селен и специфично окисляет восстановленный глутатион. Пероксидаза может утилизировать как субстраты органические гидроперекиси. В пептидной цепи глутатионпероксидазы имеется остаток селеноцистеина – аналога цистеина, в котором атом серы замещён атомом селена. Селеноцистеин входит в активный центр фермента [308]. Глутатионпероксидаза может восстанавливать гидроперекиси свободных жирных кислот, гидроперекиси фосфолипидов, эстерифицированных жирных кислот.

Глутатионпероксидаза, окисляющаяся до окисленного глутатиона (GSSG), восстанавливается НАДФН-зависимым ферментом глутатионредуктазой [231].

Окисленный глутатион восстанавливается флавопротеидом глутатионредуктазой, которая утилизирует Н+ из НАДФН+Н. Две молекулы восстановленной формы (GSH) при окислении образуют дисульфид (GSSG). Определение глутатионредуктазы применяют при детектировании гепатита, злокачественных образований, исследовании пищевых продуктов, а также для характеристики генетически обусловленных заболеваний [167, 175].

Глутатион-S-трансферазы – это группа ферментов, участвующих в процессах детоксикации многих чужеродных соединений посредством присоединения глутатиона. Продукты, образующиеся в результате присоединения глутатиона, имеют повышенную растворимость в воде. Посредством последовательного ферментативного расщепления они могут превращаться в меркаптураты и выводиться из организма с участием печени или почек [167]. Определение активности глутатион-S-трансферазы применяют в качестве опухолевого маркера, потенциального маркера экскреции ртути, фермента антиоксидантной защиты, а также при гематологических заболеваниях. Ферментативные антиоксиданты – это средство внутриклеточной защиты. Вместе с тем во всех водных и липидных фазах важную роль играют перехватчики органических радикалов – биоантиоксиданты. К числу природных антиоксидантов (ингибиторов процессов окисления) относят токоферолы, каротиноиды, витамины А, С, К, убихиноны, флавоноиды, церулоплазмин (ЦП), молочную и мочевую кислоты, стероидные гормоны [5].

Среди известных биоантиоксидантов выделяют токоферолы и токотриенолы (витамин Е), каротиноиды (провитамин А), витамин С [123, 247].

Аскорбиновая кислота (витамин С) является важнейшим антиоксидантом, участвующим в ингибировании ПОЛ с помощью различных механизмов. Она восстанавливает окисленную форму α-токоферола и поддерживает его необходимую концентрацию в мембране клетки. Взаимодействуя с активными формами кислорода, аскорбиновая кислота инактивирует их [247].

Жирорастворимые витамины (токоферолы и ретинол) обезвреживают свободные радикалы в жировом слое клеточных мембран. Наиболее активным токоферолом является α-токоферол. Он, как и аскорбат, является донором водородных ионов, ограничивающим свободнорадикальные реакции. Молекула токоферола способна встраиваться в липидный слой мембран клеток и оказывать тем самым мембранопротекторное и мембраностабилизирующее действие благодаря своей липофильности. Функциональную устойчивость α-токоферол поддерживает благодаря своей внешней плазматической мембране клеток. Он участвует в регуляции тканевого дыхания в митохондриях и работе ферментных систем клетки, препятствующих активности ПОЛ [5, 179], при выполнении антиоксидантной функции окисляется, и восстановление α-токоферола происходит с помощью таких молекулярных антиоксидантов, как ретинол и аскорбат [123, 228]. В ряде работ показана не только антиоксидантная, но и прооксидантная роль α-токоферола. Предполагают, что это определяется уровнем его содержания в крови. Эффективность α-токоферола как антиоксиданта обусловлена его высокой антирадикальной активностью. Константа скорости его взаимодействия с перекисными радикалами на 1–2 порядка выше, чем константы скоростей для многих известных биоантиоксидантов. Высказано предположение о том, что, предотвращая аутоокисление липидов мембран, α-токоферол снижает потребность в глутатионпероксидазе [123].

Из нескольких предшественников ретинола наибольшей антиоксидантной активностью обладает β-каротин, молекула которого содержит конъюгированные двойные связи, вследствие чего он способен легко окисляться по свободнорадикальному механизму [5]. β-каротин способен непосредственно взаимодействовать со свободными радикалами и ингибировать радикальное окисление различных субстратов [161]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что активность фермента, осуществляющего конверсию провитамина А, существенно зависит от обеспеченности организма антиоксидантами и ингибируется при интенсификации свободнорадикального окисления [123].

У больных механической желтухой, по данным наших коллег, отмечается изменение содержания многих показателей крови.

Ряд авторов указывают на повышение уровня оксида азота (NO) при механической желтухе опухолевого генеза [157, 159, 164]. Уровень МДА, образующийся при деградации полиненасыщенных жиров прооксидантами и служащий маркером перекисного окисления жиров и оксидативного стресса [143, 148, 157, 258], повышается у больных механической желтухой различного генеза.

Во многих работах можно встретить данные об увеличении в крови больного механической желтухой различного генеза таких показателей, как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионсинтетаза и другие антиоксидантные ферменты, которые защищают организм от постоянно образующихся активных форм кислорода [94, 95, 105, 128, 140].

Многими авторами установлено, что вместе с эндогенной интоксикацией ведущим механизмом в формировании при механической желтухе признаков окислительного стресса является значительный дисбаланс ПОЛ/АОС с выраженным прооксидантным преобладанием [4, 15, 32, 44, 314]. У больных с синдромом механической желтухи наблюдается усиление активности ПОЛ (в 4–6 раз больше нормы) и угнетение АОС организма; интенсивнее всего это наблюдается на 3–4-е сутки послеоперационного периода [36, 45, 61, 74, 89, 90, 101]. Роль ПОЛ в генезе цитолитического синдрома следующая:

1. Субстратом ПОЛ считаются ненасыщенные жирные кислоты мембранных липидов; увеличение ПОЛ изменяет физико-химические свойства липидного слоя мембраны, увеличивая тем самым её проницаемость.

2. Активные кислородные радикалы могут приводить к нарушению белковых структур клеточной мембраны, также способствуя усилению её проницаемости.

Главным звеном в формировании характерной клиники обструктивных заболеваний гепатобилиарной зоны является эндогенная интоксикация, которая лежит в основе постепенно развивающегося синдрома полиорганной недостаточности [100, 102, 142, 177, 240, 246, 251, 271]. Отсутствие

«универсального» вещества, объясняющего тяжесть всех нарушений в гомеостазе, привело к раздроблению патофизиологических, наиболее характерных для механической (обтурационной) желтухи, механизмов нарастания эндогенной интоксикации на: печёночно-клеточную недостаточность и холестаз [143, 144, 243, 254, 289]; инфекционно-септический механизм и аутоиммунное поражение [149, 317]; микроциркуляторный и реперфузионый механизмы нарушения метаболизма [151, 245]; нарушение баланса про- и антиоксидантных систем [138, 157, 171]; дисфункцию естественных систем детоксикации [167, 170].

1.3 Особенности реакций неспецифического звена иммунитета при механической желтухе

Нейтрофильные гранулоциты (НГ или нейтрофилы) – это классические фагоциты, выступающие в качестве антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов. Нейтрофилы элиминируют патогенные микроорганизмы в очагах воспаления и играют важнейшую роль в рекрутировании других типов лейкоцитов при воспалении, представляя клеточную составляющую неспецифического иммунного ответа и при этом обеспечивая сопряжение неспецифического и адаптивного иммунного ответов. Первые, кто устремляются в поражённую воспалением область с целью элиминации патогенов, – это нейтрофильные гранулоциты [92, 93, 174, 194, 239, 276, 281]. По данным некоторых авторов, при воспалительном процессе происходит повышение относительного содержания нейтрофилов, и, как следствие, повышаются их адгезия и фагоцитарная активность, но в последующем их активность снижается [101, 117, 197, 213, 266, 312]. При возникновении воспалительного процесса нейтрофилы становятся мощным эффектором, запускающим механизмы каскадных реакций [127, 157, 200, 267, 279]. Активированные НГ, находясь в очагах воспаления, в результате дыхательного взрыва в системе НАДФН-оксидазы секретируют во внеклеточную среду гипохлорит-анионы – активные формы кислорода, которые превращают гидропероксиды в свободные радикалы,

инициируя тем самым пероксидацию липидов, способствуют деструкции белок-липидных комплексов [199, 208, 288, 299, 313].

В норме у здорового человека количество нейрофилов составляет от 2–2,5 до 7,5 млрд клеток, а кровотоке циркулируют 1–2 % зрелых нейтрофилов, все остальные локализованы в тканях. Также в крови здорового человека присутствуют незрелые палочкоядерные нейтрофилы в количестве 0,04–0,3 × 10^9/л, что соответствует 1–6 % всех нейтрофилов. Повышенное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови может свидетельствовать об остром воспалении, лейкозе или повреждении костного мозга [178].

На поверхности нейтрофилов присутствуют молекулы CD13, служащие рецептором для некоторых вирусов, CD14 (рецептор липополисахарида), β2-интегрины (LFA-1, Mac-1 и p155/95), Fc-рецепторы (CD32 и CD16), рецепторы комплемента (CR1, Mac-1, CR4) и рецепторы факторов хемотаксиса. Нейтрофилы постоянно экспрессируют главный комплекс гистосовместимости I класса (MHC-I), а под действием некоторых цитокинов, таких как GM-CSF, начинают экспрессировать MHC-II. Нейтрофилы несут рецепторы для ключевых факторов, влияющих на их развитие, миграцию и активацию: G-CSF (главный регулятор развития нейтрофилов), IL-17 и IL-23, основного фактора хемотаксиса IL-8 (рецепторы CXCR1 и CXCR2), а также хемокина SDF-1, определяющего связь нейтрофилов с тканями (соответствующий ему рецептор известен как CXCR4) [321].

Выделяют пять групп антигенов нейтрофилов человека (HNA), которые обозначают как HNA-1, -2, -3, -4 и -5. Три антигена группы HNA-1 (a, b, c) располагаются на Fc-рецепторе CD16. Единственный антиген группы HNA-2 – HNA-2a – входит в состав поверхностного гликопротеина CD177. Зрелые нейтрофилы имеют дольчатое клеточное ядро из 2–5 сегментов, подобно базофилам и эозинофилам, которые соединены тонкими перемычками. Центр ядра составляет эухроматин, а гетерохроматин сосредоточен на периферии. Экспрессия генов и способность к биосинтезу макромолекул у нейтрофилов ограничены, так как промоторы многих генов в ядре нейтрофила недоступны

для дифференцировочных факторов. Однако нейтрофилы сохраняют способность к ограниченному биосинтезу. У незрелых палочкоядерных нейтрофилов ядро не подразделено на сегменты, хотя содержит уплотнённый хроматин [216].

Аппарат Гольджи развит слабо, митохондрии и рибосомы редки, шероховатый эндоплазматический ретикулум отсутствует. В цитоплазме имеется от 50 до 200 гранул, из которых приблизительно 10–20 % составляют азурофильные гранулы, а оставшиеся 80–90 % приходятся на специфические гранулы. Азурофильные гранулы окружены одинарной мембраной, они более крупные и имеют диаметр около 0,4 мкм. Они представляют собой первичные лизосомы, содержат электронно-плотную сердцевину и ферменты, активные при низких значениях pH: кислую фосфатазу, β-глюкуронидазу, миелопероксидазу. Последняя продуцирует из перекиси водорода молекулярный кислород, имеющий антибактериальные свойства, α-фукозидазу, 5’-нуклеотидазу, арилсульфатазу, β-галактозидазу, α-маннозидазу, N-ацетилглюкозаминидазу, лизоцим, нейтральные протеазы (катепсин G, эластазу, коллагеназу, азуроцидин). Кроме того, азурофильные гранулы содержат антимикробные пептиды из числа дефензинов, кателицидинов, гранулофизин, лактоферрин, кислые гликозаминогликаны. В костном мозге азурофильные гранулы появляются раньше специфических в ходе дифференцировки нейтрофилов, и их называют первичными гранулами. Молекулярные маркеры азурофильных гранул – миелопероксидаза и мембранная молекула CD63 [307].

Специфические, или вторичные, гранулы более мелкие (диаметр около 20 мкм), светлые, многочисленные. Они электронно-прозрачны, но иногда содержат кристаллоид. В специфических гранулах содержатся белки с бактериостатическими и бактерицидными свойствами – лизоцим, щелочная фосфатаза, лактоферрин, а также белок BPI, связывающий витамин B12. В больших количествах в специфических гранулах содержится фермент НАДФН-оксидаза, катализирующий образование активных форм кислорода, которые выступают в роли главных бактерицидных факторов фагоцитов. Коллагеназы – одни из ферментов, входящие в состав специфических гранул, – разрушают

внеклеточный матрикс. Молекулярными маркерами специфических гранул являются лактоферрин и мембранная молекула CD66.

Помимо первичных и вторичных гранул, в нейтрофилах присутствуют третичные желатиназные и секреторные гранулы, или везикулы. Желатиназные гранулы содержат желатиназу-В, известную как матриксная металлопротеиназа 9 (MMP9). Они мельче специфических гранул и легче подвергаются экзоцитозу. В мембранах и специфических, и желатиназных гранул имеется флавоцитохром b558, который входит в состав НАДФН-оксидазы. Секреторные везикулы содержат щелочную фосфатазу и несут на своей поверхности Fc-рецептор CD16, рецепторы комплемента (в том числе CD35), а также интегрины CD11b/CD18, CD11c/CD18 и молекулы CD15 и CD14. Перечисленные рецепторы могут быть использованы клеткой, после того как в ходе экзоцитоза мембрана секреторной везикулы встроится в клеточную мембрану нейтрофила, что может резко изменить её фенотип.

После открытия нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) произошёл пересмотр особенностей функционирования НГ. В настоящее время они рассматриваются как интегральное звено, объединяющее иммунную систему с другими системами организма для реализации фундаментальной защитной стратегии [265].

В контексте противоинфекционного иммунитета формирование НВЛ более целесообразно при значительной площади поражения и наличия агрессивных антигенов. Данный феномен не является специфичным; многочисленные экзогенные и эндогенные факторы, такие как липополисахарид (ЛПС), фрагменты мембран бактерий, грибы [223, 263], вирусные частицы [293], способны стимулировать клетки к формированию «ловушек».

L.D. Healy et al. (2017) изучали влияние активного протеина С на способность НГ формировать ДНК-ловушки и заявили об ингибиторных свойствах указанной молекулы в отношении нетоза. Способность препятствовать продукции НВЛ также экспериментально выявлена у циклического аденозинмонофосфата, лактоферрина и тромбомодулина [180].

Говоря об оценке влияния того или иного фактора на процесс формирования НВЛ, необходимо помнить о наличии дозо- и времязависимых эффектов [263], а также об отсутствии на данный момент каких-либо единых стандартов и алгоритмов исследования данного явления, которое в подавляющем большинстве случаев проводится *in vitro,* и не всегда представляется возможным экстраполировать полученные данные *in vivo*.

Исследования нейтрофильных внеклеточных ловушек при онкопатологии рассматривают процесс нетоза как способствующий опухолевой прогрессии и метастазированию за счёт разрушения компонентов межклеточного матрикса, стенок сосудов, ослабления межклеточных контактов, создания своеобразного экрана, изолирующего злокачественные клетки от контакта с лимфоцитами и натуральными киллерами, а также растормаживания «спящих» атипичных клеток и индукции их роста и размножения. Наблюдается вариативность количества образованных НВЛ, зависящая от типа опухоли и формируемого ей цитокинового микроокружения, в частности интенсификация нетоза характерна для G-CSF-продуцирующих опухолей [293]. Выяснено, что НВЛ играют патогенетическую роль в развитии ряда аутоиммунных и воспалительных заболеваний человека [262, 264]. Поскольку в подавляющем большинстве случаев образование НВЛ (или нетоз) зависит от активных форм кислорода, огромное значение приобретает использование веществ, способных нейтрализовать АФК, то есть антиоксидантная терапия.

В условиях механической желтухи происходит нарушение функционирования как фагоцитарной клеточной, так и гуморальной составляющей иммунной системы организма. По данным одних авторов, это проявляется в угнетении активности лейкоцитов и подавлении секреторной функции нейтрофилов [160, 163, 164, 196]. В других исследованиях авторы свидетельствуют об активации лейкоцитов периферической крови с избыточной продукцией свободнорадикальных метаболитов кислорода у пациентов с синдромом МЖ [157, 159, 163]. При уменьшении фагоцитарной активности лейкоцитов происходит угнетение внутриклеточного переваривания

микроорганизмов, а также снижение бактерицидной активности крови в раннем послеоперационном периоде после декомпрессии желчных путей; в последующем активность фагоцитов несколько усиливается. Можно предположить, что при МЖ формируется дисбаланс в системе иммунореактивности, который проявляется в изменении количества клеток иммунной системы, их функциональной недостаточности, дисбалансе в клеточном и гуморальном звеньях иммунного ответа. Неоднородность пациентов по тяжести состояния, генезу механической желтухи, малочисленность обследуемых пациентов в группах, исследование отдельных звеньев иммунной системы обуславливают противоречивость научных данных о состоянии иммунной системы и фагоцитарной активности клеток лейкоцитарного ряда у пациентов с МЖ.

Несмотря на большое количество проводимых исследований, в настоящее время отсутствуют комплексные данные об уровне нарушений функционирования про- и антиоксидантного статуса и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с МЖ в зависимости от уровня билирубина в крови, а также об особенностях взаимодействия компонентов данных систем при лечении синдрома механической желтухи различного генеза.

ГЛАВА 2
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы исследования

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН» (НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН) (директор – д.м.н., профессор Каспаров Э.В.) в лаборатории клинической патофизиологии (заведующая лабораторией – д.м.н., доцент Смирнова О.В.) и лаборатории патофизиологии (заведующая лабораторией – д.б.н. Гребенкина Л.А.) ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека». В исследование были включены только мужчины среднего возраста (от 45 до 59 лет) с диагнозом: механическая желтуха. Клиническое обследование пациентов проводилось в 1-м хирургическом отделении КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» (главный врач – Коган А.Б.) и в хирургическом отделении НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. Все больные поступали в хирургическое отделение в первые 24 часа от момента регистрации диагноза механической желтухи. В течение первых двух суток всем больным проводилось оперативное вмешательство по дренированию желчных протоков с установлением основного заболевания. Лечение основного заболевания (желчнокаменная болезнь/холангиокарцинома) осуществлялось в специализированном отделении после выписки из хирургического стационара. Осуществлялся набор больных с синдромом механической желтухи доброкачественного генеза, обусловленной желчнокаменной болезнью, и с синдромом механической желтухи злокачественного генеза, обусловленной холангиокарциномой (I–II стадии распространения неоплазии). Все клинические группы были сопоставимы между собой. Включение пациентов в исследование,

взятие биологического материала проводились при поступлении больных в стационар до начала терапии и через 7 дней после хирургического вмешательства. Материалом исследования была венозная кровь, бравшаяся у больного из локтевой вены утром натощак в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свёртывания (кремнезём) и Vacutainer с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл). Забор крови проводился при поступлении и на 7-е сутки после оперативного пособия. Согласно исследованиям И.П. Назарова, показатели крови у пациентов в большинстве случаев восстанавливаются на 7-е сутки после операции [82, 126]. Данный временной промежуток является необходимым и достаточным критерием для оценки раннего исхода у больного.

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода пребывания их в стационаре.

Контрольная группа была сформирована из 100 практически здоровых мужчин среднего возраста (48,7 ± 3,9 года). Группа была сформирована из мужчин среднего возраста, проходящих плановую диспансеризацию в НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН. В исследование не включались пациенты с ВИЧ-инфекцией, туберкулёзом, лица с наркотической зависимостью. Также в исследование не включались пациенты, отказавшиеся принять участие в научном исследовании.

Объектом исследования были 92 мужчины среднего возраста с синдромом механической желтухи. Средний возраст составил 54,02 ± 4,88 года. Отбор больных производился методом сплошной выборки по мере поступления в 1-е хирургическое отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» в период 2013–2015 гг. и в хирургическое отделение НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН в 2016–2018 гг. При поступлении врачами-хирургами приёмного отделения по сочетанию клинико-диагностических признаков у больных верифицировался синдром механической желтухи злокачественного генеза.

У исследуемых больных диагноз подтверждался дополнительными лабораторными и инструментальными исследованиями (развёрнутый анализ крови; биохимический анализ крови; общий анализ мочи; осмотр больного врачом-хирургом; УЗИ органов брюшной полости; рентгенологическое исследование органов брюшной полости).

Исследуемая группа № 1 – больные механической желтухой доброкачественного генеза, обусловленной ЖКБ (47 пациентов; средний возраст – 52,02 ± 5,18 года). Больные данной группы были разделены в зависимости от уровня билирубина на три подгруппы – с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (10 человек); с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (20 человек); с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л (17 человек). Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

Исследуемая группа № 2 – больные механической желтухой злокачественного генеза с холангиокарциномой на I–II стадиях (45 пациентов; средний возраст – 53,02 ± 4,8 года). Больные данной группы были поделены на три подгруппы в зависимости от уровня билирубина – с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (15 человек); с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (20 человек); с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л (10 человек). Критерии исключения были те же, что и в контрольной группе.

Известно, что билирубин в малых количествах обладает антиоксидантными свойствами, однако при высоких концентрациях, как при механической желтухе, он становится токсическим веществом. Содержание билирубина в крови является важнейшим патогенетическим маркером в формировании групп больных, по классификации Э.И. Гальперина, как до, так и после оперативного лечения.

Исследование проводилось с разрешения этического комитета НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 7 от 16.11.2012). В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые статьёй 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциацией. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

2.2 Спектрофотометрические методы определения показателей системы ПОЛ–АОЗ

Подготовка исследуемого материала

Плазму замораживают и позже исследуют. Эритроцитарную массу отмывают в физрастворе и также замораживают для последующих исследований.

Определение содержания гемоглобина

Принцип метода основан на том, что к крови добавляется специальный трансформирующий раствор, содержащий сильный окислитель (цианид), при взаимодействии с которым эритроциты разрушаются, гемоглобин выходит в раствор и образует окрашенное соединение гемоглобинцианид. Интенсивность окраски пропорциональна количеству гемоглобина и фиксируется на спектрофотометре [303].

Определение содержания общего белка крови

Уровень содержания общего белка в плазме крови измеряли биохимическим набором «ОБЩИЙ БЕЛОК-01-ВИТАЛ» № В 06.01 производства фирмы ООО «Витал Диагностикс СПб» (Россия). Принцип метода основан на биуретовой реакции.

Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов АОЗ.

Определение содержания диеновых коньюгатов

Принцип метода [23] основан на интенсивном поглощении конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов в области 232 нм. Измерения производились на спектрофотометре СФ-56.

Для расчёта диеновых коньюгатов (ДК) использовался молярный коэффициент экстинкции: $K = 2{,}2 \cdot 10^5$ $М^{-1}$ $см^{-1}$. Содержание ДК выражали в мкмоль/л.

Определение содержания малонового диальдегида

В липидных системах в результате ПОЛ образуется малоновый диальдегид, взаимодействие которого с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) приводит к образованию хромогена с максимумом поглощения в красной области видимого спектра при длине волны 532 нм. Расчёт содержания МДА проводят с учётом коэффициента молярной экстинкции образовавшегося хромогена, равного $1{,}56 \cdot 10^5\ М^{-1}\ см^{-1}$, и выражают в мкмоль/г Hb (если определение проводят в эритроцитах) или в мкмоль/л (если определение проводят в плазме):

$$C\ (\text{мкмоль/л}) = \frac{D_{532} \times F \times V_{\text{р.с.}} \times 10^6}{\varepsilon \times V_{\text{пр}} \times P \times d \times 1000/\text{Hb}},$$

где: С – содержание МДА, мкмоль/мин на 1 г Hb;

D_{532} – оптическая плотность при длине волны 532 нм;

F – общий объ`м гомогената, мл;

$V_{\text{р.с.}}$ – объ`м реакционной смеси (1,325 мл);

ε – коэффициент молярной экстинкции образовавшегося хромогена ($1{,}56 \times 10^{-5}\ М \times см^{-1}$);

$V_{\text{пр}}$ – объем супернатанта, используемый для определения содержания МДА (1 мл);

P – навеска ткани;

d – толщина слоя кюветы (1 см);

1000/Hb – коэффициент пересчета на г/Hb;

Hb – количество гемоглобина.

Определение содержания восстановленного глутатиона

Определение основано на взаимодействии GSH с 5,5’-дитио-бис-2-нитробензойной кислотой (ДТНБК) с образованием окрашенного в жёлтый цвет аниона 2-нитро-5-тиобензоата. Увеличение концентрации жёлтого аниона в ходе данной реакции регистрировали спектрофотометрически при длине волны 412 нм [70]. Пробы фотометрируют до и после добавления ДТНБК.

Определение активности глутатион-S-трансферазы

Активность глутатион-S-трансферазы определяли по скорости образования глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4-динитробензолом (ХДНБ). Увеличение концентрации конъюгатов в ходе реакции регистрировали спектрофотометрически при длине волны 340 нм (максимум поглощения глутатион-S-ХДНБ).

Активность фермента рассчитывали, используя коэффициент миллимолярной экстинкции для глутатион-S-конъюгатов между GSH и 1-хлор-2,4-динитробензолом при длине волны 340 нм, равный 9,6 $мМ^{-1}$ $см^{-1}$, и выражают в микромолях образующихся глутатион-S-конъюгатов в минуту на 1 г Hb:

$$A = \frac{\Delta E/\text{мин} \times V_{\text{р.с.}} \times 1000/\text{Hb}}{\varepsilon \times V_{\text{п.}} \times d},$$

где: A – активность фермента, моль/мин на 1 г Hb;

ΔE – изменение оптической плотности в мин;

$V_{\text{р.с.}}$ – объём реакционной смеси;

1000/Hb – коэффициент пересчета на г/Hb;

Hb – количество гемоглобина;

ε – коэффициент молярной экстинкции при 340 нм (9,6 $мМ^{-1} \times см^{-1}$);

$V_{\text{п.}}$ – объём пробы, используемый для определения активности GST;

d – толщина кюветы (1 см).

Определение активности глутатионпероксидазы

Глутатионпероксидаза катализирует реакцию взаимодействия глутатиона (GSH) с гидроперекисью трет-бутила (ГПТБ):

GSH + ГПТБ = (ГПО) = GSSO + восст. ГПТБ

Активность фермента оценивается по изменению содержания GSH в пробах до и после инкубации с модельным субстратом в ходе цветной реакции с ДТНБК [124]. Измеряют экстинкцию опытной и контрольной проб на креатинфосфокиназу при длине волны 412 нм. Зануляют по дистиллированной воде.

Активность рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{\Delta D \times V_{\text{р.с.}} \times 1000/\text{Hb}}{V_{\text{пр.}} \times \varepsilon \times d},$$

где: A – активность фермента, мкмоль/мин на 1 г Hb;

ΔD – разность оптических плотностей в опытной и контрольной пробах;

$V_{\text{р.с.}}$ – объём реакционной смеси (2,775 мл);

1000/Hb – коэффициент пересчета на г/Hb;

Hb – количество гемоглобина;

$V_{\text{пр}}$ – объём супернатанта, используемый для определения концентрации ГПО (0,1 мл);

ε – коэффициент молярной экстинкции при 340 нм (9,6 $\text{мМ}^{-1} \times \text{см}^{-1}$);

d – длина оптического пути кюветы (1 см).

Определение активности супероксиддисмутазы

Принцип метода основан на ингибировании реакции аутоокисления адреналина в щелочной среде в присутствии СОД.

Об интенсивности аутоокисления адреналина судили по динамическому нарастанию поглощения при длине волны 347 нм, обусловленному накоплением продукта окисления, не описанного ранее в литературе, и опережающему по времени образованию адренохрома с максимумом поглощения при 480 нм [233].

$$\text{СОД} = \left(\frac{Ex - Eo}{Ex}\right) \times \frac{100\,\% \times V \times F}{50 \times v \times d},$$

где: $\frac{Ex - Eo}{Ex} \times \frac{100\,\%}{50}$ – единица активности на мл плазмы;

V – общий объём инкубационной пробы в мл (3,2 мл);

F – коэффициент разведения (15);

v – объём пробы (объём добавленного супернатанта) в мл (0,05 мл);

d – длина оптического пути (1 см).

Определение активности каталазы

Определение активности каталазы основано на образовании окрашенного в жёлтый цвет комплекса не разрушенной в ходе каталазной реакции перекиси водорода с молибдатом аммония. Активность каталазы рассчитывают по формуле:

$$A = \frac{(E_{\text{хол}} - E_{\text{оп}}) \times V \times 1000}{v \times t \times K \times \text{Hb}},$$

где: A – активность каталазы в ммоль/мин на 1 г Hb;

$E_{\text{хол}}$ – экстинкция холостой пробы;

$E_{\text{оп}}$ – экстинкция опытной пробы;

V – объём инкубационной пробы;

v – объём внесённого образца (гемолизата);

t – время инкубации (10 мин);

K – коэффициент миллимолярной экстинкции пероксида водорода, равный $22{,}2 \times 10^3$ $мМ^{-1}см^{-1}$.

Hb – количество гемоглобина.

Определение ферроксидазной активности церулоплазмина

Принцип метода основан на окислении n-фенилендамина при участии церулоплазмина. Умножая значение оптической плотности на коэффициент пересчета 875, получают величину концентрации церулоплазмина в мг/л.

Определение коэффициента окислительного стресса (КОС)

Метод индивидуальной оценки окислительного стресса при помощи расчёта интегрального коэффициента по соотношению про- и антиоксидантных факторов [97, 109]:

$$\text{КОС} = \frac{(\text{ДК}_i/\text{ДК}_n) \times (\text{МДА}_i/\text{МДА}_n)}{(\text{СОД}_i/\text{СОД}_n) \times (\text{КАТ}_i/\text{КАТ}_n) \times (\text{G-S-T}_i/\text{G-S-T}_n) \times (\text{ГПО}_i/\text{ГПО}_n) \times (\text{ЦП}_i/\text{ЦП}_n)},$$

где: i – уровни показателей обследуемых пациентов; n – уровни показателей сравнительной группы; при $\text{КОС} > 1$ регистрируют развитие окислительного стресса.

2.3 Оценка функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов с помощью хемилюминесцентного анализа

Функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали с помощью хемилюминесцентного метода по методу P. De Sole et al. (1983) [198]. В качестве метода изучения активности нейтрофильных гранулоцитов использовался хемилюминесцентный анализ спонтанной и индуцированной продукции АФК НГ. Оценку спонтанной и индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 мин на анализаторе биохемилюминесценции БЛМ-3607 («СКТБ-Наука», Красноярск). Для подсчёта клеток в планшет добавляют 40 мкл уксусной кислоты, 10 мкл лейковзвеси и подсчитывают количество нейтрофильных гранулоцитов в камере Горяева в 5 больших квадратах по диагонали. Количество клеток определяют по формуле:

$$(X_1 \times 11 \times 1000) / 0{,}02 = (X_2 / 2000000) - 1 = \text{количество Хенкса,}$$

которое необходимо добавить к 1 мл лейкоцитарной суспензии,

где: X_1 – суммарное количество клеток в 5 квадратах; X_2 – количество нейтрофилов в 1 мл суспензии (необходимое количество клеток – 2×10^6).

Для проведения хемилюминесцентного анализа используют следующие реактивы: донорскую сыворотку (группа крови АВ, резус-фактор отрицательный); раствор Хенкса (без фенолового красного); люминол или люцигенин в концентрации 100 мкл/мл. Готовят пробу: 200 мкл взвеси нейтрофильных гранулоцитов, 20 мкл донорской сыворотки, 240 мкл раствора Хенкса, 50 мкл люминола и 40 мкл зимозана. Регистрация результатов и управление анализатором осуществлялись через персональный компьютер. Определялись следующие характеристики: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (T max), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (I max), площадь кривой хемилюминесценции (S). В качестве усилителя хемилюминесценции использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали

по соотношению площади индуцированной (S инд.) к площади спонтанной (S спонт.) хемилюминесценции и обозначали индексом активации. По результатам проведённых исследований была сформирована база данных [130].

2.4 Статистические методы исследования

Для статистической обработки результатов исследования был использован пакет прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США). Процедуру определения близости расположения выборки к нормальному закону распределения выполняли посредством визуально-графического метода, критериев согласия Колмогорова – Смирнова, поправок Лиллиефорса и Шапиро – Уилка. Анализ статистической значимости выявленных различий между количественными данными осуществлялся посредством использования ранговых критериев Манна – Уитни, Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы (Me) и перцентилей (C_{25}–C_{75}). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Для анализа внутригрупповых взаимосвязей количественных признаков использовали метод Спирмена. При значении коэффициента корреляции $|r| \geq 0,75$ связь между признаками оценивалась как сильная; при $0,25 < |r| < 0,75$ – как зависимость средней силы; при $|r| \leq 0,25$ – как слабая степень корреляции. При сравнении признаков, характеризующих частоту, использовался точный критерий Фишера [116].

Для выбора наиболее информативных лабораторных показателей был использован многофакторный дискриминантный анализ. Дискриминантный анализ проводился с использованием пошагового метода (F-критерий Фишера). Анализировали группы, сформированные классификатором при дискриминантном анализе, по непараметрическим показателям. Для интерпретации результатов дискриминантного анализа использовали лямбду Уилкса (Wilk’s Lambda; статистика Уилкса), частную лямбду (Partial Lambda), F-критерий (F-remove) и толерантность (Toler.).

ГЛАВА 3
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Показатели системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза

При изучении процессов ПОЛ–АОЗ были исследованы концентрации первичных (диеновые коньюгаты) и конечных (малоновый диальдегид) продуктов липопероксидации, образующихся на различных этапах свободнорадикальной цепной реакции. Об активности АОЗ судили по содержанию основных её компонентов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-S-трансфераза, глутатионпероксидаза, церулоплазмин).

Анализ изменений в системе ПОЛ–АОЗ у больных с МЖ доброкачественного (МЖДГ) и злокачественного генеза (МЖЗГ) был проведён в **4 этапа:** до оперативного лечения; до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина; после оперативного вмешательства (на 7-е сутки); после оперативного вмешательства (на 7-е сутки) в зависимости от уровня билирубина.

Анализ изменений в системе ПОЛ–АОЗ до оперативного лечения

Анализ изменений в системе ПОЛ–АОЗ свидетельствовал о наличии в группе пациентов с МЖДГ статистически значимого увеличения медиан первичных (ДК; $p_{1–2} = 0{,}001$) и конечных (МДА; $p_{1–2} < 0{,}001$) продуктов ПОЛ относительно контроля. При этом в данной группе отмечалось статистически значимое снижение медиан практически всех исследуемых компонентов системы АОЗ: СОД ($p_{1–2} = 0{,}04$), Г-S-Т ($p_{1–2} = 0{,}03$), ГПО ($p_{1–2} < 0{,}001$) и ЦП ($p_{1–2} = 0{,}01$) относительно контроля (Таблица 1).

У пациентов с МЖЗГ наблюдалась схожая тенденция, однако в данной группе имели место более интенсивные изменения параметров. Так, отмечалось увеличение медиан ДК ($p_{1–3} < 0{,}001$) и МДА ($p_{-3} < 0{,}001$), снижение медиан СОД

($p_{1–3} < 0{,}001$), Г-S-Т ($p_{1–3} < 0{,}001$), ГПО ($p_{1–3} < 0{,}001$) и ЦП ($p_{1–3} < 0{,}001$) в сравнении с контрольными значениями. Разница между группами отмечалась только в отношении одного показателя – ЦП, медиана которого была ниже в группе с МЖЗГ ($p_{2–3} < 0{,}001$) (Таблица 1).

В нашем исследовании было выявлено, что наличие МЖДГ у мужчин приводит к значительной активации процессов липопероксидации в виде увеличения содержания как первичных, так и конечных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, – причём в группе с МЖЗГ изменения носили более выраженный характер. Продукты ПОЛ относят к токсичным соединениям, которые оказывают повреждающее действие на различные компоненты клетки, поэтому их повышение может крайне негативно отражаться на состоянии организма в целом [273]. Выяснено, что развитие окислительного стресса при МЖ может быть инициировано отсутствием нормального тока желчи, что лишает кишечник его бактериостатического, нейтрализующего и трофического свойств. Отмечается увеличение бактериальной нагрузки и атрофии слизистой оболочки, что способствует транслокации бактерий и эндотоксинов в портальную циркуляцию [183]. Холестаз способствует снижению способности к клиренсу клеток Купфера, что провоцирует попадание бактерий и эндотоксинов далее, в системный кровоток. Развивается системная воспалительная реакция, что усугубляет дисфункцию кишечного барьера и холестатическое поражение печени [185, 224]. В комплексе эндотоксемия и высокий уровень цитокинов и желчных кислот являются важными стимуляторами окислительных повреждений в различных органах, включая кишечник. Так, исследования на экспериментальных животных показали значительный рост продуктов ПОЛ в слизистой оболочке кишечника, а также общий дисбаланс между белковыми или небелковыми тиолами [182, 212, 250]. Данные об увеличении кишечного окислительного стресса при МЖ также были подтверждены в клинических условиях [278]. Известно, что в зависимости от длительности патологического процесса окислительный стресс может вызывать как гибель клеток, так и включение адаптивных защитных механизмов, которые приводят к появлению нового соотношения – активные формы кислорода/антиоксиданты [242].

Таблица 1 – Показатели про- и антиоксидантной системы у больных механической желтухой различного генеза до оперативного лечения, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖДГ (*n* = 47)**	**Больные МЖЗГ I–II стадии (*n* = 45)**
	1	**2**	**3**
ДК, мкмоль/л	1,15 (0,88–1,38)	2,1 (1,8–3,2) $p_{1–2} < 0,001$	3,3 (2,2–5,38) $p_{1–3} < 0,001$
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6 (0,96–2,24)	2,8 (2,5–3,1) $p_{1–2} < 0,001$	3,01 (2,4–4,5) $p_{1–3} < 0,001$
СОД, Ед/мин/1 г белка	204,41 (151,05–250,32)	163,4 (144,9–169,4) $p_{1–2} = 0,04$	148,2 (74,2–158,3) $p_{1–3} < 0,001$
КАТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,16 (0,14–0,18)	0,18 (0,16–0,22)
Г-S-Т, ммоль/мин/1 г белка	41,3 (37,7–42,64)	30,8 (27,1–42,7) $p_{1–2} = 0,03$	18,6 (14,5–36,6) $p_{1–3} < 0,001$
ГПО, мкмоль/1 г белка	105,9 (81,19–162,38)	92,1 (77,3–127,1) $p_{1–2} < 0,001$	88,3 (49,4–93,2) $p_{1–3} < 0,001$
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	137,6 (125,9–218,9) $p_{1–2} = 0,01$	107,8 (64,2–113,3) $p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} = 0,03$

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖДГ и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖЗГ и контрольной группой; $p_{2–3}$ – статистически значимые различия между группами больных МЖДГ и МЖЗГ

В исследовании установлено значительное снижение практически всех исследуемых компонентов системы АОЗ – СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП – в группе с МЖДГ. Подобная ситуация, но с более выраженными изменениями, прослеживалась и в группе с МЖЗГ. Считается, что даже небольшие колебания уровня СОД указывают на сдвиг метаболизма в сторону превалирования прооксидантных процессов [186]. Об активации реакций ПОЛ может свидетельствовать также дисбаланс в системе глутатиона. Церулоплазмин характеризуется как белок-участник метаболизма свободных радикалов во внеклеточных компартментах, является медь-связывающим гликопротеином. Антиоксидантная функция церулоплазмина может быть связана также с его способностью связывать ионы меди, которые являются хорошо известными катализаторами прооксидантов [244]. Таким образом, выраженная недостаточность данных компонентов может негативно сказываться на состоянии антиоксидантного статуса у больных МЖ. Установлено, что в условиях декомпрессии желчных протоков при МЖ происходит усиление оксигенации тканей печени, что способствует возникновению феномена «кислородного парадокса», когда поступление обычного количества кислорода к ишемизированным тканям, где прооксиданты преобладают над антиоксидантами, ведёт к дополнительному образованию АФК [274]. Данные нарушения приводят к дальнейшему повреждению липидного слоя клеточных мембран и изменению их физико-химических свойств с последующей активацией воспаления как на местном, так и на системном уровне. В настоящее время к потенциальным механизмам активации окислительного стресса в области кишечника при МЖ относят: повышенные уровни желчных кислот; системную эндотоксемию; усиление экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота [286]; усиление хемотаксиса нейтрофилов и генерации супероксид-анионов; снижение системных уровней антиоксидантных компонентов и т. д.

Анализ изменений в системе ПОЛ–АОЗ до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина

На данном этапе было изучено изменение показателей системы ПОЛ–АОЗ у больных МЖДГ и МЖЗГ в зависимости от уровня билирубина (Таблицы 2, 3).

Больные обеих групп были поделены на три подгруппы – с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л.

В группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л отмечалось статистически значимое увеличение медианы конечных продуктов ПОЛ – МДА ($p_{1–2} = 0,02$), снижение медиан СОД ($p_{1–2} = 0,02$), Г-S-Т ($p_{1–2} = 0,003$) и ГПО ($p_{1–2} = 0,003$) относительно контроля. У больных МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л также имело место статистически значимое увеличение медианы МДА ($p_{1–3} < 0,001$), снижение медиан СОД ($p_{1–3} = 0,03$), Г-S-Т ($p_{1–3} = 0,001$), ГПО ($p_{1–3} = 0,002$) и ЦП ($p_{1–3} = 0,02$) относительно контроля. Группа с МЖДГ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л характеризовалась увеличенными значениями медиан ДК ($p_{1–4} < 0,001$), МДА ($p_{1–4} < 0,001$), снижением медиан СОД ($p_{1–4} = 0,02$), Г-S-Т ($p_{1–4} = 0,001$), ГПО ($p_{1–4} < 0,001$) и ЦП ($p_{1–4} = 0,01$) относительно контроля (Таблица 2).

Билирубин является желчным пигментом, продуктом катаболизма гемсодержащих соединений и в основном рассматривается как негативный фактор при заболеваниях печени и желчевыводящих путей [191]. Токсическое действие повышенного билирубина в крови при МЖ проявляется возникновением очагов некроза в паренхиматозных органах, подавлением клеточного иммунного ответа и другими эффектами [132, 210]. Конечными этапами патологического процесса в печёночной паренхиме является запуск гипоксического или свободнорадикального некробиоза с последующей клеточной гибелью.

Однако нельзя также недооценивать антиоксидантные свойства билирубина, в особенности в отношении пероксильных радикалов. Причём одна молекула билирубина может обрывать больше двух цепей окисления за счёт образования продуктов превращения, имеющих ингибирующие эффекты [205, 287]. В нашем исследовании обнаружено падение значений основных антиоксидантных ферментов в группе с МЖДГ относительно контроля вне зависимости от уровня билирубина. Известно, что чрезмерная активация свободнорадикальных процессов приводит к трансформации органических

молекул, деградации клеточных структур, нарушению функциональной активности клеток [52]. Негативное влияние активных кислородных метаболитов, как правило, уравновешивается работой системы антиоксидантной защиты, представленной ферментативным и неферментативным звеньями [297].

К антиоксидантным ферментам относят: супероксиддисмутазу, катализирующую дисмутацию супероксидного радикала; каталазу, разлагающую гидроперекиси; глутатионпероксидазу, катализирующую восстановление пероксида водорода до воды; глутатионредуктазу, восстанавливающую глутатион путём окисления НАДФН; глутатион-S-трансферазу, участвующую в детоксикации различных ксенобиотиков [332]. Высокая активность ферментов необходима для постоянного поддержания реакций гомеостаза, в случае же серьёзных сдвигов организм начинает страдать от окислительного стресса, имеющего место в различных компартментах клетки. Одними из основных субстратов являются липиды биомембран, в результате окисления которых образуются гидроперекиси, метаболизирующиеся в первичные (ДК) и вторичные (МДА) продукты. Нами обнаружен значительный рост значений ДК в группе с МЖДГ и уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л. Рост медианы вторичных продуктов – МДА – в данной группе обнаруживался соизмеримо росту указанного пигмента.

У пациентов с МЖЗГ и уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л наблюдались следующие изменения: увеличение медиан ДК ($p_{1-2} < 0{,}001$) и МДА ($p_{1-2} < 0{,}001$), снижение медиан СОД ($p_{1-2} < 0{,}001$), Г-S-Т ($p_{1-2} < 0{,}001$), ГПО ($p_{1-2} < 0{,}001$) и ЦП ($p_{1-2} < 0{,}001$) относительно контроля. Аналогично менялись показатели системы ПОЛ–АОЗ в группах с повышенным уровнем билирубина: в группе с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л выявлено увеличение медиан ДК ($p_{1-3} < 0{,}001$) и МДА ($p_{1-3} < 0{,}001$), снижение медиан СОД ($p_{1-3} < 0{,}001$), Г-S-Т ($p_{1-3} < 0{,}001$), ГПО ($p_{1-3} < 0{,}001$) и ЦП ($p_{1-3} < 0{,}001$); в группе с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – увеличение медиан ДК ($p_{1-4} < 0{,}001$), МДА ($p_{1-4} < 0{,}001$), снижение медиан СОД ($p_{1-4} = 0{,}02$), Г-S-Т ($p_{1-4} < 0{,}001$), ГПО ($p_{1-4} < 0{,}001$) и ЦП ($p_{1-4} < 0{,}001$) (Таблица 3).

Таблица 2 – Показатели про- и антиоксидантной системы у больных механической желтухой доброкачественного генеза при различном уровне билирубина до оперативного лечения, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 10)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 20)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л (*n* = 17)**
	1	**2**	**3**	**4**
ДК, мкмоль/л	1,15 (0,88–1,38)	1,34 (1,25–1,47)	1,63 (1,43–1,9)	2,1 (1,8–3,2) $p_{1–4} < 0,001$
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6 (0,96–2,24)	2,8 (2,5–3,1) $p_{1–2} = 0,02$	2,97 (2,77–3,33) $p_{1–3} < 0,001$	2,75 (2,51–3,03) $p_{1–4} < 0,001$
СОД, Ед/мин/1 г белка	204,41 (151,05–250,32)	172,4 (149,8–175,1) $p_{1–2} = 0,02$	166,4 (138,1–164,1) $p_{1–3} = 0,03$	144,4 (156,7–170,1) $p_{1–4} = 0,02$
КАТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,16 (0,14–0,17)	0,15 (0,15–0,167)	0,17 (0,16–0,18)
Г-S-Т, ммоль/мин/1 г белка	41,3 (37,7–42,64)	33,1 (28–46,2) $p_{1–2} = 0,003$	20,8 (14,4–75,5) $p_{1–3} = 0,001$	19,9 (17,9–32,9) $p_{1–4} = 0,001$
ГПО, мкмоль/1 г белка	105,9 (81,19–162,38)	87,4 (79,5–131,2) $p_{1–2} = 0,003$	89 (81,3–122,1) $p_{1–3} = 0,002$	66,8 (58,6–104,7) $p_{1–4} < 0,001$
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	165,8 (159,4–201,4)	144,2 (126,1–178,6) $p_{1–3}$–0,02	132,1 (115,9–178,7) $p_{1–4} = 0,01$

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–4}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группой

Таблица 3 – Показатели про- и антиоксидантной системы у больных механической желтухой злокачественного генеза при различном уровне билирубина до оперативного лечения, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 15)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 20)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л (*n* = 10)**
	1	**2**	**3**	**4**
ДК, мкмоль/л	1,15 (0,88–1,38)	2,94 (1,25–3,47) $p_{1–2} < 0,001$	2,9 (1,7–4,9) $p_{1–3} < 0,001$	3,1 (2,8–6,3) $p_{1–4} < 0,001$
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6 (0,96–2,24)	2,3 (1,5–3,9) $p_{1–2} < 0,001$	2,97 (1,7–4,23) $p_{1–3} < 0,001$	3,01 (2,01–4,9) $p_{1–4} < 0,001$
СОД, Ед/мин/1 г белка	204,41 (151,05–250,32)	122,2 (109,8–181,1) $p_{1–2} < 0,001$	128,1 (98,1–144,4) $p_{1–3} < 0,001$	133,4 (74,1–158,3) $p_{1–4} = 0,02$
КАТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,2 (0,16–0,27)	0,2 (0,17–0,26)	0,16 (0,13–0,24)
Г-S-Т, ммоль/мин/1 г белка	41,3 (37,7–42,64)	18,1 (13,4–36,2) $p_{1–2} < 0,001$	15,8 (13,1–28,5) $p_{1–3} < 0,001$	13,6 (12,5–16,6) $p_{1–4} < 0,001$
ГПО, мкмоль/1 г белка	105,9 (81,19–162,38)	88,4 (48,5–101,4) $p_{1–2} < 0,001$	79,1 (31,3–92,1) $p_{1–3} < 0,001$	68,3 (45,9–90,2) $p_{1–4} < 0,001$
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	105,8 (69,4–111,9) $p_{1–2} < 0,001$	94,1 (56,1–96,6) $p_{1–3} < 0,001$	94,8 (54,2–103,3) $p_{1–4} < 0,001$

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–4}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группой

Изменения в системе ПОЛ–АОЗ в группе с МЖЗГ отражали картину с более выраженными изменениями, чем в группе с МЖДГ.

В данной группе имели место более высокие показатели ДК и МДА при всех значениях билирубина с максимальным ростом значений в группе с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л. Также имело место более интенсивное снижение значений основных антиоксидантных ферментов относительно контроля вне зависимости от уровня билирубина. Повышение реактивности процессов липопероксидации является, с одной стороны, отражением степени метаболических расстройств, а с другой, вызывает ряд серьёзных вторичных патологических процессов. Падение активности Г-S-Т в условиях опухолевого процесса может иметь определённые негативные последствия для клеток и тканей по причине потери многочисленных детоксикационных эффектов данного фермента. Можно предполагать снижение защитных свойств клеток от действия ксенобиотиков и продуктов ПОЛ в исследуемой группе. При этом в группе с МЖЗГ не было выявлено существенных изменений в показателях ПОЛ–АОЗ при высоком уровне билирубина относительно предыдущих уровней, а также различий между группами различного генеза с высоким уровнем пигмента. Наиболее вероятным объяснением в данном случае представляется непосредственное участие билирубина в процессах липопероксидации. Данное предположение основано на полученных в ряде исследований результатах, свидетельствующих о том, что повышение его уровня является компенсаторным механизмом, позволяющим регулировать протекание реакций ПОЛ при патологии печени и желчных путей, когда функциональные способности гепатоцитов значительно снижены [35]. Показано, что билирубин, воздействуя непосредственно на сфингомиелиновый цикл, может защищать клетки организма от апоптоза, вызванного не только активацией ПОЛ, но и другими стимулами.

Анализ изменений в системе ПОЛ–АОЗ
после оперативного вмешательства (на 7-е сутки)

Проведение оперативного вмешательства в группе с МЖДГ привело к снижению интенсивности реакций окислительного стресса. Увеличение значений медиан первичных продуктов липопероксидации – ДК ($p_{1–2} < 0,001$), а также снижение медиан компонентов системы АОЗ – СОД ($p_{1–2} = 0,03$), Г-S-Т ($p_{1–2} = 0,04$), ГПО ($p_{1–2} = 0,02$) и ЦП ($p_{1–2} = 0,043$) – в группе с МЖДГ относительно контроля носило более умеренный характер (Таблица 4). В группе с МЖДГ после операции по сравнению с дооперационными данными наблюдалось снижение медианы МДА ($p = 0,003$), увеличение медиан каталазы ($p = 0,028$) и ЦП ($p = 0,03$).

Более выраженные изменения показателей относительно контроля после операции имели место в группе с МЖЗГ: увеличение медиан ДК ($p_{1–3} < 0,001$) и МДА ($p_{1–3} < 0,001$), снижение медиан СОД ($p_{1–3} < 0,001$), Г-S-Т ($p_{1–3} = 0,002$), ГПО ($p_{1–3} = 0,01$) и ЦП ($p_{1–3} = 0,003$). Разница между группами отмечалась только в отношении одного показателя – ДК, медиана которого была выше в группе с МЖЗГ ($p < 0,001$) (Таблица 4). В группе с МЖЗГ после операции по сравнению с данными до операции наблюдалось снижение медианы ДК ($p = 0,037$), увеличение медиан каталазы ($p = 0,0009$) и ЦП ($p = 0,03$).

Хирургическое вмешательство значительно улучшило показатели ПОЛ–АОЗ в группе с МЖДГ по сравнению как с контрольной группой, так и с дооперационными данными. Так, после хирургического вмешательства у пациентов с МЖДГ изменения в показателях ПОЛ–АОЗ относительно контроля носили уже более умеренный характер. В послеоперационной группе с МЖЗГ параметры системы ПОЛ–АОЗ по сравнению с контрольной группой и с дооперационными данными не изменились. В этой группе наблюдалось снижение первичных продуктов ПОЛ, а также повышение уровня каталазы и ЦП по сравнению с данными до операции.

Таблица 4 – Показатели про- и антиоксидантной системы у больных механической желтухой различного генеза после оперативного вмешательства, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖДГ (*n* = 47)**	**Больные МЖЗГ I–II стадии (*n* = 45)**
	1	**2**	**3**
ДК, мкмоль/л	1,15 (0,88–1,38)	1,81 (1,4–2,76) $p_{1–2} < 0,001$	2,7 (1,8–4,7) $p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,001$
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6 (0,96–2,24)	2,1 (1,85–2,9)	2,8 (2,1–4,2) $p_{1–3} < 0,001$
СОД, Ед/мин/1 г белка	204,41 (151,05–250,32)	183,4 (154,9–201,4) $p_{1–2} = 0,03$	169,4 (94,2–163,7) $p_{1–3} < 0,001$
КАТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,2 (0,16–0,38)	0,3 (0,22–0,42)
Г-S-Т, ммоль/мин/1 г белка	41,3 (37,7–42,64)	35,8 (27,4–42,7) $p_{1–2} = 0,04$	20,6 (16,1–34,9) $p_{1–3} = 0,002$
ГПО, мкмоль/1 г белка	105,9 (81,19–162,38)	99,1 (83,7–147,4) $p_{1–2} = 0,02$	88,4 (50,4–88,5) $p_{1–3} = 0,01$
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	149,4 (145,1–217,1) $p_{1–2} = 0,043$	137,1 (74,4–128,1) $p_{1–3} = 0,003$

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖДГ и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖЗГ и контрольной группой; $p_{2–3}$ – статистически значимые различия между группами больных МЖДГ и МЖЗГ

Отметим, что операция может спровоцировать развитие послеоперационных септических осложнений [285]. Кроме того, в послеоперационном периоде отмечается прогрессирование печёночной недостаточности и эндогенной интоксикации, что является основной причиной смерти у пациентов с МЖ. Согласно данным литературы, у пациентов с МЖ в послеоперационном периоде наблюдается снижение показателей гуморального иммунитета, развитие лейкоцитоза, снижение фагоцитарной активности. Наблюдается также нарушение функциональной активности макрофагов и гранулоцитов, а экспрессия антигенов HLA-DR на моноцитах крови после операции быстро снижается. Все классы иммуноглобулинов, особенно IgG, увеличиваются наряду с повышением количества Т-супрессоров, супрессорных макрофагов, синтезом интерлейкинов 4 и -10, трансформирующего фактора роста и простагландина Е; кроме того, функция естественных клеток-киллеров подавляется, а количество Т-хелперов уменьшается [319]. Из-за многочисленных нарушений иммунного ответа детоксикация организма у пациентов с МЖ играет крайне важную роль в обеспечении благоприятного послеоперационного исхода. Одной из мер детоксикации является инактивация токсичных продуктов свободнорадикальных реакций, поскольку они играют решающую роль в функционировании иммунной системы [257]. Известно, что повреждающее действие свободных радикалов реализуется как в результате их прямого действия на белки, ферменты и нуклеиновые кислоты, так и через продукты ПОЛ (гидропероксиды липидов, конъюгированные диены, альдегиды, образующиеся на разных стадиях цепной реакции) [277]. Наиболее токсичными конечными продуктами являются МДА, которые могут ингибировать синтез ДНК, индуцировать апоптоз и тем самым подавлять пролиферацию, созревание и рост клеток организма, а также обладают сильным канцерогенным действием и вызывают мутационные изменения. Увеличение токсических продуктов ПОЛ, как правило, указывает на быстрое вовлечение процессов ПОЛ в патогенетические механизмы структурных и функциональных нарушений в клетках органов и тканей. Таким образом, снижение концентрации продуктов

МДА у пациентов с МЖДГ может служить благоприятным признаком в послеоперационном периоде, в отличие от группы с МЖЗГ, где данных изменений не наблюдается.

Анализ изменений в системе ПОЛ–АОЗ после оперативного вмешательства (на 7-е сутки) в зависимости от уровня билирубина

Всех больных МЖДГ на 7-е сутки после оперативного лечения так же, как и до операции, разделили по уровню билирубина на 3 группы. В группу с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л вошли 22 человека (до операции – 10), с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – 22 человека (до операции – 20), с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л – 3 человека (до операции – 17). Поскольку последняя группа оказалась малочисленной, для сравнения показателей ПОЛ–АОЗ были использованы данные только первых двух групп (Таблица 5). Обнаружено, что в группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л происходили увеличение медианы МДА ($p_{1–2} = 0{,}02$) и снижение медианы СОД ($p_{1–2} = 0{,}02$) относительно контроля (Таблица 5). В группе с МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л отмечались рост медианы МДА ($p_{1–3} < 0{,}001$), снижение медиан СОД ($p_{1–3} = 0{,}03$), Г-S-Т ($p_{1–3} = 0{,}04$), ГПО ($p_{1–3} = 0{,}01$) и ЦП ($p_{1–3} = 0{,}04$) относительно контрольных значений.

Отличия с данными до операции прослеживались только в группе с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л по повышенным значениям медианы Г-S-Т ($p = 0{,}0451$) в группе после операции.

В результате анализа данных было выяснено, что в группе с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л после операции значения продуктов ПОЛ, а также активность антиоксидантных ферментов оставались на уровне дооперационных значений. Относительно контроля данные параметры – МДА и СОД – изменялись подобным образом, как и до операции, а уровни Г-S-Т и ГПО приблизились к уровню контрольных значений.

Таблица 5 – Показатели про- и антиоксидантной системы у больных механической желтухой доброкачественного генеза после оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 22)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 22)**
	1	**2**	**3**
ДК, мкмоль/л	1,15 (0,88–1,38)	1,34 (1,25–1,47)	1,63 (1,43–2,59)
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6 (0,96–2,24)	2,8 (2,5–3,1) $p_{1–2} = 0,02$	1,97 (1,77–2,43) $p_{1–3} < 0,001$
СОД, Ед/мин/1 г белка	204,41 (151,05–250,32)	162,4 (149,8–175,1) $p_{1–2} = 0,02$	146,4 (138,1–174,3) $p_{1–3} = 0,03$
КАТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,16 (0,14–0,17)	0,19 (0,15–0,26)
Г-S-Т, ммоль/мин/1 г белка	41,3 (37,7–42,64)	35,1 (24,1–56,2)	30,8 (24,4–51,5) $p_{1–3} = 0,04$
ГПО, мкмоль/1 г белка	105,9 (81,19–162,38)	97,4 (79,5–151,2)	89,1 (71,3–112,5) $p_{1–3} = 0,01$
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	169,2 (129,4–201,4)	154,2 (96,3–176,6) $p_{1–3} = 0,04$

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой

Хирургическое лечение является единственным эффективным методом, позволяющим восстановить проходимость желчных путей и устранить тем самым причину МЖ. Прямые хирургические вмешательства помогают сформировать полноценный доступ к желчному пузырю и помочь при МЖ любой степени тяжести [29].

Безусловно, хирургическое вмешательство вкупе с гипербилирубинемией могут оказывать выраженное стрессовое воздействие на организм пациента с МЖ. Особых изменений по параметрам системы ПОЛ–АОЗ в данной группе после операции зафиксировано не было, при этом отмечалась незначительная тенденция в активности ферментов. Группа с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л после операции обнаруживала сходные с дооперационным периодом результаты: одинаковые изменения параметров МДА, СОД, Г-S-Т, ГПО, ЦП относительно контроля. При этом только один показатель – Г-S-Т – незначительно возрастал в группе после хирургического вмешательства. Гипербилирубинемия может являться жизнеугрожающим состоянием и привести к летальному исходу даже при устранении причин, её вызвавших. Вследствие нарастающего разрушения гепатоцитов в кровоток выходит большое количество токсичных соединений, оказывающих системные нарушения [320]. В данном случае, в условиях послеоперативного вмешательства, можно говорить о компенсаторных реакциях системы ПОЛ–АОЗ в группе с повышенной концентрацией билирубина в крови. Группа пациентов с МЖДГ обнаруживает сходную тенденцию с дооперационными изменениями на фоне роста активности основного детоксицирующего агента – Г-S-Т. Глутатион-S-трансферазы относятся к группе ферментов, участвующих в процессе детоксикации большинства чужеродных соединений посредством присоединения глутатиона [187]. Определение активности глутатион-S-трансферазы в настоящее время широко применяют в качестве опухолевого маркера, маркера экскреции ртути, при ряде гематологических заболеваний и т. д. [269]. В условиях неопухолевого процесса рост активности данного компонента системы АОЗ может оказывать положительный эффект на течение заболевания.

Пациентов с МЖЗГ на 7-е сутки после оперативного лечения так же, как и до операции, разделили по уровню билирубина на три группы: с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (n = 20; до операции – 15), с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (n = 23; до операции – 20) и с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л (n = 2). Так как последняя группа была малочисленной, для сравнения показателей ПОЛ–АОЗ были использованы данные только первых двух групп (Таблица 6).

В группе больных МЖЗГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л статистически значимых изменений показателей в сравнении с контролем выявлено не было. Отличия с данными до операции отмечались в отношении медиан ДК (p = 0,013) и Г-S-Т (p = 0,006) в группе после операции.

Отмечают, что у больных МЖ опухолевого генеза в послеоперационном периоде происходит интенсивное попадание в кровоток токсических метаболитов, что способствует градиентному нарастанию критической массы эндотоксинов, интенсификации процесса ПОЛ, снижению детоксицирующей активности антиоксидантов. В нашем исследовании мы наблюдали нарастание продуктов липопероксидации в группе с МЖЗГ и начальным уровнем билирубина, что может иметь негативный эффект в отношении регулирования проницаемости мембран, скорости роста и пролиферации клеток, где в норме участвуют первичные продукты ПОЛ.

В группе с МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л отмечались рост медиан ДК ($p_{1–3}$ < 0,001) и МДА ($p_{1–3}$ < 0,001) и снижение медианы ЦП ($p_{1–3}$ = 0,04) относительно контроля. В сравнении с данными до операции изменялся единственный показатель – Г-S-Т, медиана которого возрастала в группе после операции (p = 0,002).

Таблица 6 – Показатели про- и антиоксидантной системы у больных механической желтухой злокачественного генеза после оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 20)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 23)**
	1	**2**	**3**
ДК, мкмоль/л	1,15 (0,88–1,38)	1,94 (1,25–1,47)	2,3 (1,7–3,9) $p_{1–3} < 0,001$
МДА, мкмоль/1 г белка	1,6 (0,96–2,24)	1,8 (1,5–2,9)	2,27 (1,7–3,23) $p_{1–3} < 0,001$
СОД, Ед/мин/1 г белка	204,41 (151,05–250,32)	192,2 (169,8–201,1)	168,1 (148,1–184,4)
КАТ, мкмоль/с/1 г белка	0,27 (0,16–0,39)	0,24 (0,18–0,27)	0,2 (0,15–0,26)
Г-S-Т, ммоль/мин/1 г белка	41,3 (37,7–42,64)	39,1 (28,4–46,2)	33,8 (23,4–41,5)
ГПО, мкмоль/1 г белка	105,9 (81,19–162,38)	102,4 (98,5–161,4)	99,1 (81,3–122,1)
ЦП, мг/л	192,5 (157,5–227,5)	145,8 (129,4–211,9)	124,1 (116,1–186,6) $p_{1–3} = 0,04$

Примечание: $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой

Конечным этапом патологических процессов в печёночной паренхиме являются запуск гипоксического или свободнорадикального некробиоза и последующая клеточная гибель. Тканевая гипоксия, как правило, приводит к нарушению функционирования митохондрий, значительному истощению запасов аденозинтрифосфата, активации свободнорадикальных процессов [165]. Вследствие того, что специфических методик предотвращения МЖ не существует, упор делается на выявление и эффективное лечение данного тяжёлого патологического состояния. Безусловно, коррекция системных нарушений у больных МЖЗГ, в том числе имеющих место в послеоперационном периоде, может являться дополнительным вспомогательным направлением, нивелирующим многочисленные расстройства гомеостатических реакций.

Далее с целью более детальной и информативной оценки интенсивности липоперекисных реакций и недостаточности антиоксидантных компонентов в группах больных МЖДГ и МЖЗГ был рассчитан коэффициент окислительного стресса. КОС отражает отношение содержания продуктов ПОЛ к факторам АОС, то есть степень выраженности окислительных реакций при различных патологических состояниях. В нормальном состоянии КОС стремится к условной 1; КОС > 1 рассматривают как нарастание степени окислительного стресса.

При оценке степени выраженности прооксидантных процессов у больных МЖДГ и МЖЗГ до операционного лечения получены следующие результаты: КОС при МЖДГ составлял 16 ($p = 0{,}024$ в сравнении с контролем), при МЖЗГ – 52 ($p < 0{,}0001$ в сравнении с контролем) (Рисунок 1).

После проведённого оперативного лечения значение КОС у больных МЖДГ составило 4,75 ($p = 0{,}046$), у больных МЖЗГ – 16 ($p = 0{,}033$) (Рисунок 2).

Таким образом, проведённое исследование показало наличие высокой активности процессов липопероксидации на фоне падения концентрации антиоксидантных ферментов у мужчин, больных МЖ, вне зависимости от генеза заболевания. При этом наличие злокачественного роста у пациентов с МЖ характеризовалось более выраженными изменениями в данной системе. После проведения оперативного вмешательства у мужчин, больных МЖДГ, наблюдалась

тенденция к улучшению исследуемых показателей, в отличие от пациентов с МЖЗГ, что, вероятно, может быть обусловлено опухолевыми процессами.

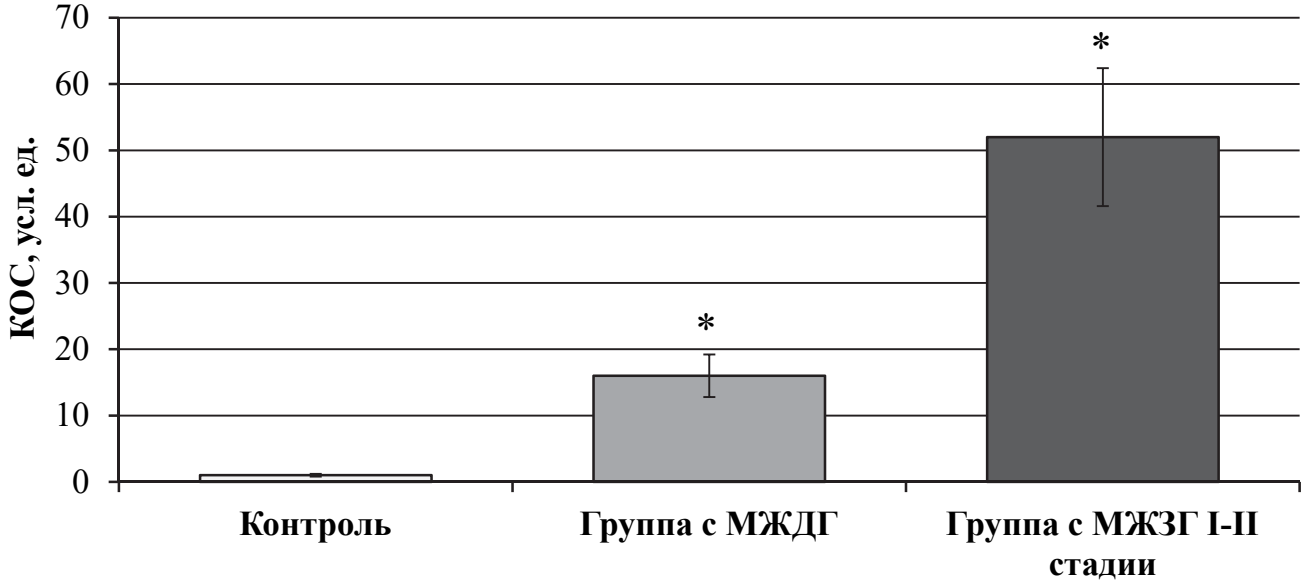

Рисунок 1 – Значения коэффициента окислительного стресса у мужчин с МЖ различного генеза до оперативного лечения:
* – статистически значимые различия с контролем

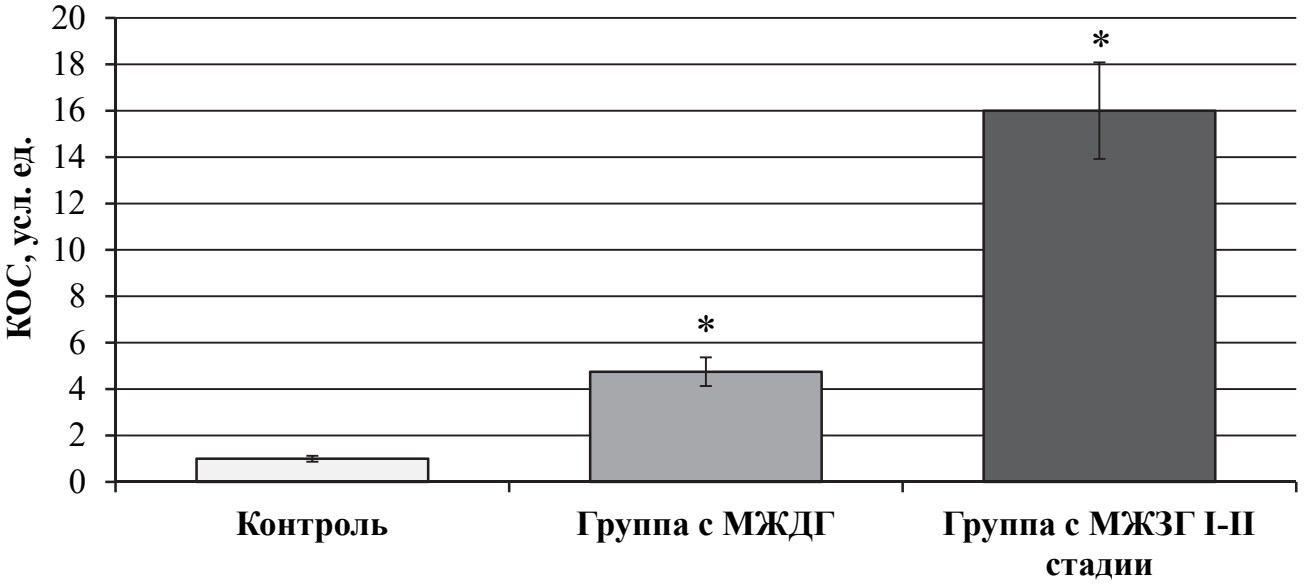

Рисунок 2 – Значения коэффициента окислительного стресса у мужчин с МЖ различного генеза после оперативного лечения:
* – статистически значимые различия с контролем

3.2 Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза

Функциональная активность нейтрофилов оценивалась хемилюминесцентным методом. Изучение хемилюминесцентной активности (ХА) нейтрофильных гранулоцитов способствует анализу особенностей дыхательного взрыва в спонтанном и индуцированном состоянии при различных заболеваниях. По литературным данным, функциональная активность НГ напрямую зависит от выраженности ХА: чем выше ХА НГ, тем больше функциональная способность нейтрофилов.

Для оценки ХА нейтрофилов нами были использованы следующие показатели: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (T max спонт., T max инд.); максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (I max спонт., I max инд.), площадь под кривой хемилюминесценции (S спонт., S инд.). Усиление хемилюминесценции (ХЛ), индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади под кривой индуцированной (S инд.) к площади под кривой спонтанной (S спонт.) хемилюминесценции и обозначали индексом активации.

ХА нейтрофилов у больных МЖ доброкачественного и злокачественного генеза была изучена в **4 этапа:** до оперативного лечения; до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина; после оперативного вмешательства (на 7-е сутки); после оперативного вмешательства (на 7-е сутки) в зависимости от уровня билирубина.

Анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов до оперативного лечения

Результаты проведённого исследования свидетельствовали о наличии у больных МЖДГ статистически значимого увеличения медианы времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ ($p_{1-2} = 0{,}004$), площади под кривой спонтанной ХЛ ($p_{1-2} < 0{,}001$), времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ (p_{1-}

$_2$ = 0,003), максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ ($p_{1–2}$ = 0,04), площади под кривой индуцированной ХЛ ($p_{1\text{-}2}$ < 0,001), а также индекса активации ($p_{1–2}$ = 0,001) относительно контрольной группы (Таблица 7).

В группе пациентов, больных МЖЗГ, отмечалась обратная картина, которая характеризовалась статистически значимым снижением показателей S спонт. ($p_{1–3}$ = 0,01), T max инд. ($p_{1–3}$ = 0,003), I max инд. ($p_{1–3}$ < 0,001), S инд. ($p_{1–3}$ < 0,001) и индекса активации ($p_{1–3}$ < 0,001) относительно контрольных значений (Таблица 7).

Сравнительный анализ исследуемых параметров между группами пациентов с МЖ разного генеза показал статистически значимое снижение медиан T max спонт. ($p_{2–3}$ = 0,001), S спонт. ($p_{2–3}$ < 0,001), I max инд. ($p_{2–3}$ < 0,001), S инд. ($p_{2–3}$ < 0,001) и индекса активации ($p_{2–3}$ < 0,001) у пациентов с МЖЗГ в сравнении с группой с МЖДГ.

Установлено, что функциональная активность нейтрофилов в основном зависит от интенсивности респираторного взрыва, а также от состояния внутриклеточного метаболизма [16, 121, 206]. Понятие «респираторный взрыв» означает процесс повышения синтеза активных кислородных метаболитов (АКМ) фагоцитирующими клетками, что происходит либо в процессе фагоцитоза, либо при регуляторных воздействиях [91, 331]. Первичные АФК составляют супероксид-радикал и NO, обладающие умеренным бактерицидным и регуляторным действием, синтезируются в клетках в ходе ферментативных реакций с НАДФН-оксидазой и NO-оксидазой [270]. Процесс формирования пула вторичных АКМ (перекись водорода, хлорноватистая кислота и др.) в нейтрофилах контролируется рядом ферментов, таких как супероксиддисмутаза, каталаза, миелопероксидаза и др. Некоторые вторичные АКМ образуются также в процессе неферментативных реакций. Так, супероксид-радикал может вступать в реакцию с NO с образованием пероксинитрита (OONO), который может окислять NH- и SH-группы белков. Все вторичные АКМ также обладают выраженной бактерицидной активностью.

Таблица 7 – Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных механической желтухой различного генеза до оперативного лечения, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖДГ (*n* = 47)**	**Больные МЖЗГ I–II стадии (*n* = 45)**
	1	**2**	**3**
T max спонт., с	969 (815–1753)	1908 (1464–2284) $p_{1–2} = 0,004$	803 (659–1073) $p_{2–3} = 0,001$
I max спонт., усл. ед.	19133 (3054–27134)	4706 (4008–6976)	3340 (2180–6109)
S спонт., $\times 10^6$	0,22 (0,15–0,54)	0,714 (0,382–1,27) $p_{1–2} < 0,001$	0,13 (0,07–0,14) $p_{1–3} = 0,01$ $p_{2–3} < 0,001$
T max инд., с	1380,8 (796–1586)	1655 (1256–1949) $p_{1–2} = 0,03$	1108 (1087,5–1915) $p_{1–3} = 0,03$
I max инд., усл. ед.	34940 (10488–41588)	39646 (6437–43005) $p_{1–2} = 0,04$	4938 (3685–10126) $p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,001$
S инд., $\times 10^6$	0,4 (0,15–0,95)	0,961 (0,915–2,39) $p_{1–2} < 0,001$	0,28 (0,17–0,84) $p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,001$
Индекс активации	1,3 (0,9–2,0)	2,5 (1,31–2,8) $p_{1–2} = 0,001$	0,75 (1,14–2,21) $p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,001$

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖДГ и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖЗГ и контрольной группой; $p_{2–3}$ – статистически значимые различия между группами больных МЖДГ и МЖЗГ

Использование метода определения хемилюминесцентной активности (ХА) нейтрофилов в исследованиях позволяет проанализировать особенности процесса респираторного взрыва в спонтанном и индуцированном состоянии при многочисленных заболеваниях [1, 248]. Согласно литературным источникам, функциональная активность нейтрофилов напрямую зависит от выраженности ХЛ: чем выше ХЛ, тем больше их функциональная способность [10]. Вследствие низкого квантового выхода спонтанной люминесценции для сенсибилизации излучения активно вводятся специальные акцепторы излучения – так называемые индикаторы. Способность одного из таких индикаторов – люминола – взаимодействовать как с первичными, так и с вторичными АКМ определяет невозможность его использования для оценки уровня синтеза конкретного АКМ, однако позволяет интегрально охарактеризовать состояние респираторного взрыва фагоцитирующих клеток. В нашем исследовании отмечен рост показателя времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ при МЖДГ и его снижение при МЖЗГ. Данный параметр характеризует длительность развития максимальной активности синтеза АФК от момента антигенной или регуляторной индукции респираторного взрыва фагоцитами и зависит от состояния внешней цитоплазматической мембраны и активности метаболических реакций в клетках [190, 207]. Считается, что его значения уменьшаются при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях, когда нейтрофилы находятся в активированном состоянии и увеличиваются при хронических воспалительных процессах, на фоне снижения активности основных метаболических процессов в фагоцитах [88, 129, 201, 249, 255]. Показатель максимума интенсивности индуцированной ХЛ, отражающий максимальную активность синтеза АФК клеткой, значительно возрастал при МЖДГ и снижался при МЖЗГ. Площадь под кривой ХЛ, которая интегрально характеризует весь комплекс АФК, вырабатываемых фагоцитами за исследуемый период, изменялась схожим образом. Следующий показатель – индекс активации (ИА), который вычисляется как соотношение площади под кривой индуцированной хемилюминесценции к площади под кривой спонтанной

хемилюминесценции и показывает наличие внутриклеточных метаболических резервов для реализации респираторного взрыва [305]. В исследовании выявлено статистически значимое повышение данного параметра у больных МЖДГ и снижение при МЖЗОГ.

Таким образом, результаты исследования хемилюминесцентной активности нейтрофилов у пациентов с механической желтухой до оперативного вмешательства свидетельствовали о выраженном увеличении значений показателей функциональной активности нейтрофилов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза, а также о резком снижении их значений при наличии патологического процесса опухолевого генеза.

Анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина

На данном этапе были изучены показатели ХА НГ у больных МЖДГ и МЖЗГ в зависимости от уровня билирубина. Больные каждой группы были поделены на три подгруппы – с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л.

Во всех группах больных МЖДГ происходило увеличение медиан T max спонт. ($p_{1–2} = 0,02$; $p_{1–3} < 0,001$; $p_{1–4} < 0,001$), I max спонт. ($p_{1–2} = 0,015$; $p_{1–3} < 0,001$; $p_{1–4} < 0,001$); S спонт. ($p_{1–2} = 0,015$; $p_{1–3} < 0,001$; $p_{1–4} < 0,001$), I max инд. ($p_{1–2} = 0,01$; $p_{1–3} < 0,001$; $p_{1–4} < 0,001$) и S инд. ($p_{1–2} = 0,015$; $p_{1–3} < 0,001$; $p_{1–4} < 0,001$) в сравнении с контрольными значениями (Таблица 8). Показатель T max инд. возрастал только в группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л ($p_{1–2} < 0,04$) в сравнении с контролем. Увеличение медианы индекса активации имело место только в группах с МЖДГ с уровнями билирубина 60–200 мкмоль/л ($p_{1–3} < 0,001$) и более 200 мкмоль/л ($p_{1–4} < 0,001$) по отношению к контролю. Межгрупповые различия касались S спонт., которая была выше в группе с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л по сравнению с группами с уровнями билирубина менее 60 и 60–200 мкмоль/л ($p_{2–4} = 0,002$; $p_{3–4} < 0,001$).

Таблица 8 – Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных механической желтухой доброкачественного генеза до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 10)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 20)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л (*n* = 17)**
	1	**2**	**3**	**4**
T max спонт., с	969 (615–1753)	1908 (1464–2284) $p_{1–2} = 0,02$	1810,5 (1023,5–1986,5) $p_{1–3} < 0,001$	1802 (1059–1973) $p_{1–4} < 0,001$
I max спонт., усл. ед.	19133 (3054–27134)	27706 (4008–2976) $p_{1–2} = 0,015$	28266,5 (6620,5–31907,5) $p_{1–3} < 0,001$	29340 (8180–31099) $p_{1–4} < 0,001$
S спонт., $\times 10^6$	0,22 (0,15–0,54)	0,714 (0,382–1,27) $p_{1–2} = 0,015$	0,672 (0,325–1,8) $p_{1–3} < 0,001$	2,255 (0,876–3,383) $p_{1–4} < 0,001$; $p_{2–4} = 0,002$; $p_{3–4} < 0,001$
T max инд., с	1380,8 (796–1586)	1655 (1256–1949) $p_{1–2} = 0,04$	1167 (871,75–1573,75)	1498 (1087,5–2215)
I max инд., усл. ед.	34940 (10488–41588)	39646 (16437–43005) $p_{1–2} = 0,01$	44815,5 (18665,25–46128,75) $p_{1–3} < 0,001$	44938 (16865–45126) $p_{1–4} < 0,001$
S инд., $\times 10^6$	0,4 (0,15–0,95)	0,961 (0,915–2,39) $p_{1–2} = 0,015$	2,18 (0,729–5,12) $p_{1–3} < 0,001$	4,58 (2,37–7,4) $p_{1–4} < 0,001$
Индекс активации	1,3 (0,9–2,0)	1,88 (1,31–2,5)	2,21 (1,72–3,7) $p_{1–3} < 0,001$	2,5 (1,43–4,21) $p_{1–4} < 0,001$

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–4}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{2–4}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и группой больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л; $p_{3–4}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и группой больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л

69

В настоящее время не существует классификации, которая отражала бы тяжесть течения МЖ, и, соответственно, обусловленных ею методик лечения. Большинство исследователей связывают тяжесть течения МЖ с уровнем билирубина в крови пациентов [26]. Данный параметр выступает в качестве действительно важного маркера, отражающего функциональное состояние печени. Печень является крупным сложным органом, играет ключевую роль в центральном метаболизме, синтезе и выведении различных биомолекул [326]. Конъюгат билирубина, водорастворимая молекула, избирательно абсорбируемая гепатоцитами печени, до сих пор считается основным фактором при оценке выделительной функции печени. Напротив, неконъюгированный билирубин представляет собой эндогенный анион, полученный из гемоглобина. При этом уровень общего билирубина может являться независимым фактором риска развития печёночной недостаточности. Соответственно уровню билирубина группы больных с МЖДГ и МЖЗГ были разделены на три подгруппы каждая.

Анализ функциональной активности нейтрофилов у пациентов с МЖДГ в зависимости от уровня билирубина показал рост параметра времени выхода на максимум (T max – длительность развития максимальной активности генерации АФК) при спонтанной и индуцированной ХЛ у больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л. Показатель максимума интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ (I max спонт., I max инд.), отражающий максимальный синтез АФК клеткой, также возрастал при уровне билирубина менее 60 мкмоль/л. Площадь под кривой ХЛ (интегрально характеризует весь комплекс АФК, вырабатываемых фагоцитами за данный период) изменялась схожим образом, при этом она наиболее интенсивно возрастала при спонтанной ХЛ. Группа с МЖДГ и уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л характеризовалась сходными изменениями относительно контроля, при этом отмечалась тенденция к незначительному снижению значений ряда показателей. Наибольший рост обнаружил параметр S инд., характеризующий весь фагоцитарный пул АФК, что подтверждается ростом

индекса активации в данной группе. В исследовании выявлено статистически значимое повышение данного параметра у больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л. Группа с МЖ и уровнем билирубина более 200 мкмоль/л также обнаружила рост показателей относительно контроля. Однако в данной группе имел место и значительный рост значений S спонт. относительно групп с более низким уровнем билирубина. Билирубин является одним из главных компонентов желчи человека и животных, образуется в результате расщепления белков, содержащих гем – гемоглобинов, миоглобинов, цитохромов [241]. Высокие концентрации билирубина в крови при МЖ могут способствовать развитию некротических ареалов в паренхиматозных органах и, кроме того, оказывать влияние на параметры клеточного иммунитета [221]. Несмотря на имеющиеся факты об ингибирующей способности билирубина в отношении активности нейтрофилов, нами было установлено увеличение общей площади под кривой ХЛ, характеризующей весь комплекс АФК (S спонт.), вырабатываемых фагоцитами. Данный факт можно связать с доброкачественным генезом заболевания, когда многочисленные патологические явления могут носить обратимый характер, в отличие от опухолевого процесса [253].

У больных МЖЗГ при разделении по уровню билирубина были получены следующие результаты. Во всех группах с МЖЗГ отмечалось снижение медианы I max спонт. ($p_{1–2} < 0{,}001$; $p_{1–3} < 0{,}001$; $p_{1–4} < 0{,}001$), S спонт. ($p_{1–2} = 0{,}04$; $p_{1–3} = 0{,}02$; $p_{1–4} = 0{,}02$) и I max инд. ($p_{1–2} = 0{,}01$; $p_{1–3} < 0{,}001$; $p_{1–4} < 0{,}001$) в сравнении с контролем (Таблица 9). Показатель S инд. был снижен в группах с уровнем билирубина 60–200 ($p_{1–3} < 0{,}001$) и более 200 мкмоль/л ($p_{1–4} < 0{,}01$) по отношению к данным группы контроля.

Согласно полученным данным, у пациентов с МЖЗГ наблюдались изменения другой направленности.

Таблица 9 – Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных механической желтухой злокачественного генеза до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 15)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 20)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л (*n* = 10)**
	1	**2**	**3**	**4**
T max спонт., с	969 (615–1753)	1008 (873–1284)	908 (864–1102)	803 (659–1073)
I max спонт., усл. ед.	19133 (3054–27134)	4936 (3308–6976) $p_{1–2} < 0,001$	3706 (2620,5–6976) $p_{1–3} < 0,001$	3340 (2180–6109) $p_{1–4} < 0,001$
S спонт., $\times 10^6$	0,22 (0,15–0,54)	0,18 (0,13–0,37) $p_{1–2} = 0,04$	0,13 (0,12–0,28) $p_{1–3} = 0,02$	0,12 (0,11–0,28) $p_{1–4} = 0,02$
T max инд., с	1380,8 (796–1586)	1355 (1256–1949)	1167 (871,75–1573,75)	1108 (1087,5–1915)
I max инд., усл. ед.	34940 (10488–41588)	9646 (5437–15005) $p_{1–2} = 0,01$	8815,5 (4665,25–13128,75) $p_{1–3} < 0,04$	4938 (3685–10126) $p_{1–4} < 0,001$
S инд., $\times 10^6$	0,4 (0,15–0,95)	0,36 (0,15–0,9)	0,28 (0,17–0,92) $p_{1–3} = 0,001$	0,18 (0,16–0,84) $p_{1–4} = 0,01$
Индекс активации	1,3 (0,9–2,0)	1,38 (1,11–2,5)	1,21 (1,17–2,7)	1,25 (1,14–2,21)

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–4}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л и контрольной группой

Так, в группе с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л снижались максимальные значения интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ, а также площадь под кривой спонтанной ХЛ, что свидетельствует о раннем токсическом действии билирубина на клетки крови. У больных МЖЗГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л снижение значений данных показателей продолжалось, и, кроме того, имело место снижение площади под кривой индуцированной ХЛ. У больных МЖЗГ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л изменения носили схожий с предыдущей группой (с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л) характер, при этом отмечается резкое падение показателей как относительно группы контроля, так и относительно значений предыдущей группы.

МЖЗГ является крайне тяжёлым, жизнеугрожающим состоянием и зачастую первым осложнением опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны [8]. Среди злокачественных опухолей первое место принадлежит раку головки поджелудочной железы, также отмечается большое количество больных с опухолями большого сосочка двенадцатиперстной кишки и терминального отдела холедоха [34]. Данные опухоли обуславливают 85–90 % всех случаев МЖ, а объединяет их схожесть клинических проявлений и принципов лечебных подходов. Безусловно, рост уровня билирубина при наличии злокачественных новообразований может рассматриваться в качестве неблагоприятного признака течения заболевания. Так, многочисленные исследования показывают, что концентрация общего билирубина перед проведением операции при МЖ опухолевой этиологии играет существенную прогностическую роль [28, 141]. Оптимальный уровень билирубинемии зависит от тяжести и сложности предстоящей операции, при этом значения общего билирубина менее 120 мкмоль/л перед паллиативными вмешательствами позволяют статистически значимо уменьшить число послеоперационных осложнений [50]. Также выяснено, что гипербилирубинемия более 60 мкмоль/л во время планирования радикальной операции у пациентов с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны может выступать в качестве основного фактора риска плохих послеоперационных результатов и диктует необходимость в обязательной предоперационной декомпрессии желчных протоков [284]. Ряд

исследователей полагают даже, что билирубин в сыворотке выше 100 мкмоль/л часто ассоциируется со злокачественными новообразованиями, и врачи, столкнувшись с неподтверждённым цитологическим исследованием, должны проводить более полномасштабное обследование больного [237]. Эта связь между повышенным билирубином и панкреатической/билиарной злокачественностью была воспроизведена и в других исследованиях [252, 290, 320]. В связи с этим тесная взаимосвязь высокого уровня билирубина и низкой функциональной активности нейтрофилов в условиях злокачественной патологии также может являться крайне неблагоприятным фактором.

Таким образом, выявленные нами изменения ХЛ нейтрофилов у пациентов с МЖДГ отражают значительный рост функциональной активности нейтрофилов пропорционально уровню билирубина в крови. Также пропорционально концентрации билирубина в крови отмечается падение основных показателей ХЛ у пациентов с МДЗГ, что может являться неблагоприятным фактором.

Анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов после оперативного вмешательства (на 7-е сутки)

Проведение оперативного вмешательства в группе с МЖДГ привело к относительной стабилизации показателей. Так же, как и до операции, был зарегистрирован рост значений медиан T max спонт. ($p_{1–2} = 0{,}004$), S спонт. ($p_{1–2} < 0{,}001$), I max инд. ($p_{1–2} = 0{,}02$) и S инд. ($p_{1–2} < 0{,}001$) относительно контрольной группы (Таблица 10). При этом рост показателей носил менее интенсивный характер. Кроме того, после операции, в отличие от ситуации до операции, отмечались повышение I max спонт. ($p < 0{,}0001$) и снижение индекса активации ($p < 0{,}001$).

Оперативное вмешательство в группе с МЖЗГ не способствовало каким-либо изменениям большей части показателей. Так, значения медиан T max спонт. ($p_{1–3} = 0{,}04$), I max спонт. ($p_{1–3} = 0{,}001$), S спонт. ($p_{1–3} < 0{,}001$), T max инд. ($p_{1–3} = 0{,}04$), I max инд. ($p_{1–3} < 0{,}001$) относительно контроля снижались так же, как и до оперативного вмешательства (Таблица 10). Сравнение с данными до операции показало наличие повышенных значений I max спонт. ($p < 0{,}0001$) и I max инд. ($p < 0{,}0001$) у больных МЖЗГ после оперативного вмешательства.

Таблица 10 – Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных механической желтухой различного генеза на 7-е сутки послеоперационного периода относительно контрольной группы, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖДГ (*n* = 47)**	**Больные МЖЗГ I–II стадии (*n* = 45)**
	1	**2**	**3**
T max спонт., с	969 (815–1753)	1619,5 (1127,5–2502) $p_{1–2} = 0,004$	803 (659–1073) $p_{1–3} = 0,04$ $p_{2–3} = 0,001$
I max спонт., усл. ед.	19133 (8054–27134)	22308,5 (7397,5–2765,75) $p_{1–2} = 0,03$	9340 (2330–10109) $p_{1–3} = 0,001$ $p_{2–3} = 0,01$
S спонт., $\times 10^6$	0,22 (0,15–0,54)	0,4 (0,608–4,29) $p_{1–2} < 0,001$	0,12 (0,17–0,48) $p_{2–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,001$
T max инд., с	1380,8 (796–1586)	1545 (829,5–3095,25)	1108 (1087,5–1915) $p_{1–3} = 0,04$ $p_{2–3} = 0,01$
I max инд., усл. ед.	34940 (10488–41588)	36549,5 (11552,5–44000) $p_{1–2} = 0,02$	8938 (3895–10126) $p_{1–3} < 0,001$ $p_{2–3} < 0,001$
S инд., $\times 10^6$	0,4 (0,15–0,95)	0,7 (0,58–1,3) $p_{1–2} < 0,001$	0,32 (0,17–0,84) $p_{2–3} < 0,001$
Индекс активации	1,3 (0,9–2,0)	1,6 (1,23–2,63)	1,2 (1,14–2,21)

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖДГ и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖЗГ и контрольной группой; $p_{2–3}$ – статистически значимые различия между группами больных МЖДГ и МЖЗГ

Сравнительный анализ исследуемых параметров между группами пациентов с МЖ разного генеза после операции показал статистически значимое снижение медиан T max спонт. ($p_{2–3}$ = 0,001), I max спонт. ($p_{2–3}$ = 0,01), S спонт. ($p_{2–3}$ < 0,001), T max инд. ($p_{2–3}$ = 0,01), I max инд. ($p_{2–3}$ < 0,001), S инд. ($p_{2–3}$ < 0,001) у пациентов с МЖЗГ в сравнении с группой с МЖДГ.

Современный этап в хирургии желчных путей, безусловно, является историческим, поскольку знаменует смену тактики лечения. Первым, а нередко и окончательным этапом лечения МЖ признаны эндоскопические методы желчной декомпрессии [58]. Данные методы позволяют значительно снизить опасность послеоперационной печёночно-почечной недостаточности и тромбогеморрагических осложнений [203, 275]. Улучшение результатов лечения МЖ намечается не только за счёт совершенствования технических средств оперативного пособия, но также за счёт преодоления основной причины осложнений и летальности – холемической и воспалительной интоксикации – с помощью методов экстракорпоральной и интракорпоральной детоксикации. Безусловно, оценка функциональной активности нейтрофилов, важных компонентов иммунного ответа, может быть дополнительным маркером, определяющим общее состояние организма больного, в том числе после оперативного вмешательства. Согласно нашим данным, в группе с МЖДГ после операции отмечается стабилизация показателей ХА нейтрофилов, когда их значения становятся ближе к контрольным уровням. При этом резко выделяется параметр максимального значения интенсивности спонтанной ХЛ (I max спонт.). Данный показатель, отражающий максимальную активность синтеза АФК клеткой, значительно возрастает при МЖДГ после операции по отношению как к контролю, так и к дооперационным значениям. В указанном случае можно говорить об адаптационных возможностях нейтрофилов в условиях МЖ доброкачественного характера. При злокачественном процессе стабилизации показателей не происходило, большинство параметров изменялись по сравнению с контролем практически так же, как и до операции. При этом обнаруживался

рост значений I max спонт. и I max инд. относительно данных до оперативного вмешательства, что согласуется с результатами группы с МЖДГ.

Анализ функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов после оперативного вмешательства (на 7-е сутки) в зависимости от уровня билирубина

Всех больных МЖДГ на 7-е сутки после оперативного лечения так же, как и до операции, разделили по уровню билирубина на три группы. В группу с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л вошли 22 человека (до операции – 10 человек), в группу с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – также 22 человека (до операции – 20 человек), в группу с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л вошли только 3 человека (до операции – 17 человек). Поскольку последняя группа являлась малочисленной, для сравнения показателей ХЛ использовали данные только первых двух групп (Таблица 11).

Было выяснено, что в группе больных с МЖДГ и уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л на 7-е сутки после оперативного лечения происходило увеличение медиан I max инд. ($p_{1–2} = 0,04$) и S инд. ($p_{1–2} = 0,045$) при отсутствии статистически значимых различий по другим показателям в сравнении с контролем (Таблица 11).

Также у больных МЖДГ с указанным значением билирубина отмечалось снижение медиан T max спонт. ($p = 0,038$), I max спонт. ($p = 0,03$), S спонт. ($p = 0,001$) относительно предоперационного периода. Группа больных МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л на 7-е сутки после оперативного лечения по отношению к контролю отличалась увеличенными параметрами медиан T max спонт. ($p_{1–3} = 0,01$), I max спонт. ($p_{1–3} = 0,03$), S спонт. ($p_{1–3} < 0,001$), I max инд. ($p_{1–3} = 0,04$), S инд. ($p_{1–3} = 0,021$). Показатель S инд. ($p < 0,0001$) снижался относительно предоперационных параметров.

Таблица 11 – Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных механической желтухой доброкачественного генеза после оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 22)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 22)**
	1	**2**	**3**
T max спонт., с	969 (615–1753)	1108 (964–1284)	1710,5 (1023,5–1986,5) $p_{1–3} = 0,01$
I max спонт., усл. ед.	19133 (3054–27134)	24706 (4008–26976)	25266,5 (7620,5–31907,5) $p_{1–3} = 0,03$
S спонт., $\times 10^6$	0,22 (0,15–0,54)	0,31 (0,28–0,57)	0,4 (0,32–0,8) $p_{1–3} < 0,001$
T max инд., с	1380,8 (796–1586)	1455 (1256–1949)	1567 (871,75–1573,75)
I max инд., усл. ед.	34940 (10488–41588)	37646 (16437–43005) $p_{1–2} = 0,04$	38815,5 (18665,25–39128,75) $p_{1–3} = 0,04$
S инд., $\times 10^6$	0,4 (0,15–0,95)	0,6 (0,54–0,9) $p_{1–2} = 0,045$	0,8 (0,7–1,42) $p_{1–3} = 0,021$
Индекс активации	1,3 (0,9–2,0)	1,4 (1,3–2,3)	1,8 (1,64–2,6)

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой

Хирургические методы считаются основными в лечении МЖ. В России наиболее благоприятным признан двухэтапный метод лечения МЖ, включающий в себя различные варианты эндоскопической декомпрессии желчных протоков как первый этап лечения МЖ [57, 104]. В нашем исследовании после оперативного вмешательства отмечалось увеличение количества пациентов с МЖДГ и нормальным уровнем билирубина в крови и, соответственно, снижение числа больных с высокими значениями пигмента.

В ходе анализа результатов было обнаружено, что изменения показателей ХА нейтрофильных гранулоцитов в группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л после операции остаются на уровне контроля или приближаются к контрольным значениям. При этом относительно предоперационного периода значения основных показателей – T max спонт., I max спонт., S спонт. – имели тенденцию к снижению, что можно расценивать как благоприятный признак исхода заболевания. Вторая группа – с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – отражала сходные с предыдущей группой, хотя и менее выраженные изменения. Наблюдалось незначительное приближение значений показателей к контрольным, при этом только один показатель – S инд. – снижался относительно предоперационных параметров. Основной причиной неудовлетворительных результатов оперативного лечения больных МЖ является прогрессирующее нарушение функции печени, которое в послеоперационном периоде в 50–60 % случаев приводит к летальному исходу [64]. При этом используемые методы профилактики и лечения нарушений функций печени при МЖ имеют ограниченную эффективность вследствие развивающейся системной интоксикации орагнизма больного [84]. Улучшение результатов лечения таких больных обусловлено комплексным лечением, включающим патогенетически обоснованные методы декомпрессии, эндохирургической коррекции, детоксикации и медикаментозной терапии [17]. В этих условиях актуальным представляется поиск новых методов периоперационного ведения этих больных, а также становится актуальным применение препаратов, оказывающих детоксицирующее и антигипоксическое действие. Вследствие

незначительных изменений параметров активности нейтрофилов у пациентов с МЖДГ с повышенным уровнем билирубина в крови (60–200 мкмоль/л) после операции представляется целесообразным назначение дополнительных препаратов, улучшающих состояние иммунитета у данной категории больных.

Всех больных МЖЗГ на 7-е сутки после оперативного лечения так же, как и группу с МЖДГ, разделили по уровню билирубина на три группы. В группу с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л вошли 20 человек (до операции – 15), с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – 23 человека (до операции – 20), с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л – только 2 человека (до операции – 10). Поскольку последняя группа являлась малочисленной, для сравнения показателей ХЛ использовали данные только первых двух групп (Таблица 12).

Обнаружено, то группа с МЖЗГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л после оперативного лечения в сравнении с контролем отличалась ростом медиан I max инд. ($p_{1–2} = 0,04$) и S инд. ($p_{1–2} = 0,01$). Отличия с данными до операции прослеживались по повышенным значениям медиан I max спонт. ($p = 0,0001$) и I max инд. ($p = 0,0109$) в группе после операции. Группа больных МЖЗГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л характеризовалась статистически значимым увеличением медиан T max спонт. ($p_{1–3} = 0,045$), I max спонт. ($p_{1–3} = 0,01$), S спонт. ($p_{1–3} = 0,045$), I max инд. ($p_{1–3} = 0,023$), S инд. ($p_{1–3} < 0,001$) (Таблица 12). Различия с данными до операции касались повышенных значений медиан I max спонт. ($p = 0,0001$) и I max инд. ($p = 0,0109$), а также сниженных значений S инд. ($p = 0,0254$) в группе после операции.

Считается, что у больных МЖ опухолевой этиологии дооперационная ситуация развивается по-другому, в отличие от группы больных МЖДГ, где имеет место острое течение заболевания. У таких больных желтуха развивается в течение длительного периода, без острого приступа, на фоне слабости, общего недомогания и т. д. [27]. Так или иначе больные поступают в хирургический стационар с высокой билирубинемией и длительной желтухой. Исследователи харатеризуют данное состояние термином «мнимая стабильность», отражающим зыбкое равновесие, существующее в организме при МЖ и её осложнениях.

Таблица 12 – Показатели хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных механической желтухой злокачественного генеза в послеоперационом периоде в зависимости от уровня билирубина относительно контрольной группы, Me (C_{25}–C_{75})

Показатели	**Контрольная группа (*n* = 100)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л (*n* = 20)**	**Больные МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л (*n* = 23)**
	1	**2**	**3**
T max спонт., с	969 (615–1753)	923 (864–1684)	859 (753,5–1186,5) $p_{1–3}$ = 0,045
I max спонт., усл. ед.	19133 (3054–27134)	10706 (4008–1976)	6526,3 (373,5–12897,1) $p_{1–3}$ = 0,01
S спонт., $\times 10^6$	0,22 (0,15–0,54)	0,17 (,38–0,47)	0,14 (0,12–0,58) $p_{1–3}$ = 0,045
T max инд., с	1380,8 (796–1586)	1155 (56–1449,0)	1067 (871,5–1573,75)
I max инд., усл. ед.	34940 (10488–41588)	17646 (0437–23005) $p_{1–2}$ = 0,04	14815,5 (8665,2–20128,7) $p_{1–3}$ = 0,023
S инд., $\times 10^6$	0,4 (0,15–0,95)	0,2 (0,15–0,39) $p_{1–2}$ = 0,01	0,18 (0,11–0,32) $p_{1–3}$ < 0,001
Индекс активации	1,3 (0,9–2,0)	1,1 (1,31–2,5)	0,83 (0,72–1,7)

Примечание: $p_{1–2}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и контрольной группой; $p_{1–3}$ – статистически значимые различия между группой больных МЖ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и контрольной группой

Проведение у таких больных традиционной операции, даже патогенетически обоснованной, направленной на дренирование желчевыводящих путей, в состоянии «мнимой стабильности» может явиться прежде всего повреждающим «вторым ударом», нарушающим зыбкое равновесие. «Второй удар», вызывающий нарушение равновесия, – одна из главных причин смерти больных при МЖ, наступающей до получения благоприятных результатов от операции. Выявлено статистически значимое повышение частоты осложнений, а также увеличение летальности при увеличении билирубинемии при радикальных операциях в пределах 60–70 мкмоль/л и при паллиативных вмешательствах в пределах 110–130 мкмоль/л. Эти значения (60 и 120 мкмоль/л) приняты за допустимый уровень билирубинемии [49]. Нами обнаружены незначительные изменения показателей активности нейтрофилов относительно контроля, сходные с дооперационными изменениями. При этом различия с данными до операции касались повышения максимумов интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ в обеих группах как с низким, так и с высоким уровнем билирубина. Кроме того, в группе с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л изменения также касались сниженных значений площади под кривой индуцированной ХЛ. Последний показатель может свидетельствовать о сниженной активности нейтрофилов в интегральной выработке АФК и, соответственно, о сниженной активности иммунитета в отношении нарастающей эндотоксинемии у больных МЖЗГ с повышенным уровнем билирубина в крови.

Можно заключить, что функциональное состояние фагоцитирующих клеток в зависимости от генеза МЖ претерпевает значительные изменения от резкого усиления активности при доброкачественном течении заболевания до значительного снижения основных функциональных показателей при опухолевом процессе. Можно предположить, что нарастание иммунодефицитного состояния, вызванного ростом опухоли, будет способствовать дальнейшему снижению функции нейтрофилов, что чревато развитием незавершённого фагоцитоза и прогрессированием патологического состояния. После оперативного вмешательства в условиях злокачественного

процесса стабилизации показателей не происходило, большинство параметров изменялись по сравнению с контролем практически так же, как и до операции.

3.3 Анализ функциональных взаимосвязей показателей системы ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза

С целью анализа внутри- и межсистемных взаимоотношений в контрольной группе и группах мужчин с МЖДГ и МЖЗГ (до и после оперативного вмешательства) был проведён корреляционный анализ.

В *контрольной* группе было установлено 9 статистически значимых положительных зависимостей: между I max спонт. и ДК (r = 0,73; p = 0,03); между I max спонт. и S спонт. (r = 0,82; p = 0,01); между I max спонт. и T max спонт. (r = 0,7; p = 0,021); между S спонт. и T max спонт. (r = 0,82; p = 0,005); между I max инд. и ДК (r = 0,81; p = 0,002); между I max инд. и S инд. (r = 0,71; p = 0,003); между I max инд. и T max инд. (r = 0,75; p = 0,05); между S инд. и T max инд. (r = 0,76; p = 0,04); между ДК и МДА (r = 0,9; p = 0,043) (Рисунок 3).

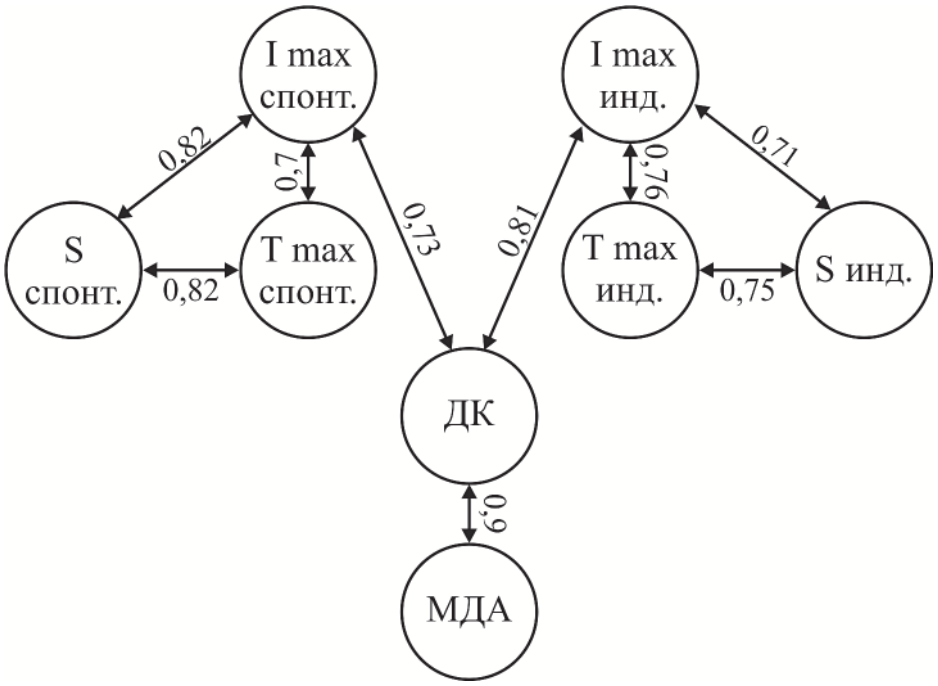

Рисунок 3 – Корреляционные взаимосвязи показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ в контрольной группе мужчин

Анализ взаимосвязей в контрольной группе показал наличие закономерных внутрисистемных зависимостей хемилюминесцентной активности нейтрофилов – показателей максимума спонтанной и индуцированной ХЛ с соответствующей площадью под кривой ХЛ и временем выхода на максимум. К закономерным взаимосвязям также относилась сильная связь ДК с МДА. Кроме того, отмечалась межсистемная связь первичных продуктов ПОЛ (ДК) с показателями максимума спонтанной и индуцированной ХЛ. Указанную взаимосвязь можно трактовать также как закономерную вследствие взаимозависимости выработки АФК нейтрофилами и усиления свободнорадикальных процессов.

В группе больных *МЖДГ до оперативного лечения* найдены следующие корреляционные взаимосвязи: положительные связи между МДА и I max инд. ($r = 0,64$; $p = 0,01$), I max инд. и I max спонт. ($r = 0,66$; $p = 0,002$), I max спонт. и S спонт. ($r = 0,9$; $p = 0,001$), I max спонт. и S инд. ($r = 0,6$; $p = 0,03$), S спонт. и S инд. ($r = 0,56$; $p = 0,02$). Кроме того, были обнаружены отрицательные взаимосвязи между I max спонт. и Г-S-Т ($r = –0,61$; $p = 0,045$), I max спонт. и ИА ($r = –0,62$; $p = 0,012$), ИА и S спонт. ($r = –0,75$; $p = 0,03$), ИА и Т max инд. ($r = –0,66$; $p = 0,005$) (Рисунок 4).

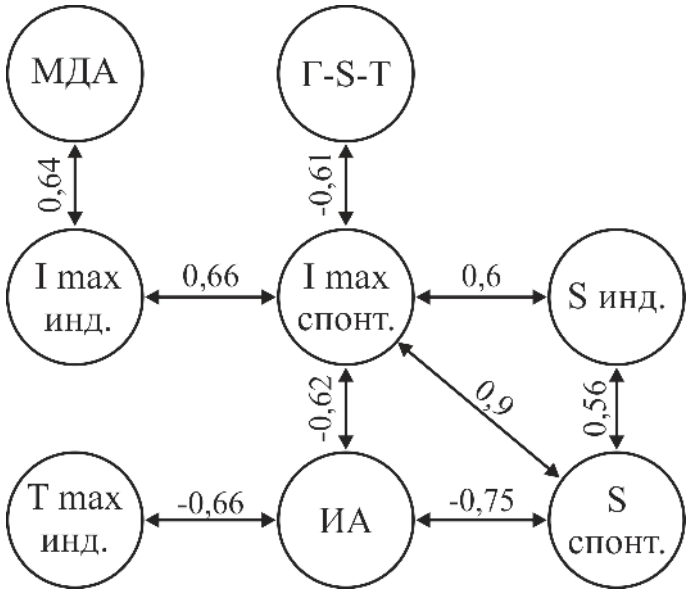

Рисунок 4 – Корреляционные взаимосвязи показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ в группе мужчин, больных МЖДГ, до оперативного лечения

В группе больных МЖДГ мы наблюдали изменение характера взаимосвязей относительно контрольной группы. Так, отмечалось изменение закономерных зависимостей параметров максимума спонтанной и индуцированной ХЛ. В данном случае показатель спонтанной ХЛ имел связи с индексом активации, площадью под кривой индуцированной ХЛ, параметром индуцированной ХЛ. Индекс активации находился в обратной зависимости от времени выхода на максимум индуцированной ХЛ и площади под кривой спонтанной ХЛ. Все указанные зависимости могут косвенно свидетельствовать о повышенной функциональной активности нейтрофилов в данной группе больных, что и подтверждается изменениями средних значений. Обращает на себя внимание увеличение числа межсистемных зависимостей показателя вторичных продуктов ПОЛ – МДА, а также компонентов системы АОЗ – Г-S-Т и ГПО – с показателями интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ. Таким образом, в группе с МЖДГ может регистрироваться переход в сторону вторичных этапов процесса липопероксидации, что подтверждается и изменениями средних показателей.

В группе больных *МЖЗГ до оперативного лечения* найдены следующие корреляционные взаимосвязи: положительные связи между T max спонт. и I max инд. ($r = 0,84$; $p = 0,04$), T max инд. и S инд. ($r = 0,75$; $p = 0,017$), T max инд. и Г-S-Т ($r = 0,87$; $p = 0,005$), S инд. и S спонт. ($r = 0,78$; $p = 0,032$), ИА и ГПО ($r = 0,73$; $p = 0,023$) (Рисунок 5).

В группе мужчин с МЖЗГ отличия от контрольной группы имели место практически по всем взаимосвязям, кроме связей времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ с площадью под кривой и интенсивностью индуцированной ХЛ. В данной группе регистрировались зависимости ферментов-антиоксидантов – ГПО и Г-S-Т – с индексом активации и временем выхода на максимум при индуцированной ХЛ. Можно говорить о рассогласованности показателей ХЛ-активности нейтрофилов, а также об активности антиоксидантных факторов в отношении данных показателей в группе больных со злокачественной патологией. Вследствие того, что индекс активации указывает на наличие внутриклеточных метаболических резервов для реализации

респираторного взрыва, его взаимосвязь с ГПО может указывать на недостаточность данных резервов и необходимую вовлеченность антиоксидантных ферментов в данный процесс.

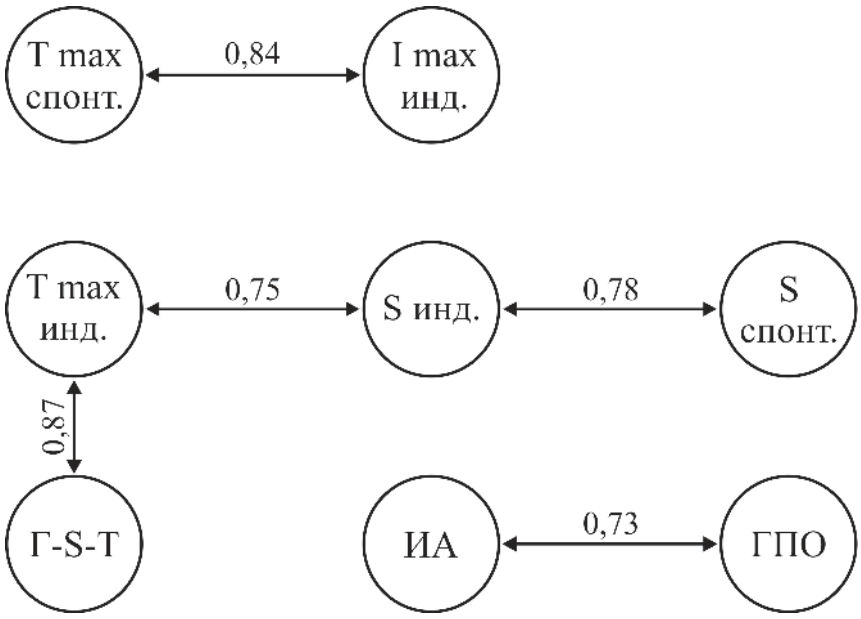

Рисунок 5 – Корреляционные взаимосвязи показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ в группе мужчин, больных МЖЗГ, до оперативного лечения

На следующем этапе был проведён анализ корреляционных зависимостей у пациентов с МЖДГ и МЖЗГ после операционного лечения.

В группе больных *МЖДГ после оперативного лечения* найдены следующие корреляционные взаимосвязи: положительные связи между ИА и I max инд. ($r = 0,88$; $p = 0,007$), ИА и S спонт. ($r = 0,89$; $p = 0,02$), I max инд. и S спонт. ($r = 0,87$; $p = 0,002$), I max инд. и S инд. ($r = 0,72$; $p = 0,005$), S спонт. и S инд. ($r = 0,8$; $p = 0,01$), ИА и I max спонт. ($r = 0,88$; $p = 0,03$), I max спонт. и ГПО ($r = 0,76$; $p = 0,03$), ГПО и СОД ($r = 0,9$; $p = 0,003$), СОД и МДА ($r = 0,78$; $p = 0,043$), СОД и Г-S-Т ($r = 0,94$; $p = 0,008$), Г-S-Т и ДК ($r = 0,72$; $p = 0,004$), ДК и МДА ($r = 0,75$; $p = 0,05$) (Рисунок 6).

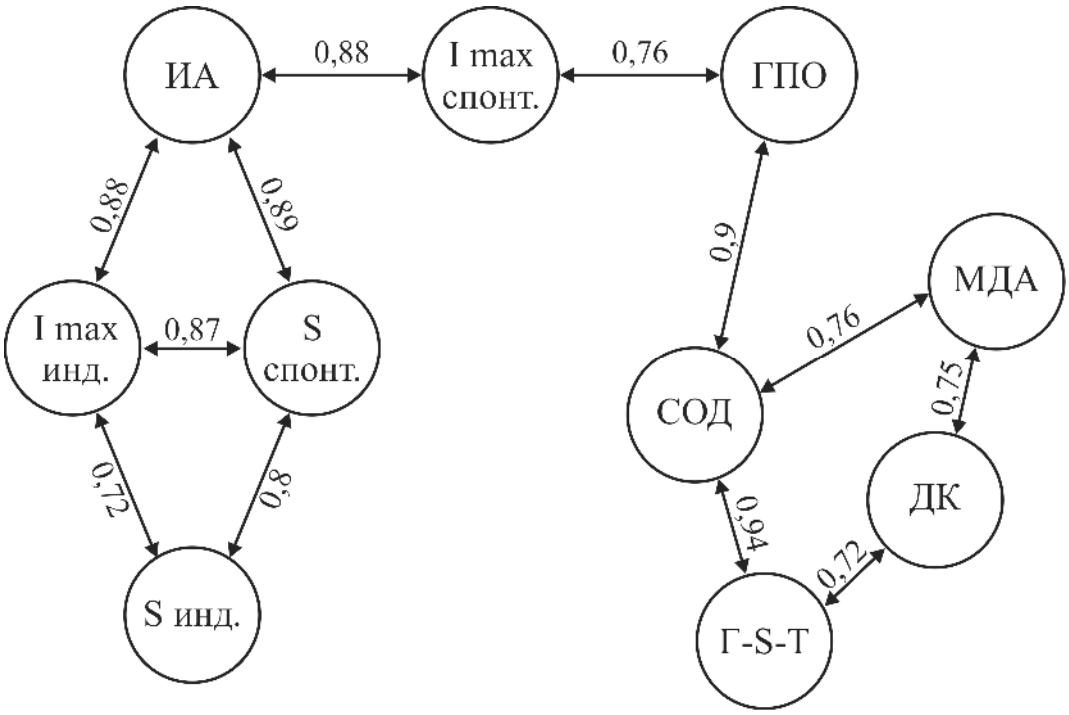

Рисунок 6 – Корреляционные взаимосвязи показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ в группе мужчин, больных МЖДГ, в послеоперационном периоде

Проведённое оперативное вмешательство в группе с МЖДГ свидетельствовало о сохранении четырёх корреляционных зависимостей (связи индекса активации с интенсивностью и площадью спонтанной ХЛ, интенсивности спонтанной ХЛ и ГПО, площадей индуцированной и спонтанной ХЛ), характерных для группы до операции. Некоторые межсистемные зависимости исчезли, при этом сместился акцент на внутрисистемные корреляции – показателей ХЛ нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ. Положительная активность компонентов АОЗ в отношении продуктов липопероксидации может указывать на восстановление равновесия в данной системе, более характерного для контрольной группы. В данном случае это может расцениваться как благоприятный признак течения заболевания.

В группе больных *МЖЗГ после оперативного лечения* найдены следующие положительные корреляционные взаимосвязи: между G-S-T и I max инд. (r = 0,63; p = 0,01), I max инд. и I max спонт. (r = 0,81; p = 0,01), I max спонт. и S спонт.

(r = 0,97; p = 0,05), I max спонт. и S инд. (r = 0,52; p = 0,03), S спонт. и S инд. (r = 0,53; p = 0,04), S спонт. и I max инд. (r = 0,74; p = 0,03) (Рисунок 7).

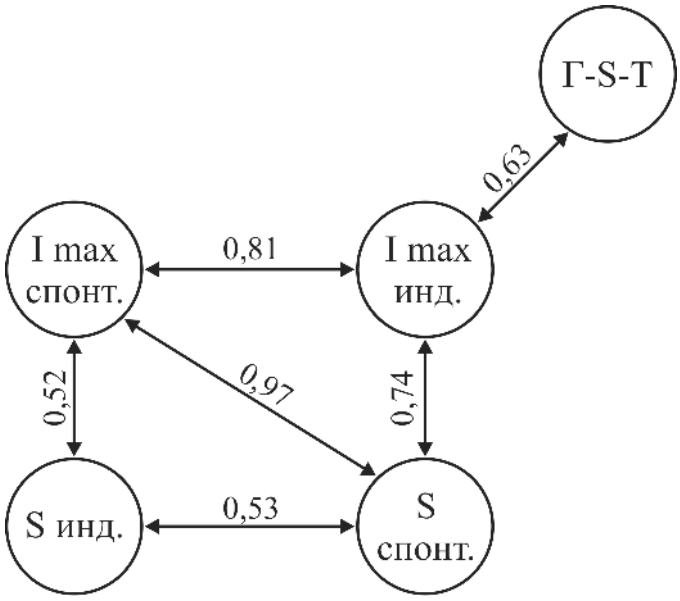

Рисунок 7 – Корреляционные взаимосвязи показателей хемилюминесцентной активности нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ в группе мужчин, больных МЖЗГ, в послеоперационном периоде

В группе больных МЖЗГ после операции, в отличие от группы с МЖДГ, из прежних взаимосвязей сохранилась лишь одна – связь площадей под кривой спонтанной и индуцированной ХЛ, при этом сила связи стала значительно ниже. Статистическая значимость зависимостей сместилась в сторону внутрисистемных связей ХЛ-активности нейтрофилов при наличии единственной межсистемной связи – интенсивности ХЛ-активности нейтрофилов при индуцированной ХЛ и Г-S-Т. Данная картина может указывать на потерю стойких межсистемных зависимостей в группе больных с МЖЗГ.

В целом анализ корреляционных взаимосвязей в исследуемых группах может свидетельствовать о компенсаторных проявлениях активности реакций синтеза АФК и компонентов системы АОЗ у пациентов с МЖДГ после оперативного вмешательства и о разбалансировке межсистемных взаимосвязей у пациентов с МЖЗГ после операции.

3.4 Выявление наиболее информативных показателей системы ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза

При использовании дискриминантного анализа из всех исследуемых показателей функциональной активности нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ у мужчин, больных механической желтухой различного генеза, были отобраны самые информативные, которые характерны для злокачественного процесса у больных с МЖ и в дальнейшем могут использоваться во врачебной практике.

Данный вид анализа позволяет наиболее оптимально классифицировать и отнести объект к одной из групп – МЖДГ или МЖЗГ. Для этого все используемые в исследовании показатели были классифицированы. Далее были определены информативность параметров, которые включались в линейные дискриминантные функции, выполнялся расчёт линейных коэффициентов классификационных функций (Таблица 13). В последующем выстраивалась классификационная матрица с оценкой чувствительности диагностики групп. Из всех исследуемых параметров функциональной активности нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ были отобраны самые информативные для разграничения двух групп, не коррелирующие между собой. Таковыми параметрами являлись *I max инд., I max спонт., ДК, МДА, КАТ, ГПО, СОД* (Таблица 13).

Таблица 13 – Значения коэффициентов линейных классификационных функций в исследуемых группах

Показатели	Группа с МЖДГ	Группа с МЖЗГ
I max инд.	0,01	0,01
I max спонт.	0,47	0,29
ДК	0,72	0,57
МДА	0,22	0,12
КАТ	0,23	0,41
ГПО	0,2	0,3
СОД	0,52	0,12
Константа	**-3,59**	**-6,7**

Полученное уравнение канонической величины для больных МЖДГ и МЖЗГ имеет следующий вид:

$$F1 = -3{,}59 + 0{,}01 \times x1 + 0{,}47 \times x2 + 0{,}72 \times x3 + 0{,}22 \times x4 + 0{,}23 \times x5 + \\ + 0{,}2 \times x6 + 2{,}2 \times x7,$$

$$F2 = -6{,}7 + 0{,}01 \times x1 + 0{,}36 \times x2 + 0{,}57 \times x3 + 11{,}2 \times x4 + 0{,}41 \times x5 + \\ + 0{,}3 \times x6 + 0{,}12 \times x7,$$

где: $F1$ – линейная классификационная функция для мужчин, больных МЖДГ; $F2$ – линейная классификационная функция для мужчин, больных МЖЗГ; $x1$–$x7$ – список наиболее информативных составляющих для дискриминации больных МЖДГ и МЖЗГ ($x1$ – I max инд.; $x2$ – I max спонт., $x3$ – ДК; $x4$ – МДА; $x5$ – КАТ; $x6$ – ГПО; $x7$ – СОД).

Для работы с классификационными функциями были стандартизированы значения по формуле:

$$Z = (X - \mathrm{m}) / S,$$

где: Z – стандартизированное значение переменной X; m – среднее значение переменной; S – стандартное отклонение.

Стандартизация необходима для приведения показателей к единообразию. Относительная величина разницы между стандартными показателями в точности соответствует относительной величине различия первичных показателей.

Для получения рекомендаций по отнесению тестируемого объекта к соответствующей группе (прогноз развития злокачественного процесса) значения каждого показателя были внесены в уравнения классификационной функции. Отнесение объекта к определённой группе выполняется по максимальному значению классификационной функции. Если значение в результате тестирования было положительным ($F1 < F2$) и у мужчины подтверждалось наличие злокачественного процесса, то результат признавался истинно положительным ($a = 42$ человека), иначе он признавался ложноотрицательным ($c = 5$ человек). Если значение при тестировании было отрицательным ($F1 > F2$) и у мужчины на фоне МЖ не возникло

злокачественного процесса, то полученный результат признавался истинно отрицательным (b = 41 человек), иначе он признавался ложноположительным (d = 4 человека).

Для определения диагностической значимости отобранных показателей и построенных классификационных уравнений в оценке риска возникновения злокачественного процесса были определены:

- чувствительность – доля лиц с положительным результатом теста среди мужчин, больных МЖ, с подтверждённым злокачественным процессом:

$$a / (a + c) \times 100\ \% = 87\ \%;$$

- специфичность – доля лиц с отрицательным результатом теста среди мужчин, больных МЖ, без злокачественного процесса:

$$d / (b + d) \times 100\ \% = 23{,}4\ \%;$$

- диагностическая эффективность построенных классификационных уравнений (точность теста) – доля правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов:

$$(a + b) / (a + b + c + d) \times 100\ \% = 83{,}2\ \%;$$

- прогностическая ценность положительного результата – вероятность развития злокачественного процесса на фоне заболевания МЖ при положительном результате теста:

$$a / (a + b) \times 100\ \% = 46{,}7\ \%;$$

- прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность того, что при отрицательном результате теста на фоне МЖ не разовьётся злокачественный процесс:

$$d / (c + d) \times 100\ \% = 63{,}8\ \%.$$

Таким образом, включение данных показателей в уравнения классификационных функций можно рассматривать как дополнительные диагностические критерии, которые обладают высокой чувствительностью,

но низкой специфичностью и позволяют включать мужчин, больных МЖДГ и МЖЗГ, в группу риска со злокачественным процессом с точностью 84,3 %.

Приводим примеры, характерные для злокачественного процесса у мужчин с МЖ.

Клинический пример № 1

Пациент А., 47 лет, обратился с жалобами на боли в правом подреберье, кожным зудом, потерю массы тела. Из сопутствующих заболеваний: ЖКБ с 2010 года.

Результаты исследования: I max инд. – 6800 усл. ед.; I max спонт. – 4500 усл. ед.; ДК – 2,1 мкмоль/л; МДА – 2,8 мкмоль/1 г белка; КАТ – 0,15 мкмоль/с/1 г белка; ГПО – 83,1 мкмоль/1 г белка; СОД – 149,4 Ед/мин/1 г белка.

Расчёт прогностических коэффициентов:

$$F1 = -3{,}59 + 0{,}01 \times 6800 + 0{,}47 \times 4500 + 0{,}72 \times 2{,}1 + 0{,}22 \times 2{,}8 + \\ + 0{,}23 \times 0{,}15 + 0{,}2 \times 83{,}1 + 2{,}2 \times 149{,}4$$

$$F2 = -6{,}7 + 0{,}01 \times 6800 + 0{,}36 \times 4500 + 0{,}57 \times 2{,}1 + 11{,}2 \times 2{,}8 + \\ + 0{,}41 \times 0{,}15 + 0{,}3 \times 83{,}1 + 0{,}12 \times 149{,}4$$

Результат:

$F1 = 2526{,}9$

$F2 = 1756{,}8$

Заключение: в результате расчёта $F1 > F2$; можно предположить у пациента высокий риск развития МЖДГ.

Клинический пример № 2

Пациент Б., 51 год. Жалобы при поступлении: тупые ноющие боли в эпигастрии и правом подреберье, слабость, пожелтение кожных покровов. Из сопутствующих заболеваний: периодически рецидивирующий хронический панкреатит с 2012 года.

Результаты исследования: I max инд. – 4532 усл. ед.; I max спонт. – 2843 усл. ед.; ДК – 2,9 мкмоль/л; МДА – 33,1 мкмоль/1 г белка; КАТ –

0,16 мкмоль/с/1 г белка; ГПО – 49,4 мкмоль/1 г белка; СОД – 23,4 Ед/мин/1 г белка.

Расчёт прогностических коэффициентов:

$$F1 = –3,59 + 0,01 \times 4532 + 0,47 \times 2843 + 0,72 \times 2,9 + 0,22 \times 33,1 + \\ + 0,23 \times 0,16 + 0,2 \times 49,4 + 2,2 \times 23,4$$

$$F2 = –6,7 + 0,01 \times 4532 + 0,36 \times 2843 + 0,57 \times 2,9 + 11,2 \times 33,1 + \\ + 0,41 \times 0,16 + 0,3 \times 49,4 + 0,12 \times 23,4$$

Результат:

$F1 = 1448,7$

$F2 = 1452,2$

Заключение: в результате расчёта $F1 < F2$, что позволяет прогнозировать высокий риск развития у пациента МЖЗГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механическая желтуха (код К83.1 по МКБ-10) – тяжёлое патологическое состояние, обусловленное непроходимостью желчевыводящего протока и требующее обязательного оперативного пособия больному. МЖ встречается примерно в 45–50 % случаев от всех разновидностей желтухи, в основном среди мужчин, и бывает как неопухолевого, так и опухолевого генеза. Несмотря на успехи в предоперационной оценке и послеоперационном уходе, вмешательство, особенно хирургическое, с целью купирования МЖ по-прежнему сопряжено с высокими показателями заболеваемости и смертности, в основном из-за сепсиса и печёночной дисфункции. Вследствие активного участия реакций окислительного стресса в патогенезе МЖ представляется актуальным исследование параметров данного процесса у пациентов с МЖ на локальном (ХЛ-активность нейтрофилов) и системном (параметры системы ПОЛ–АОЗ) уровнях регуляции в до- и послеоперационном периодах для разработки возможных рекомендаций по воздействию на данные звенья.

В связи с этим целью данного исследования явилось выявление закономерностей изменений параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и их взаимоотношений с функциональной активностью нейтрофилов у мужчин с синдромом механической желтухи различного генеза для оптимизации диагностики и тактики лечения больных в послеоперационном периоде.

Анализ изменений *в системе ПОЛ–АОЗ* у больных МЖДГ и МЖЗГ был проведён в четыре этапа.

Анализ изменений в системе ПОЛ–АОЗ *до оперативного лечения* свидетельствовал о наличии в группе пациентов с МЖДГ статистически значимого увеличения медианы первичных (ДК) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ относительно контроля. При этом в данной группе отмечалось статистически значимое снижение медиан практически всех исследуемых

компонентов системы АОЗ – СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП – относительно контроля. У пациентов с МЖЗГ наблюдалась схожая тенденция, однако в данной группе имели место более интенсивные изменения параметров. Так, отмечалось увеличение медиан ДК и МДА, снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП в сравнении с контрольными значениями. Разница между группами отмечалась только в отношении одного показателя – ЦП, медиана которого была ниже в группе с МЖЗГ.

Далее было изучено изменение показателей системы ПОЛ–АОЗ *до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина.* В группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л отмечалось статистически значимое увеличение медианы конечных продуктов ПОЛ – МДА, снижение медиан СОД и ГПО относительно контроля. У больных МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л также имело место статистически значимое увеличение медианы МДА, снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП относительно контроля. Группа с МЖДГ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л характеризовалась увеличенными значениями медиан ДК и МДА, снижением медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП относительно контроля. У пациентов с МЖЗГ и уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л наблюдались следующие изменения: увеличение медиан ДК и МДА, снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП относительно контроля. Аналогично менялись показатели системы ПОЛ–АОЗ в группах с повышенным уровнем билирубина: в группе с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – увеличение медиан ДК и МДА, снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП; в группе с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – увеличение медиан ДК и МДА, снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП.

Проведение оперативного вмешательства в группе с МЖДГ привело к снижению интенсивности реакций окислительного стресса. Увеличение значений медиан первичных продуктов липопероксидации – ДК, а также снижение медиан компонентов системы АОЗ – СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП – в группе с МЖДГ относительно контроля носило более умеренный характер. В группе с МЖДГ после операции по сравнению с данными до операции наблюдалось

снижение медианы МДА, увеличение медиан каталазы и ЦП. Более выраженные изменения показателей относительно контроля после операции имели место в группе с МЖЗГ: увеличение медиан ДК и МДА, снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП. Разница между группами отмечалась только в отношении одного показателя – ДК, медиана которого была выше в группе с МЖЗГ. В группе с МЖЗГ после операции по сравнению с данными до операции наблюдалось снижение медианы ДК, увеличение медиан каталазы и ЦП.

Всех больных МЖДГ *на 7-е сутки после оперативного лечения* так же, как и до операции, разделили *по уровню билирубина* на три группы. В группу с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л вошли 22 человека, с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – 22 человека, с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л – 3 человека. В группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л происходило увеличение медианы МДА и снижение медианы СОД относительно контроля. В группе с МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л отмечались рост медианы МДА и снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП относительно контрольных значений. Отличия с данными до операции прослеживались только в группе с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л по повышенным значениям медианы Г-S-Т в группе после операции.

Пациентов с МЖЗГ *на 7-е сутки после оперативного лечения* так же, как и до операции, разделили по уровню билирубина на три группы. В группе больных МЖЗГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л статистически значимых изменений показателей в сравнении с контролем выявлено не было. Отличия с данными до операции отмечались в отношении медиан ДК и Г-S-Т в группе после операции. В группе с МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л отмечались рост медиан ДК и МДА и снижение медианы ЦП относительно контроля. В сравнении с данными до операции изменялся единственный показатель – Г-S-Т, медиана которого возрастала в группе после операции.

Для оценки степени выраженности прооксидантных процессов у больных МЖДГ и МЖЗГ до операционного лечения был рассчитан коэффициент

окислительного стресса. Были получены следующие результаты: КОС при МЖДГ составил 16, при МЖЗГ – 52. После проведённого оперативного лечения значения КОС у больных МЖДГ составили 4,75, у больных МЖЗГ – 16.

Изучение хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов способствует анализу особенностей дыхательного взрыва в спонтанном и индуцированном состоянии при различных заболеваниях. По литературным данным, функциональная активность нейтрофилов напрямую зависит от выраженности ХА: чем выше ХА, тем больше функциональная способность нейтрофилов.

Изучение *функциональной активности нейтрофилов* хемилюминесцентным методом у больных МЖДГ и МЖЗГ происходило в 4 этапа: до оперативного лечения; до оперативного лечения в зависимости от уровня билирубина; после оперативного вмешательства (на 7-е сутки); после оперативного вмешательства (на 7-е сутки) в зависимости от уровня билирубина.

Результаты исследования *до оперативного лечения* свидетельствовали о наличии у больных МЖДГ статистически значимого увеличения медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ, площади под кривой при индуцированной ХЛ, а также индекса активации относительно контрольной группы. В группе пациентов, больных МЖЗГ, отмечалась обратная картина, которая характеризовалась статистически значимым снижением показателей площади под кривой при спонтанной ХЛ, времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ, площади под кривой при индуцированной ХЛ и индекса активации относительно контрольных значений. Сравнительный анализ исследуемых параметров между группами пациентов с МЖ разного генеза показал статистически значимое снижение медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ

при индуцированной ХЛ, площади под кривой при индуцированной ХЛ и индекса активации у пациентов с МЖЗГ в сравнении с группой с МЖДГ.

Таким образом, результаты исследования хемилюминесцентной активности нейтрофилов у пациентов с механической желтухой до оперативного вмешательства свидетельствовали о выраженном увеличении значений показателей функциональной активности нейтрофилов у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза, а также о резком снижении их значений при наличии патологического процесса опухолевого генеза.

Далее были изучены показатели ХА нейтрофилов у больных МЖДГ и МЖЗГ *до операции в зависимости от уровня билирубина*. Больные каждой группы были поделены на три подгруппы – с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л. Анализ функциональной активности нейтрофилов у пациентов с МЖДГ в зависимости от уровня билирубина показал увеличение медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ и площади под кривой при индуцированной ХЛ в сравнении с контрольными значениями. Показатель времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ возрастал только в группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л в сравнении с контролем. Увеличение медианы индекса активации имело место только в группах с МЖДГ с уровнями билирубина 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л по отношению к контролю. Межгрупповые различия касались площади под кривой при спонтанной ХЛ, которая была выше в группе с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л по сравнению с группами с уровнями билирубина менее 60 и 60–200 мкмоль/л. У больных МЖЗГ при разделении по уровню билирубина были получены следующие результаты. Во всех группах с МЖЗГ отмечалось снижение медиан максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ и максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ в сравнении с контролем. Показатель площади под

кривой при индуцированной ХЛ был снижен в группах с уровнями билирубина 60–200 и более 200 мкмоль/л по отношению к данным группы контроля.

Таким образом, выявленные нами изменения ХЛ нейтрофилов у пациентов с МЖДГ отражают значительный рост функциональной активности нейтрофилов пропорционально уровню билирубина в крови. Также пропорционально концентрации билирубина в крови отмечается падение основных показателей ХЛ у пациентов с МДЗГ, что может являться неблагоприятным фактором.

Проведение оперативного вмешательства в группе с МЖДГ привело к относительной стабилизации показателей. Так же, как и до операции, был зарегистрирован рост значений медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ и площади под кривой при индуцированной ХЛ относительно контрольной группы. При этом рост показателей носил менее интенсивный характер. Кроме того, после операции, в отличие от дооперационных данных, отмечалось повышение максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ и снижение индекса активации. Оперативное вмешательство в группе с МЖЗГ не способствовало каким-либо изменениям большей части показателей. Так, значения медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ и максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ относительно контроля снижались так же, как и до оперативного вмешательства. Сравнение с данными до операции показало наличие повышенных значений максимума интенсивности ХЛ при спонтанной и индуцированной ХЛ у больных с МЖЗГ после оперативного вмешательства. Сравнительный анализ исследуемых параметров между группами пациентов с МЖ разного генеза после операции показал статистически значимое снижение медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, времени выхода на максимум при индуцированной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ

и площади под кривой при индуцированной ХЛ у пациентов с МЖЗГ в сравнении с группой с МЖДГ.

Далее была исследована ХА нейтрофилов *после операции в зависимости от уровня билирубина*. Всех больных МЖДГ на 7-е сутки после оперативного лечения так же, как и до операции, разделили по уровню билирубина на три группы. В группу с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л вошли уже 22 человека, с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – также 22 человека, с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л – только 3 человека. Было выяснено, что в группе больных МЖДГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л на 7-е сутки после оперативного лечения происходило увеличение медиан максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ и площади под кривой при индуцированной ХЛ при отсутствии статистически значимых различий по другим показателям в сравнении с контролем. Также у больных МЖДГ с указанным значением билирубина отмечалось снижение медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ и площади под кривой при спонтанной ХЛ относительно предоперационного периода. Группа больных МЖДГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л на 7-е сутки после оперативного лечения по отношению к контролю отличалась увеличенными параметрами медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ и площади под кривой при индуцированной ХЛ. Показатель площади под кривой при индуцированной ХЛ снижался относительно предоперационных параметров.

Всех больных МЖЗГ на 7-е сутки после оперативного лечения так же, как и группу с МЖДГ, разделили по уровню билирубина на три группы. В группе с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л оказалось 20 человек, с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – 23 человека, с уровнем билирубина свыше 200 мкмоль/л – только 2 человека. Обнаружено, что группа с МЖЗГ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л после оперативного лечения в сравнении

с контролем отличалась ростом медиан максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ и площади под кривой при индуцированной ХЛ. Отличия с данными до операции прослеживались по повышенным значениям медиан максимума интенсивности ХЛ при спонтанной и индуцированной ХЛ в группе после операции. Группа больных МЖЗГ с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л характеризовалась статистически значимым увеличением медиан времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной ХЛ, максимума интенсивности ХЛ при индуцированной ХЛ и площади под кривой при индуцированной ХЛ. Различия с данными до операции касались повышенных значений медиан максимума интенсивности ХЛ при спонтанной и индуцированной ХЛ, а также сниженных значений площади под кривой при индуцированной ХЛ в группе после операции.

На следующем этапе в исследуемых группах был проведён *корреляционный анализ*. В группе больных МЖДГ мы наблюдали изменение характера взаимосвязей относительно контрольной группы. Так, отмечалось изменение закономерных зависимостей параметров максимума спонтанной и индуцированной ХЛ. В данном случае показатель спонтанной ХЛ имел связи с индексом активации, площадью под кривой при индуцированной ХЛ, параметром индуцированной ХЛ. Индекс активации находился в обратной зависимости от времени выхода на максимум индуцированной ХЛ и площади под кривой при спонтанной ХЛ. Отмечалось увеличение числа межсистемных зависимостей показателя вторичных продуктов ПОЛ – МДА, а также компонентов системы АОЗ – Г-S-Т и ГПО – с показателями интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ. В группе мужчин с МЖЗГ отличия от контрольной группы имели место практически по всем взаимосвязям, кроме связей времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ с площадью и интенсивностью, индуцированной ХЛ. В данной группе регистрировались зависимости ферментов-антиоксидантов – ГПО и Г-S-Т – с индексом активации и временем выхода на максимум при индуцированной ХЛ.

Проведённое оперативное вмешательство в группе с МЖДГ свидетельствовало о сохранении четырёх корреляционных зависимостей (связи индекса активации с интенсивностью и площадью под кривой при спонтанной ХЛ, интенсивности спонтанной ХЛ и ГПО, площадей под кривой при индуцированной и спонтанной ХЛ), характерных для группы до операции. Некоторые межсистемные зависимости исчезли, при этом сместился акцент на внутрисистемные корреляции – показателей ХЛ нейтрофилов и системы ПОЛ–АОЗ.

В группе больных МЖЗГ после операции, в отличие от группы с МЖДГ, из прежних взаимосвязей сохранилась лишь одна – связь площадей под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, – при этом сила связи стала значительно ниже. Статистическая значимость зависимостей сместилась в сторону внутрисистемных связей ХЛ-активности нейтрофилов при наличии единственной межсистемной связи – интенсивности ХЛ-активности нейтрофилов при индуцированной ХЛ и Г-S-Т. Данная картина может указывать на потерю стойких межсистемных зависимостей в группе больных МЖЗГ.

В целом анализ корреляционных взаимосвязей в исследуемых группах может свидетельствовать о компенсаторных проявлениях активности реакций синтеза АФК и компонентов системы АОЗ у пациентов с МЖДГ после оперативного вмешательства и о разбалансировке межсистемных взаимосвязей у пациентов с МЖЗГ после операции.

На *заключительном этапе* исследования было проведено выявление наиболее информативных показателей системы ПОЛ–АОЗ и функциональной активности нейтрофилов у мужчин, больных механической желтухой различного генеза, что позволяет обосновать способы оптимизации тактики послеоперационного лечения и в дальнейшем может использоваться во врачебной практике. Данный вид анализа позволяет наиболее оптимально классифицировать и отнести объект к одной из групп – МЖДГ или МЖЗГ. Таковыми параметрами являлись максимумы интенсивности ХЛ при индуцированной и спонтанной ХЛ, ДК, МДА, КАТ, ГПО, СОД.

На основании литературных данных и проведённого анализа была предложена концептуальная схема закономерностей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин при механической желтухе различного генеза (Рисунок 8).

Наличие МЖ вследствие обтурации желчевыводящих путей, обусловленное желчнокаменной болезнью (доброкачественного генеза) или холангиокарциномой 1–2-й степени (злокачественного генеза), способствует развитию ряда патологических процессов – формированию механического препятствия оттоку желчи, развитию застоя желчи, повышению давления желчи, разрыву желчных капилляров, поступлению желчи в кровь. Дальнейшее развитие событий связано с холестазом с последующим развитием печёночно-клеточной недостаточности, нарушением системы детоксикации организма, изменениями уровня секреции интерлейкинов и цитокинов, дисбалансом в системе иммунитета, в особенности её фагоцитарного звена. Развитие циркуляторной гипоксии приводит к интенсификации реакций окислительного стресса и недостаточности антиоксидантных факторов у больных МЖ вне зависимости от генеза заболевания. Изменения функциональной активности нейтрофилов у пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза характеризуются ростом, а у пациентов со злокачественным процессом – падением их функциональной активности. Сочетанные изменения системы липопероксидации и функциональной активности нейтрофилов вкупе с многочисленными системными нарушениями приводят к развитию системной эндотоксемии. Регистрируется ухудшение показателей при росте уровня билирубина в крови. Экстренное оперативное вмешательство приводит к улучшению показателей в обеих группах, однако изменения недостаточны и требуют дополнительной коррекции антиоксидантной недостаточности.

Рисунок 8 – Концептуальная схема закономерностей изменений перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у мужчин при механической желтухе различного генеза: * – данные литературы

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с механической желтухой доброкачественного генеза в сравнении с контролем в системе ПОЛ–АОЗ увеличены значения медиан ДК, МДА и снижены практически все исследуемые компоненты системы АОЗ – СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП. У пациентов с механической желтухой злокачественного генеза наблюдалась аналогичная тенденция, однако с более высокой интенсивностью изменений. В группе больных МЖДГ с уровнем билирубина в крови более 60 мкмоль/л отмечалось статистически значимое увеличение медиан МДА, снижение медиан СОД, Г-S-Т, ГПО и ЦП; у пациентов с МЖЗГ зависимости показателей от уровня билирубина в крови не наблюдалось.

2. После оперативного вмешательства в сравнении с данными до операции в группе с МЖДГ в системе ПОЛ–АОЗ снижалась медиана МДА, увеличивались показатели каталазы и ЦП; а в группе МЖЗГ снижалась медиана ДК и увеличивались показатели каталазы и ЦП. Значения коэффициента окислительного стресса в группе с МЖДГ после операции снижались в 3,5 раза, в группе с МЖЗГ – в 3,25 раза.

3. До операции в сравнении с контролем у больных МЖДГ отмечались более высокие значения показателей функциональной активности нейтрофилов (T max спонт., S спонт., T max инд., I max инд., S инд., индекс активации), а в группе МЖЗГ – сниженные показатели S спонт., T max инд., I max инд., S инд., индекса активации относительно контроля; T max спонт., S спонт., I max инд., S инд. и индекса активации – относительно группы с МЖДГ.

4. У пациентов с повышенным уровнем билирубина в крови до операции при МЖДГ показатели активности нейтрофилов (T max спонт., I max спонт., S спонт., I max инд., S инд.) увеличивались, тогда как при МЖЗГ отмечалось снижение параметров I max спонт., S спонт., I max инд.

5. После оперативного вмешательства в группе с МЖДГ значение I max спонт. увеличивалось, а индекс активации снижался; в группе с МЖЗГ значения I max спонт. и I max инд. повышались относительно дооперационных

значений. Межгрупповые различия заключались в снижении медиан T max спонт., I max спонт., S спонт., T max инд., I max инд. и S инд. у пациентов с МЖЗГ в сравнении с группой с МЖДГ.

6. После оперативного вмешательства у пациентов с МЖДГ отмечались положительные зависимости компонентов системы АОЗ (Г-S-Т и ГПО) с показателями интенсивности спонтанной и индуцированной ХЛ, а у пациентов с МЖЗГ большинство зависимостей носили внутрисистемный характер.

7. Выявлены наиболее значимые параметры, позволяющие обосновать подходы к оптимизации тактики лечения синдрома механической желтухи злокачественного генеза у мужчин в послеоперационном периоде: I max инд., I max спонт., диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GSH – глутатион восстановленный

GSSG – глутатион окисленный

HNA – антиген нейтрофилов человека (англ. *human neutrophil antigen*)

I max инд. – интенсивность индуцированной хемилюминесценции

I max спонт. – интенсивность спонтанной хемилюминесценции

MHC – главный комплекс гистосовместимости (англ. *major histocompatibility complex*)

NO – оксид азота

S инд. – площадь под кривой при индуцированной хемилюминесценции

S спонт. – площадь под кривой при спонтанной хемилюминесценции

T max инд. – время выхода на максимум при индуцированной хемилюминесценции

T max спонт. – время выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции

АКМ – активные кислородные метаболиты

АОЗ – антиоксидантная защита

АОС – антиоксидантная система

АФК – активные формы кислорода

БДС – большой дуоденальный сосочек

Г-S-Т – глутатион-S-трансфераза

ГПО – глутатионпероксидаза

ГПТБ – гидроперекись трет-бутила

ДК – диеновый конъюгат

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДТНБК – дитио(бис)нитробензойная кислота

ЖВП – желчевыводящие пути

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ЖП – желчные протоки

КАТ – каталаза

КОС – коэффициент окислительного стресса

ЛПС – липополисахарид

МДА – малоновый диальдегид

МЖ – механическая желтуха

МЖДГ – механическая желтуха доброкачественного генеза

МЖЗГ – механическая желтуха злокачественного генеза

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НВЛ – нейтрофильные внеклеточные ловушки

НГ – нейтрофильные гранулоциты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СКТ – спиральная компьютерная томография

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тиобарбитуровой кислотой

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХА – хемилюминесцентная активность

ХДНБ – хлординитробензол

ХЛ – хемилюминесценция

ЦП – церулоплазмин

ЧЧХГ – чрескожная чреспечёночная холангиография

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкретография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агилова, Ю. Н. Роль цитокинов в прогрессировании миеломной болезни / Ю. Н. Агилова, О. В. Смирнова, В. Т. Манчук // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 62, № 1.3. – С. 404–407.

2. Актуальные проблемы механической желтухи в хирургии / С. Н. Стяжкина, А. Р. Истеева, К. А. Короткова [и др.] // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 2. – С. 7.

3. Актуальные проблемы механической желтухи за 2015–2016 год / К. А. Каимова, З. Ш. Нажмудинова, И. И. Шамгунова, С. Н. Стяжкина // Наука через призму времени. – 2018. – № 2 (11). – С. 128–130.

4. Алгоритм диагностики и лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, холедохолитиазом и механической желтухой / М. Д. Дибиров, Г. С. Рыбаков, В. Л. Домарев [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 145–148.

5. Алексанян, Л. А. Витамины-антиоксиданты в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Л. А. Алексанян, О. Б. Полосьянц // Российский медицинский журнал. – 2005. – № 13 (11). – С. 780–784.

6. Алексейцев, А. В. Анализ эффективности инструментальных методов дифференциальной диагностики механической желтухи / А. В. Алексейцев, Б. Л. Мейлах // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 36–42.

7. Алексейцев, А. В. Сравнительный анализ методов морфологической диагностики заболеваний органов панкреатодуоденальной зоны, осложнённых механической желтухой / А. В. Алексейцев, Б. Л. Мейлах // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. – № 1 (31). – С. 36–40.

8. Алиев, Р. К. Аргументированный подход к выбору варианта дренирования желчевыводящих путей у больных механической желтухой

опухолевого генеза / Р. К. Алиев, А. К. Алиев, П. Н. Ромащенко // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 3, № S1. – С. 138–141.

9. Анализ качества жизни больных при механической желтухе / С. Г. Дорофеева, А. Н. Шелухина, Ю. В. Прокофьева [и др.] // Научный альманах. – 2016. – № 12-2 (26). – С. 278–281.

10. Антиокислительная активность компонентов сыворотки крови доноров и реципиентов перед трансплантацией печени / Н. Н. Сажина, В. Н. Титов, И. Н. Попов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. –№ 59 (8) – С. 13–17.

11. Бейшенбаев, Р. К. Выбор оптимальной тактики ведения больных синдромом механической желтухи различного генеза / Р. К. Бейшенбаев, М. Р. Ажыбаев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2014. – № 3. – С. 95–97.

12. Бейшенбаев, Р. К. Приоритетные направления в диагностике больных с механической желтухой различного генеза / Р. К. Бейшенбаев, С. Ш. Сапаров, Б. А. Авасов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 2. – С. 94–96.

13. Бойко, В. В. Холангиокарцинома: результаты хирургического лечения / В. В. Бойко, Ю. В. Авдосьев, А. Л. Сочнева // Наука и здравоохранение. –2016. – № 6. – С. 50–61.

14. Борисенко, В. Б. Механическая желтуха: патоморфологическая характеристика печени в эксперименте / В. Б. Борисенко, И. В. Сорокина, Н. И. Горголь // Світ медицини та біології. – 2014. – Т. 10, № 4–1 (46). – С. 74–78.

15. Взаимосвязь оксидативного стресса и цитокинов при экспериментальной механической желтухе / М. Я. Насиров, Ф. Г. Джамалов, Т. П. Джамалова [и др.] // Вестник проблем биологии и медицины. – 2016. – Т. 1, № 4 (133). – С. 167–170.

16. Винник, Ю. С. Хемилюминесцентная активность и цитоархитектоника нейтрофильных гранулоцитов у пациентов с механической желтухой / Ю. С. Винник, Р. А. Пахомова, Л. В. Кочетова, В. В. Козлов // Новости хирургии. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 42–51.

17. Власов, А. П. Способ определения степени тяжести механической желтухи неопухолевого генеза / А. П. Власов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 9 (157). – С. 174–179.

18. 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 // Обзоры по клинической фармакоогии и лекарственной терапии. – 2014. – Т. 12, № 1. – С. 15–18.

19. Влияние фармакологического соединения амидофосфаната цитизина на структуру и функции печени при экспериментальной механической желтухе / Г. Б. Дуанбекова, Ж. Б. Абишев, М. Т. Бодеев [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2016. – Т. 16, № 11. – С. 109–111.

20. Возможности использования летучих жирных кислот в диагностике гнойного холангита и определении вида микрофлоры у больных механической желтухой / А. К. Гагуа, А. И. Стрельников, К. С. Вальков [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 44–47.

21. Возможности метода ультразвуковой диагностики в распознавании механической и паренхиматозной желтухи / Д. Д. Нохрин, А. Д. Нохрин, Н. В. Белоусова, А. А. Гайсина // Академический журнал Западной Сибири. – 2016. – Т. 12, № 4 (65). – С. 34.

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

23. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.

24. Гаджиев, Д. Н. Направленная цитокинотерапия в комплексном лечении больных с механической желтухой желчнокаменного генеза / Д. Н. Гаджиев, Э. Г. Тагиев, Н. Д. Гаджиев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2016 – № 1. – С. 67–70.

25. Гаджиев, Д. Н. Сравнительная оценка содержания интерлейкина-6 в ткани печени, протоковой желчи, сыворотка крови и моче у больных с обтурационной желтухой доброкачественной этиологии / Д. Н. Гаджиев, Э. Г. Тагиев, Н. Д. Гаджиев // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2016. – Т. 9, № 1. – С. 33–38.

26. Гальперин, Э. И. Классификация тяжести механической желтухи / Э. И. Гальперин, О. Н. Момунова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 1. – С. 5–9.

27. Гальперин, Э. И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения / Э. И. Гальперин // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – № 16 (3). – С. 16–25.

28. Гальперин, Э. И. Оптимальный уровень билирубинемии перед выполнением операции у больных механической желтухой опухолевой этиологии / Э. И. Гальперин, А. Е. Котовский, О. Н. Момунова // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 45–51.

29. Гридасов, И. М. Динамика окислительного стресса и состояния антиоксидантного потенциала у больных с механической желтухой опухолевого генеза при коррекции желчеоттока / И. М. Гридасов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – С. 297–297.

30. Гусев, К. А. Возможности локальной термометрии в диагностике механической желтухи / К. А. Гусев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 858.

31. Гусев, К. А. Индивидуализация лечебной тактики у больных с механической желтухой неопухолевого генеза / К. А. Гусев, М. А. Гусева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 829.

32. Гусев, К. А. Современные методы диагностики механической желтухи неопухолевой этиологии / К. А. Гусев, М. А. Гусева, В. Э. Федоров // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2-1. – С. 73–75.

33. Гусева, М. А. Прогнозирование осложнений у больных с механической желтухой неопухолевого генеза при помощи гематологических лейкоцитарных индексов / М. А. Гусева, К. А. Гусев // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 830.

34. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина. – 2006. – Т. 17, № 3-1. – С. 45–77.

35. Даренская, М. А. Анализ функциональной активности нейтрофилов у мужчин с механической желтухой различного генеза / М. А. Даренская, О. В. Смирнова, Б. Г. Губанов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2020. – Т. 65, № 9. – С. 547–551.

36. Диагностика и лечение механической желтухи у больных холециститом / А. В. Казахунова, Г. В. Власов, Б. С. Харитонов, М. А. Лагун // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-1. – С. 24.

37. Дифференциальная диагностика желтух в клинике инфекционных болезней / Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева, А. П. Мамон, Л. В. Арсланова // Креативная хирургия и онкология. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 54–59.

38. Елманова, Н. Г. Особенности вторичного иммунодефицита при механической желтухе доброкачественного генеза / Н. Г. Елманова, О. В. Смирнова, Н. М. Титова // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № S1-2. – С. 28–29.

39. Желудова, И. И. Роль ультразвукового исследования в диагностике механической желтухи / И. И. Желудова, М. И. Слобожанин // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2016. – № 1. – С. 76–77.

40. Желчеотведение при механической желтухе. Опыт работы / О. И. Кит, Е. Н. Колесников, С. С. Мезенцев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4-S1 (21). – С. 280–281.

41. Зуева, Т. М. Дифференциальная диагностика желтухи на догоспитальном этапе / Т. М. Зуева, В. А. Разводов // Актуальная инфектология. – 2015. – Т. 4, № 9. – С. 106–107.

42. Иванова, Н. С. Оценка эффективности гемосорбции при механической желтухе и печёночной недостаточности / Н. С. Иванова, Т. С. Пак // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 10-5. – С. 37–40.

43. Изменения объема и внутриклеточного давления эритроцитов при различном уровне механической желтухи / Ю. С. Нагорнов, Р. А. Пахомова, Е. А. Воронова [и др.] // Междисциплинарные исследования в области математического моделирования и информатики : Матер. 6-й науч.-практ. интернет-конф. ; отв. ред. Ю. С. Нагорнов. – 2015. – С. 100–104.

44. Изменения показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови у мужчин при атрофическом гастрите и раке желудка / В. В. Цуканов, О. В. Смирнова, Э. В. Каспаров [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 2. – С. 24–27.

45. Интервенционные методы лечения, флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия нерезектабельной холангиокарциномы, осложненной механической желтухой / А. А. Ширяев, Г. Х. Мусаев, В. В. Левкин [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 124–133.

46. Использование малоинвазивных методов лечения больных с механической желтухой в неотложной хирургии / Л. Р. Кенжаев, Т. Р. Муродов, У. Р. Тураев [и др.] // Достижения науки и образования. – 2018. – № 14 (36). – С. 73–75.

47. К вопросу о малоинвазивных вмешательствах при желчнокаменной болезни, осложнённой механической желтухой / Н. П. Володченко, О. Н. Денискин, С. А. Полянский [и др.] // Амурский медицинский журнал. – 2016. – Т. 1, № 13. – С. 33–35.

48. Калинина, М. А. Роль малоинвазивных технологий в диагностике и лечении пациентов с механической желтухой (отягощенных сопутствующими заболеваниями) / М. А. Калинина, С. А. Варзин // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 280–284.

49. Киселев, Е. А. Диагностические и лечебные мероприятия у больных со злокачественными опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненными механической желтухой / Е. А. Киселев, М. Л. Рогаль, С. В. Новиков // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2019. – № 3. – С. 26–36.

50. Киселев, Е. А. Значение уровня билирубина в хирургическом лечении механической желтухи злокачественного генеза / Е. А. Киселев // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. – 2017. – № 3. – С. 244–245.

51. Клиника желчнокаменной болезни осложненной механической желтухой / С. Н. Стяжкина, В. П. Потапов, Э. Г. Лекомцева, Е. В. Ситникова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 6. – С. 63.

52. Колесникова, Л. И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, С. И. Колесников // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 16–29.

53. Комплексное лечение больных с механической желтухой / Д. М. Красильников, А. В. Захарова, Д. М. Миргасимова, Р. И. Нигматзянов // Практическая медицина. – 2014. – № 5 (81). – С. 71–74.

54. Комплексное лечение больных с механической желтухой при заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны / И. С. Малков, М. Н. Насруллаев, Г. Р. Закирова, И. И. Хамзин // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, № 5. – С. 58–62.

55. Комплексное лечение больных с синдромом механической желтухи / С. Н. Стяжкина, З. Ш. Нажмудинова, И. И. Шамгунова, К. А. Каимова // European Science. – 2018. – № 2 (34). – С. 43–45.

56. Коэффициент окислительного стресса у мужчин репродуктивного возраста при бесплодии / Л. И. Колесникова, О. А. Толпыгина, Н. А. Курашова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – Т. 81, № 5. – С. 72–75.

57. Кукош, М. В. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью / М. В. Кукош // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 2. – С. 27–33.

58. Курбаниязов, З. Б. Хирургический подход к лечению больных со «свежими» повреждениями магистральных желчных протоков / З. Б. Курбаниязов // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 14–15.

59. Курбонов, К. М. Цитокинотерапия в комплексном лечении доброкачественной механической желтухи / К. М. Курбонов, К. Р. Назирбоев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 72–74.

60. Курбонов, К. М. Эндотоксикоз и показатели уровня цитокинов у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза / К. М. Курбонов, К. Р. Назирбоев // Новости хирургии. – 2017. – Т. 25, № 4. – С. 359–364.

61. Лечение больных механической желтухой / А. Н. Айдемиров, Н. Г. Шахназарян, А. З. Вафин, А. М. Шахназарян // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 62–67.

62. Лечение больных с механической желтухой злокачественного генеза / С. Н. Стяжкина, К. А. Каимова, З. Ш. Нажмудинова, И. И. Шамгунова // Аллея науки. – 2018. – Т. 2, № 4 (20). – С. 410–413.

63. Лечение желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой / С. Н. Стяжкина, В. П. Потапов, Е. В. Ситникова, Э. Г. Лекомцева // Проблемы современной науки и образования. – 2016. – № 39 (81). – С. 111–113.

64. Лечение нарушений функции печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза / В. А. Ступин, Ж. В. Басарболиева, М. А. Агапов [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 11. – С. 53–56.

65. Магомедов, М. М. Особенности системы гемостаза и маркеры системной воспалительной реакции у пациентов при механической желтухе, осложненной печеночной недостаточностью / М. М. Магомедов, М. Р. Иманалиев, Х. М. Магомедов // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 59–63.

66. Малоинвазивный комбинированный метод диагностики и лечения нерезектабельной холангиокарциномы, осложненной механической желтухой

/ А. А. Ширяев, Г. Х. Мусаев, М. В. Лощенов [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 82.

67. Марухина, О. В. Визуализация и анализ многомерных экспериментальных данных / О. В. Марухина, О. Г. Берестнева, Е. Е. Мокина // Информационные и математические технологии в науке и управлении. – 2016. – № 4-2. – С. 90–95.

68. Масюк, Д. М. Постхолецистэктомический синдром: механическая желтуха / Д. М. Масюк, Д. М. Котик, В. Г. Козлов // Развитие и актуальные вопросы современной науки. – 2018. – № 3 (10). – С. 63–67.

69. Математическое обоснование эффективности использования индекса Чарльсона для лечения больных с механической желтухой желчнокаменного генеза / Н. М. Агарков, С. В. Иванов, А. В. Голиков, А. С. Климкин // Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение. – 2015. – № 3 (16). – С. 86–91.

70. Менщикова, Е. Б. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов / Е. Б. Менщикова // Успехи современной биологии. – 1993. – Т. 113, Вып. 4. – С. 442–455.

71. Методы диагностики механической желтухи / И. И. Шамгунова, З. Ш. Нажмудинова, К. А. Каимова, С. Н. Стяжкина // European research: Innovation in science, education and technology : Collection of Scientific Articles of XL International Scientific and Practical Conference. – 2018. – С. 105–106.

72. Механическая желтуха. Клинический случай / З. Ш. Нажмудинова, И. И. Шамгунова, К. А. Каимова, С. Н. Стяжкина // Научные исследования: ключевые проблемы III тысячелетия : Матер. XXIV междунар. науч.-практ. конф. – 2018. – С. 79–81.

73. Механическая желтуха: принципы диагностики и лечения в клинике неотложной хирургии / С. С. Хилько, А. К. Влахов, А. Г. Бутырский, О. В. Бобков // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 123–128.

74. Миниинвазивные операции желчеотведения при механической желтухе опухолевого генеза / С. С. Мезенцев, О. И. Кит, Е. Н. Колесников [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 73.

75. Минимально-инвазивные вмешательства в диагностике и лечении больных с синдромом механической желтухи / А. Л. Альянов, А. В. Мамошин, А. В. Борсуков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2016. – № 3. – С. 43.

76. Мирзабеков, С. Г. Оптимизация результатов лечения холангита у пациентов с механической желтухой / С. Г. Мирзабеков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 4. – С. 164.

77. Морева, В. Желчекаменная болезнь как планетарно актуальная социальная и медицинская проблема / В. Морева // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 6. – С. 982.

78. Морфология печени при механической желтухе / М. Д. Кашаева, А. В. Прошин, А. Н. Афанасьев [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2018. – № 6 (112). – С. 8–11.

79. Москаленко, О.Л. Факторы риска неалкогольной жировой болезни печени / О. Л. Москаленко, О. В. Смирнова, Э. В. Каспаров // Наука, промышленность, экология : Тез. докл. VII Молодежной школы-конференции ; под ред. В. Г. Пахомовой, О. В. Крюковой, Е. М. Мошкиной. – 2017. – С. 28.

80. Мустафин, Р. Д. Повторная резекция печени по поводу метастазов колоректального рака с механической желтухой / Р. Д. Мустафин, В. И. Есин, М. М. Шабаева // Колопроктология. – 2017. – № S3 (61). – С. 61.

81. Нагорнов, Ю. С. Расчет внутриклеточного давления эритроцитов при механической желтухе / Ю. С. Нагорнов, Р. А. Пахомова // Междисциплинарные исследования в области математического моделирования и информатики : Матер. 7-й науч.-практ. интернет-конф. ; отв. ред. Ю. С. Нагорнов. – 2016. – С. 138–142.

82. Назаров, И. П. Руководство по стресспротекционной анестезии ; в 2 томах / И. П. Назаров. – Красноярск : ЛИТЕРА-принт, 2009. – Т. 1 – 696 с.

83. Назирбоев, К. Р. Пути улучшения результатов хирургического лечения механической желтухи доброкачественного генеза / К. Р. Назирбоев, К. М. Курбонов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2017. – Т. 12, № 4-2. – С. 52–55.

84. Нартайлаков, М. А. Эффективность применения гепатопротектора Гептрал® в комплексном лечении больных с механической желтухой / М. А. Нартайлаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 8. – С. 102–107.

85. Натальский, А. А. Современные представления о печеночной недостаточности в хирургии / А. А. Натальский, С. В. Тарасенко // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2014. – № 4. – С. 138–147.

86. Новые горизонты эндоскопических технологий у больных с механической желтухой / С. А. Габриэль, В. М. Дурлештер, А. Я. Гучетль [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 4 (104). – С. 52–56.

87. Нурмаков, А. Ж. Диагностика и хирургическая тактика при механической желтухе доброкачественной этиологии / А. Ж. Нурмаков, А. Н. Баймаханов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2014. – № 1. – С. 260–261.

88. Образцов, И. В. Функциональная активность нейтрофилов при ожоговом сепсисе / И. В. Образцов, М. А. Годков, В. В. Кулабухов, Г. А. Владимирова // Общая реаниматология. – 2017. – № 13 (2) – С. 40–51.

89. Оптимизация хирургической тактики при механической желтухе опухолевого генеза / К. Г. Кубачев, Н. Д. Мухиддинов, Н. Э. Заркуа, А. А. Лисицин // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2016. – № 4. – С. 41–47.

90. Организация лечения больных механической желтухой опухолевой этиологии в республике Коми / Г. М. Барванян, А. Л. Коюшев, П. В. Камерзан

[и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 103–106.

91. Особенности взаимосвязей хемилюминесцентной и ферментативной активности нейтрофилов крови у больных с разной степенью тяжести внебольничной пневмонии / А. А. Савченко, Ю. И. Гринштейн, Л. Б. Дресвянкина, А. И. Аристов // Пульмонология. – 2016. – № 25 (6) – С. 685–692.

92. Особенности неспецифического звена иммунитета в прогрессировании рака прямой кишки / О. В. Смирнова, Э. В. Каспаров, Я. И. Перепечай, А. А. Версенев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5 (153). – С. 73–77.

93. Особенности неспецифического звена иммунитета у больных хроническим атрофическим гастритом / О. В. Смирнова, В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров [и др.] // В мире научных открытий. – 2016. – № 1 (73). – С. 53–74.

94. Особенности спонтанной и индуцированной хемилюминесценции нейтрофильных гранулоцитов у больных механической желтухой злокачественного генеза / О. В. Смирнова, Э. В. Каспаров, В. В. Цуканов [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 3 (147). – С. 8–11.

95. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза / О. В. Смирнова, Н. М. Титова, В. Т. Манчук, Н. Г. Елманова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 425.

96. Оценка качества жизни у больных с синдромом механической желтухи / А. А. Натальский, С. В. Тарасенко, О. В. Зайцев, О. Д. Песков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т. 126, № 3. – С. 51–54.

97. Оценка процессов липопероксидации у подростков с эссенциальной артериальной гипертензией с помощью интегрального показателя / Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина, В. В. Долгих [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 6. – С. 29–31.

98. Пахомова, Р. А. Клинические проявления механической желтухи и печеночной недостаточности в зависимости от степени тяжести механической

желтухи доброкачественного генеза / Р. А. Пахомова, Л. В. Кочетова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. – С. 47.

99. Пахомова, Р. А. Моделирование регулируемой механической желтухи в эксперименте / Р. А. Пахомова, Е. А. Воронова, М. В. Родиков // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 281.

100. Печеночная энцефалопатия при механической желтухе, особенности патогенеза, клиники и диагностики и лечения / Е. И. Лапо, Н. В. Исаева, Р. А. Пахомова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 154.

101. Подолужный, В. И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения / В. И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 82–92.

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

103. Подолужный, В. И. Осложнения желчнокаменной болезни / В. И. Подолужный // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 102–114.

104. Подолужный, В. И. Сравнительный анализ результатов перкутанных эндобилиарных декомпрессивных вмешательств при механической желтухе опухолевого генеза / В. И. Подолужный, И. В. Давыдова, К. А. Краснов // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 27–32.

105. 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.

106. Праздников, Е. Н. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи / Е. Н. Праздников, Г. А. Баранов, Д. Р. Зинатулин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2018. – № 1. – С. 21–25.

107. Применение нечёткой математической модели принятия решений в выборе оптимальной хирургической тактики у пациентов с неопухолевой обтурационной желтухой / Д. Н. Гаджиев, Э. Г. Тагиев, Н. Д. Гаджиев, Р. Ю. Шихлинская // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 3. – С. 439–445.

108. Применение саморасширяющихся нитиноловых стентов при механической желтухе опухолевого генеза / Ю. Л. Шевченко, О. Э. Карпов, П. С. Ветшев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 30–34.

109. Программа для расчета коэффициента окислительного стресса на основе параметров системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты в крови: Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ / Л. И. Колесникова, Л. А. Гребенкина, В. П. Олифиренко [и др.]. – № 2011615688 ; опубл. 21.09.2011.

110. Пустынникова, Е. В. Влияние индекса коморбидности Чарльсона на выбор тактики лечения больных механической желтухой неопухолевого генеза / Е. В. Пустынникова, А. С. Климкин // Молодежь, наука, медицина : Матер. 62-й Всерос. межвуз. студ. науч. конф. с междунар. участием. – 2016. – С. 566.

111. Пути оптимизации лечебно-диагностической тактики у больных с неопухолевой обтурационной желтухой / В. П. Крышень, Д. Ю. Рязанов, В. Е. Кудрявцева [и др.] // Гастроэнтерология. – 2015. – № 2 (56). – С. 18–26.

112. Пути улучшения результатов лечения больных механической желтухой / И. С. Малков, Р. Ш. Шаймарданов, В. Н. Коробков, И. Г. Хисамиев // Практическая медицина. – 2014. – № 5 (81). – С. 78–81.

113. Раманова, Д. Ю. Малоинвазивные технологии в лечении механической желтухи / Д. Ю. Раманова, З. У. Адылова // European Research. – 2017. – № 5 (28). – С. 85–86.

114. Рентгенохирургические вмешательства в комплексном лечении больных с механической желтухой опухолевого генеза / Ю. В. Авдосьев,

В. В. Бойко, Т. А. Гришина, О. Ю. Лаврентьева // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 5. – С. 26–35.

115. Рецидивирующая механическая желтуха при кистозной дилатации внутрипеченочных желчных протоков / М. Х. Татаршаов, В. С. Боташева, В. Р. Борлаков [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 114–118.

116. Роль иммунофенотипирования клеток костного мозга и ликвора в диагностике множественной миеломы и плазмоклеточного лейкоза / Т. И. Ксензова, Е. В. Аникина, О. В. Ананьева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8-1. – С. 101–106.

117. Роль нейтрофильных гранулоцитов в генезе опухолевых заболеваний / О. В. Смирнова, Ю. Н. Агилова, Я. И. Перепечай, О. П. Бахарева // В мире научных открытий. – 2016. – № 5 (77). – С. 38–53.

118. Роль полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков, TNF-α и IL-4 в развитии механической желтухи / А. А. Натальский, С. В. Тарасенко, А. А. Никифоров [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 4. – С. 23–28.

119. Роль ЭРПХГ в диагностике и лечении больных с механической желтухой / В. В. Козлов, М. Б. Хмара, С. В. Горохов [и др.] // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 5. – С. 836.

120. Романенков, С. Н. Оптимизация лечебных технологий у больных с механической желтухой / С. Н. Романенков, В. С. Сучков, Е. В. Логинов // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – № 2 (7). – С. 43–47.

121. Савченко, А. А. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний / А. А. Савченко, И. В. Кудрявцев, А. Г. Борисов // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 7 (4). – С. 327–340.

122. Саморасширяющиеся нитиноловые стенты при механической желтухе опухолевого происхождения / К. И. Алексеев, А. С. Маады, А. С. Осипов,

И. В. Васильев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. –2014. – № 3 (103). – С. 81–87.

123. Сафронов, И. Д. Роль жирорастворимых антиоксидантов в патогенезе атеросклероза / И. Д. Сафронов // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2 (120). – С. 43–44.

124. Сирота, Т. В. Новый подход в исследовании аутоокисления адреналина и использование его для измерения активности супероксиддисмутазы / Т. В. Сирота // Вопросы медицинской химии. – 1999. – № 3. – С. 36–42.

125. Смирнова, О. В. Анализ заболеваемости лимфомами в Республике Хакасия за 2014 год и ее эпидемиологические особенности / О. В. Смирнова, О. В. Штыгашева, В. С. Каблуков // В мире научных открытий. – 2016. – № 4 (76). – С. 98–111.

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

127. Смирнова, О. В. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов больных механической желтухой доброкачественного генеза / О. В. Смирнова, Н. М. Титова, Н. Г. Елманова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18), № 2-1. – С. 313–315.

128. Смирнова, О. В. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных миеломной болезнью G-формы в зависимости от стадии заболевания / О. В. Смирнова, В. Т. Манчук, Ю. Н. Агилова // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 6. – С. 579–584.

129. Смирнова, О. В. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных раком прямой кишки в динамике / О. В. Смирнова, Э. В. Каспаров, Я. И. Перепечай [и др.] // Медицинская иммунология. – 2019. – № 21 (1). – С. 157–164.

130. Смирнова, О. В. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных хроническим гастритом, хроническим

атрофическим гастритом и раком желудка / О. В. Смирнова, В. В. Цуканов, А. А. Синяков // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 641–646.

131. Смирнова, О. В. Роль неспецифического иммунитета при прогрессировании миеломной болезни / О. В. Смирнова, В. Т. Манчук, Ю. Н. Агилова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 515.

132. Смирнова, О. В. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи / О. В. Смирнова, Н. М. Титова, Э. В. Каспаров, Н. Г. Елманова // Медицинская иммунология. – 2016. – № 18 (3). – С. 269–278.

133. Современные аспекты распространенности синдрома механической желтухи / А. А. Натальский, С. В. Тарасенко, О. В. Зайцев [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 55–60.

134. Современные аспекты хирургической тактики в лечении больных желчнокаменной болезнью, осложненной механической желтухой / В. И. Лупальцов, М. С. Котовщиков, И. А. Дехтярук, А. В. Трофимова // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. IV, № 3-1 (15). – С. 51–53.

135. Современные методы диагностики и лечения синдрома механической желтухи / О. Ю. Василенко, В. П. Башилов, Е. А. Решетников, Н. В. Фомичева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2015. – № 3. – С. 34–39.

136. Содержание TNF-α и IL-6 в ткани печени, протоковой желчи и сыворотке крови при механической желтухе доброкачественного генеза / Д. Н. Гаджиев, Э. Г. Тагиев, Н. Д. Гаджиев, М. Р. Гулиев // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 88–90.

137. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови, как диагностический критерий иммунопатологии у больных аденомой и раком простаты / Е. В. Алымова, О. В. Смирнова, Э. В. Каспаров [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 1-2. – С. 10–13.

138. Состояние показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у девушек-подростков разных групп здоровья / Л. И. Колесникова, Б. Я. Власов, О. В. Кравцова [и др.] // Вестник РАМН. – 2014. – № 3-4. – С. 50–54.

139. Состояние системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у мужчин с хроническим атрофическим гастритом на фоне *Helicobacter pylori*-инфекции / А. А. Синяков, О. В. Смирнова, Н. М. Титова, М. А. Даренская // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № S1-2. – С. 100–102.

140. Способ детоксикации 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. 9–12.

141. Способ прогнозирования течения механической желтухи различного генеза / Н. Г. Шахназарян, А. Н. Айдемиров, А. З. Вафин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 370–373.

142. Сравнительная оценка хирургических методов лечения больных острым калькулезным холециститом, осложненным механической желтухой / Г. М. Ходжиматов, Х. Х. Хамдамов, Б. Б. Корабоев, Н. А. Косимов // Лимфология: от фундаментальных исследований к медицинским технологиям : Матер. XII междунар. конф., посв. 25-летию Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии. – 2016. – С. 250–252.

143. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей и реогепатограммы у пациентов с механической желтухой, циррозом печени и синдромом полиорганной дисфункции / С. А. Точило, А. В. Марочков, А. А. Антипенко [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. –2017. – № 3 (53). – С. 49–53.

144. Статистический анализ возникновения механической желтухи опухолевого и неопухолевого генеза в хирургической практике / С. Н. Стяжкина, А. Т. Зарипова, А. Ю. Гачегова, Е. С. Полушина // Научный журнал. – 2016. – № 5 (6). – С. 63–67.

145. 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.

146. Стяжкина, С. Н. Анализ актуального социально-экономического заболевания – механическая желтуха – за 2015–2016 года / С. Н. Стяжкина, А. А. Гадельшина, Е. М. Ворончихина // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 2. – С. 33.

147. 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.

148. Стяжкина, С. Н. Динамика изменений гематологических показателей у больных механической желтухи / С. Н. Стяжкина, З. Ш. Нажмудинова, И. И. Шамгунова // Молодежный научный вестник. – 2018. – № 4 (29). – С. 12–15.

149. Стяжкина, С. Н. Механическая желтуха – основное осложнение гепатопанкреатобилиарной системы / С. Н. Стяжкина, А. А. Гадельшина, Е. М. Ворончихина // Вестник науки и образования. – 2017. – Т. 1, № 5 (29). – С. 103–105.

150. Тагиев, Э. Г. Динамика интерлейкина-4 при хирургическом лечении механической желтухи доброкачественного генеза / Э. Г. Тагиев // Здравоохранение (Минск). – 2016. – № 5. – С. 4–8.

151. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии / В. М. Ратчик, Н. В. Пролом, Д. В. Орловский, А. Н. Буренко // Гастроэнтерология. – 2014. – № 4 (54). – С. 81–87.

152. Типы иммуновоспалительных реакций как алгоритмы взаимодействия клеток в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста / Л. А. Таширева, В. М. Перельмутер, В. Н. Манских [и др.] // Биохимия. – 2017. – № 82 (5). – С. 732–748.

153. Тобоев, Д. В. Хирургическое лечение больных холедохолитиазом, осложненным механической желтухой / Д. В. Тобоев, В. З. Тотиков // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : Матер. III Всерос. образов.-науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием в рамках XIII Областного фестиваля «Молодые ученые – развитию Ивановской области». – 2017. – С. 124–125.

154. Токтосунов, А. С. Эффективность комплексного лечения больных желчекаменной болезнью, осложненной механической желтухой и холангитом у лиц пожилого и старческого возраста / А. С. Токтосунов, Б. А. Авасов // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – № 51. – С. 62–66.

155. Туманова, У. Н. Факторы риска развития холангиокарциномы / У. Н. Туманова, А. И. Щеголев, О. Д. Мишнёв // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 11-2. – С. 310–314.

156. Улучшение результатов хирургического лечения больных пожилого и старческого возраста с острым холециститом, осложненным механической желтухой / М. М. Винокуров, А. П. Петров, М. А. Петров, Т. В. Ялынская // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2016. – № 3 (04). – С. 25–29.

157. Уроков, Ш. Т. Клинико-диагностические аспекты механической желтухи, сочетающейся с хроническими диффузными заболеваниями печени / Ш. Т. Уроков, Х. Н. Хамроев // Достижения науки и образования. – 2018. – № 12 (34). – С. 56–64.

158. Фатыхова, Г. И. Обоснование этапного лечения у больных с синдромом механической желтухи на фоне желчнокаменной болезни / Г. И. Фатыхова // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 8, № 12. – С. 65–68.

159. Фатыхова, Г. И. Определение биохимических параметров желчи, как маркера печеночной недостаточности / Г. И. Фатыхова // Успехи современной науки. – 2016. – Т. 10, № 11. – С. 43–46.

160. Федорова, Т. В. Состояние микрофлоры желчи при остром гнойном холангите на фоне механической желтухи неопухолевой этиологии / Т. В. Федорова, Л. З. Абдуллаева, М. Д. Катаева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 2. – С. 34–37.

161. Флоренсов, В. В. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью / В. В. Флоренсов, Н. В. Протопопова, Л. И. Колесникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – № LIV (2). – С. 44–49.

162. Фомин, А. М. Оценка эффективности селективной плазмофильтрации при механической желтухе / А. М. Фомин // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 28-1. – С. 43–44.

163. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи / О. В. Смирнова, Н. М. Титова, Э. В. Каспаров, Н. Г. Елманова // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 269–278.

164. Хилько, С. С. О некоторых биохимических сдвигах при экспериментальной механической желтухе и пути их коррекции / С. С. Хилько, А. Г. Бутырский // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, № 2-1. – С. 134–139.

165. Хилько, С. С. Оптимизация хирургического лечения больных с механической желтухой и печеночной недостаточностью / С. С. Хилько // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 73–79.

166. Хирургическая тактика при остром холецистите, осложнённом холедохолитиазом и механической желтухой / К. М. Курбонов, К. Р. Назирбоев, Р. Х. Саидов, Б. Д. Султонов // Вестник Авиценны. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 344–348.

167. Хирургическое лечение и профилактика осложнений при обтурационной желтухе / Н. Л. Смирнов, А. А. Васильев, И. В. Ширшов, И. В. Фесак // Университетская клиника. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 68–71.

168. Численно-аналитические исследования желчепродуктивной и желчевыводящей системы печени человека в норме и патологии / Ю. М. Шутов, Ю. В. Шорников, И. Н. Томилов, М. З. Шутова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 2. – С. 19.

169. Чрескожные чреспеченочные эндобилиарные вмешательства под контролем ультразвуковой томографии у больных с механической желтухой / Ш. М. Чынгышпаев, Т. А. Ермеков, А. Э. Раимкулов, К. Р. Осмоналиев // Вестник КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 5. – С. 155–158.

170. Шабунин, А. В. Выбор способа декомпрессии желчных протоков в лечении больных механической желтухой опухолевого генеза / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. – 2016. – Т. 24, № 1. – С. 68–74.

171. Эгамбердиев, А. А. Современное состояние вопросов диагностики и лечения механической желтухи / А. А. Эгамбердиев, Ж. З. Шамсиев // Научные исследования. – 2018. – № 4 (23). – С. 69–72.

172. 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.

173. Эффективность применения сверхмалых доз антител к белку S100 в комбинированной терапии функциональной диспепсии у детей / Т. В. Поливанова, О. В. Смирнова, Н. Н. Горбачева, В. А. Вшивков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Т. 159, № 3. – С. 319–321.

174. A new chemiluminescent method for evaluation of the functional activity of neutrophils in patients with type 2 diabetes mellitus / E. V. Proskurnina, M. M. Sozarukova, A. M. Polimova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2016. – N 161 (2). – P. 320–322.

175. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms / L. L. Zhou, F. F. Hou, G. B. Wang [et al.] // Kidney Int. – 2009. – N 76. – P. 1148–1160.

176. Advanced oxidation protein products induce mesangial cell perturbation through PKC-dependent activation of NADPH oxidase / X. F. Wei, Q. G. Zhou, F. F. Hou [et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2009. – N 296. – P. 427–437.

177. After combined surgical and radioologic management / K. D. Lillemoe, S. A. Martin, J. L. Cameron, C. J. Yeo // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225, N 5. – P. 459–471.

178. Andryukov, B. G. Phenotypic heterogeneity of neutrophils: new antimicrobic charasteristics and diagnostic technologies / B. G. Andryukov, V. D. Bogdanova, I. N. Lyapun // Russian Journal of Hematology and Transfusiology. – 2019. – Vol. 64, N 2. – P. 211–221. – doi: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-211-221

179. Antioxidant potential of the blood in men with obstructive sleep breathing disorders / L. I. Kolesnikova, I. M. Madaeva, N. V. Semenova [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2013. – Vol. 154, N 6. – P. 731–733.

180. APC inhibits neutrophil extracellular traps formation and activation *in vivo* / L. D. Healy, C. Puy, J. A. Fernandez [et al.] // J. Biol. Chem. – 2017. – Vol. 292. – P. 8616–8629. – doi: 10.1074/jbc.M116.768309

181. Archer, S. B. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy. Results of a national survey / S. B. Archer // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 234, N 4. – P. 549–558.

182. Assimakopoulos, S. F. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice / S. F. Assimakopoulos, C. D. Scopa, C. E. Vagianos // World J. Gastroenterol. – 2007. – N 13 (48). – P. 6458. – doi: 10.3748/wjg.v13.i48.6458

183. Bacterial culture of bile from patients with obstructive jaundice and antibiotic sensitivity / L. I. Jing, G. L. Wu, Q. Niu [et al.] // China Journal of Endoscopy. – 2018. – N 24 (2). – P. 94–99.

184. Balachandran, P. Long-term survival and recurrence patterns in ampullary cancer / P. Balachandran // J. Pancreas. – 2006. – Vol. 4. – P. 390–395.

185. Bile and circulating HMGB1 contributes to systemic inflammation in obstructive jaundice / R. Yang, S. Zhu, S. Pischke [et al.] // J. Surg. Res. – 2018. – N 228. – P. 14–19.

186. Bjørklund, G. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health / G. Bjørklund, S. Chirumbolo // Nutrition. – 2017. – N 33. – P. 311–321.

187. Bocedi, A. Erythrocyte glutathione transferase in kidney transplantation: a probe for kidney detoxification efficiency / A. Bocedi // Cell Death and Disease. – 2018. – Vol. 9, N 3. – P. 1–11.

188. Boyer, J. L. New perspectives for the treatment of cholestasis / J. L. Boyer // J. Hepatology. – 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 365–371.

189. Brown, K. T. Management of malignant biliary obstruction / K. T. Brown, A. M. Covey // Techn. Vasc. Intervent. Radiol. – 2008. – Vol. 11 (1). – P. 43–50.

190. Chemiliminescence determination of lipid hydroperoxides in biological fluids / E. V. Proskurnina, A. A. Dzhatdoeva, E. N. Lobichenko [et al.] // J. Anal. Chem. – 2017. – № 72 (7). – P. 751–755.

191. Circulating bilirubin levels and risk of colorectal cancer: serological and Mendelian randomization analyses / N. S. Khoei, M. Jenab, N. Murphy [et al.] // BMC Med. – 2020. – N 18 (1). – P. 1–15.

192. Clarke, D. L. Management of the patient with obstructive jaundice / D. L. Clarke // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2006. – Vol. 88. – P. 610–616.

193. Clinical relevance of uPA, uPAR, PAI 1 and PAI 2 tissue expression and plasma PAI 1 level in colorectal carcinoma patients / J. Halamkova, I. Kiss, Z. Pavlovsky [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2011. – Vol. 58 (112). – P. 1918–1925. – doi: 10.5754/hge10232

194. Correlation of inflammation parameters and biochemical markers of cholestasis with the intensity of lipid peroxidation in patients with choledocholithiasis / Z Damnjanović, M. Jovanović, A. Nagorni [et al.] // Vojnosanit Pregl. – 2013. – Vol. 70 (2). – P. 170–176.

195. Cotton, P. B. Endoscopic management of biliary strictures / P. B. Cotton // Annu Gastrointes. Endoscopy. – 1993. – Vol. 3. – P. 6.

196. Cytokine expression in hepatocytes: role of oxidant stress / W. Dong, P. Simeonova, R. Gallucci [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. – 1998. – Vol. 18 (8). – P. 629–638.

197. Czaja, A. J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease / A. J. Czaja // World J. Gastroenterol. – 2014. – N 20 (10). – P. 2515–2532.

198. De Sole, P. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to access oxygen – Dependent microbial activity of granulocytes / P. De Sole, S. Lippa, G. Lixxarru // J. Clin. Lab. Autom. – 1983 – Vol. 3. – P. 391–400.

199. Dean, P. J. Radical-free biology of oxidative stress / P. J. Dean // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2008. – N 295. – P. 849–868.

200. Desyateryk, V. I. Diagnosis and treatment of acute complications of cholelithiasis following obstructive jaundice / V. I. Desyateryk, O. V. Kotov, Ye. S. Shevchenko // Украинский журнал хирургии. – 2014. – N 1 (24). – P. 140–148.

201. Development of luminol-N-hydroxyphthalimide chemiluminescence system for highly selective and sensitive detection of superoxide dismutase, uric acid and Co2+ / M. Saqib, L. Qi, P. Hui [et al.] //Biosensors and Bioelectronics. – 2018. – N 99. – P. 519–524.

202. Differentially increased IL-6 mRNA expression in liver and spleen following injection of liposome-encapsulated haemoglobin / H. L. Zhu, N. D. Pacheco, E. J. Dick, F. M. Rollwagen // Cytokine. – 1999. – Vol. 11 (9). – P. 696–703.

203. Dumonceau, J. M. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline, Updated October 2017 / J. M. Dumonceau // Endoscopy. – 2018. – Vol. 50, N 9. – P. 910–930.

204. Dutka, Ya. R. Causes of unacceptable results and difficulties of endoscopic diagnosis and treatment of patients with benign bile ducts pathology (literature review) / Ya. R. Dutka, S. M. Chuklin // Украинский журнал хирургии. – 2014. – N 2 (25). – P. 124–129.

205. Effect of bilirubin on lipid peroxidation, sphingomyelinase activity, and apoptosis induced by sphingosine and UV irradiation / L. B. Dudnik, A. N. Tsyupko, A. V. Khrenov [et al.] // Biochemistry (Moscow). – 2001. – N 66 (9). – P. 1019–1027.

206. Effect of general anesthetics on human granulocyte chemiluminescence / S. Lippa, P. De Sole, E. Meucci [et al.] // Experientia. – 1983. – N 39 (12). – P. 1386–1388.

207. Efficacy of stress measurements using salivary ultra-weak chemiluminescence / M. Nakamura, K. Umemura, M. Hiramatsu [et al.] // Traumatology. – 2019. – N 67 (4). – P. 2.

208. Efficiency of very low doses of antibodies to s100 protein in the complex therapy of functional dyspepsia in children / T. V. Polivanova, O. V. Smirnova, N. N. Gorbacheva [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2015. – Vol. 159, N 3. – P. 341–343.

209. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholan giocarcinoma / J. J. Kloek, N. A. Van der Gaag, Y. Aziz [et al.] // TMJ Gastrointest. Surg. – 2010.– Vol. 14, N 1. – P. 119–125.

210. Endoscopic management and clinical outcomes of obstructive jaundice / O. I. Alatise, A. M. Owojuyigbe, A. D. Omisore [et al.] // Niger. Postgraduate Med. J. – 2020. – N 27 (4) – P. 302.

211. Endoscopic versus surgical treatment of ampullary adenomas: a systematic review and meta-analysis / E. Q. Mendonça, W. M. Bernardo, E. G. Moura [et al.] // Clinics (Sao Paulo). – 2016. – N 71 (1). – P. 28–35.

212. Evidence for intestinal oxidative stress in obstructive jaundice-induced gut barrier dysfunction in rats / S. F. Assimakopoulos, C. E. Vagianos, N. Patsoukis [et al.] // Acta Physiologica Scandinavica. – 2004. – N 180 (2). – P. 177–185.

213. Features of chemiluminescence activity of neutrophils in *H. Pylori*-associated diseases of stomach / O. Smirnova, V. Tsukanov, E. Kasparov [et al.] // Helicobacter. – 2016. – Vol. 21, N S1. – P. 163.

214. Field, R. C. Biliary injury after laparoscopic cholecystectomy in a patient with right liver agenesis: case report and review of the literature / R. C. Fields, J. P. Heiken, S. M. Strasberg // J. Gastrointest Surg. – 2008. – Vol. 12, N 9. – P. 1577–1581.

215. Freeman, M. L. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy: a review / M. L. Freeman // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29, N 4. – P. 288–297.

216. Genotyping of human neutrophil antigens (HNA) from whole genome sequencing data / H. T. Chu, H. Lin, T. T. Tsao [et al.] // BMC Medical Genomics. – 2013. – Vol. 6. – P. 31. – doi: 10.1186/1755-8794-6-31

217. Glazer, E. S. A meta-analysis of randomized trials: immediate stent placement vs. surgical bypass in the palliative management of malignant biliary obstruction / E. S. Glazer, M. C. Hornbrook, R. S. Krouse // J. Pain Symptom Manage. – 2014. – Vol. 47, N 2. – P. 307–314.

218. Gores, G. J. Cholangiocarcinoma: disease athogenesis and new treatment paradigms. Biliary disease. From science to clinic / G. J. Gores, B. Blechacz. – Switzerland : Springer International Publishing AG, 2017. – P. 219–228.

219. Greenlee, R. T. Cancer statistics / R. T. Greenlee // Cancer J. Clin. – 2001. – Vol. 51, N 15. – P. 36–36.

220. Guschieri, A. Operative manual of endoscopic surgery / A. Guschieri, G. Buess, J. Perissat. – Berlin, New York : Springer, Verlag, 1993. – Vol. 2. – 273 p.

221. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice / V. Papadopoulos, D. Filippou, E. Manolis, K. Mimidis // J. Gastroint. Liver Dis. – 2007. – N 16 (2). – P. 177.

222. Heat-induced inhibition of superoxide dismutase and accumulation of reactive oxygen species leads to HT-22 neuronal cell death / F. El-Orab Naglaa, B. R. Colin, H. G. Edwards, D. D. Schwartz // J. Therm. Biol. – 2011. – Vol. 36. – P. 49–56.

223. Hopke, A. *In vitro* detection of neutrophil traps and post-attack cell wall changes in Candida hyphae / A. Hopke, R. Wheeler // Bio Protoc. – 2017. – Vol. 7 (7). – P. 2213. – doi: 10.21769/BioProtoc.2213

224. Immune dysfunction in patients with obstructive jaundice before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography / A. H. Chowdhury, M. Camara, L. Martinez-Pomares [et al.] // Clinical Science. – 2016. – Vol. 130, N 17. – P. 1535–1544.

225. *In vitro* induction of NETosis: Comprehensive live imagine comparison and systematic review / T. Hoppenbrouwers, A. S. A. Autar, A. R. Sultan [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, N 5. – P. e0176472. – doi: 10.1371/journal.pone.0176472

226. Incidence and surgical treatment of cancer in gallbladder / Z. Rifatbegovic, D. Mesic, F. Ljuca [et al.] // Medicinski Arhiv. – 2007. – Vol. 61. – P. 30–33.

227. Indicators of cell immunity in the blood in patients with atrophic gastritis and gastric cancer / V. V. Tsukanov, O. V. Smirnova, E. V. Kasparov [et al.] // Helicobacter. – 2016. – Vol. 21, N S1. – P. 131–132.

228. Integral indicator of oxidative stress in human blood / L. I. Kolesnikova, N. V. Semyonova, L. A. Grebenkina [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. –2014. – Vol. 157, N 6. – P. 715–717. – doi: 10.1007/s10517-014-2649-z

229. Intraoperative ERCP: What role does it have in the era of laparoscopic cholecystectomy? / L. R. Rábago, A. Ortega, I. Chico [et al.] // World J. Gastrointest. Endosc. – 2011. – N 3 (12). – P. 248–255.

230. Janowitz, P. Stability of human gallbladder bile: effect of freezing / P. Janowitz, R. Mason, W. Kratzer // Canadian Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 15, N 6. – P. 363–366.

231. Jensen, G. E. Glutathione peroxidase and reductase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and catalase activities in multiple sclerosis / G. E. Jensen, J. Clausen // J. Neurol. Sci. – 1984. – N 63. – P. 45–53.

232. Jones, C. The use of antiendotoxin peptides in obstructive jaundice endotoxemia / C. Jones, S. Badger, J. Black // Eur. J. Gastroenterol Hepatol. –2012. – N 24 (3). – P. 248–254.

233. Jung, O. Inactivation of extracellular superoxide dismutase contributes to the development of high-volume hypertension / O. Jung // Atherosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology. – 2007. – N 19. – P. 470–477.

234. Kaltenthaler, E. C. MRCP compared to diagnostic ERCP for diagnosis when biliary obstruction is suspected: A systematic review / E. C. Kaltenthaler // BMC Med. Imaging. – 2006. – Vol. 14. – P. 6–9.

235. Kellog, E. W. Superoxide, hydro- gene peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by xanthine oxidase system / E. W. Kellog, I. Fridovich // J. Biol. Chem. 1975. – N 5. – P. 8812–8817.

236. Kerr, R. Interleukin 6 and haemostatis / R. Kerr, D. Stirling, Ch. Ludlam // Brit. J. Haematol. – 2001. – Vol. 115. – P. 3–12.

237. Khan, A. Serum bilirubin levels can predict pancreatic and biliary malignancies in patients with obstructive jaundice and non-conclusive cytology / A. Khan // Glob. J. Surg. – 2018. – Vol. 6, N 1. – P. 11–15.

238. Knight, J. A. Free radicals, antioxidants, and the immune system / J. A. Knight // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2000. – Vol. 30. – P. 145–158.

239. Lactoferrin suppresses neutrophil extracellular traps release in inflammation / K. Okubo, M. Kamiya, H. Nishi [et al.] // EBioMedicine. – 2016. – Vol. 10. – P. 204–215. – doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.012

240. Leung, J. W. Antibiotics, biliary sepsis, and bile duct stones / J. W. Leung // Gastrointest. Endosc. – 1994. – Vol. 40, N 6. – P. 716–721.

241. Level of total bilirubin in the bile of the future remnant liver of patients with obstructive jaundice undergoing hepatectomy predicts postoperative liver failure / S. Uemura, R. Higuchi, T. Yazawa [et al.] // Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences. – 2020. – N 27 (9). – P. 614–621.

242. Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases / M. Sharifi-Rad, N. Kumar, P. Zucca [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2020. – N 11. – P. 694.

243. Lillemoe, K. D. Major bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. Follow-up after combined surgical and radiologic management / K. D. Lillemoe // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225, N 5. – P. 459–471.

244. Linder, M. C. Ceruloplasmin and other copper binding components of blood plasma and their functions: an update / M. C. Linder // Metallomics. – 2016. – N 8 (9). – P. 887–905.

245. Lithiasis of the common bile duct: the role of cholangiography and magnetic modulation of neutrophil development and homeostasis / G. Liu, H. Yang, X. Chen [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2013. – Vol. 13 (8). – P. 1270–1283.

246. Lopera, J. E. Malignant hilar and perihilar biliary obstruction: use of MR cholangiography to define the extent of biliary ductal involvement and plan percutaneous interventions / J. E. Lopera, J. A. Soto, F. Munera // Radiology. – 2001. – Vol. 220, N 1. – P. 95–96.

247. Low vitamin C values are linked with decreased physical performance and increased oxidative stress: reversal by vitamin C supplementation / V. Paschalis, A. Theodorou, A. Kyparos [et al.] // Eur. J. Nutr. – 2016. – Vol. 55, N 1. – P. 45–53.

248. Luminol-amplified chemiluminescence detects mainly superoxide anion produced by human neutrophils / S. Bedouhène, F. Moulti-Mati, M. Hurtado-Nedelec [et al.] // Am. J. Blood Res. – 2017 – N 7 (4). – P. 41–48.

249. Luminol chemiluminescence reports photodynamic therapy-generated neutrophil activity *in vivo* and serves as a biomarker of therapeutic efficacy / R. W. Davis, E. Snyder, J. Miller [et al.] // Photochemistry and Photobiology. – 2019. – Vol. 95 (1). – P. 430–438.

250. Luo, W. Research advances in animal models of obstructive jaundice / W. Luo // J. Clin. Hepatol. – 2017. – N 33 (9). – P. 1820–1823.

251. Madhotra, R. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography should no longer be used as a diagnostic test the case against / R. Madhotra, M. Lombard // Dig. Liver Dis. – 2002. – Vol. 34, N 5. – P. 375–380.

252. Malignant biliary strictures in patients with a normal bilirubin and/or normal liver enzymes / S. Thomasset, D. Saunders, A. Holland, [et al.] // HPB. – 2015. – N 17 (11). – P. 969–974.

253. Malignant obstructive jaundice; review of 232 patients / A. Zakaria, M. Gamil, N. Ali Eldin, A. Mebed, // Pan Arab Journal of Oncology. – 2019. – N 12 (3). – P. 55.

254. Martinez-Cecilia, D. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A case and control prospective study / D. Martinez-Cecilia // Redox Biology. – 2016. – N 8. – P. 160–164.

255. Measuring nitrite and nitrate, metabolites in the nitric oxide pathway, in biological materials using the chemiluminescence method / B. Piknova, J. Park, K. Cassel [et al.] // Journal of Visualized Experiments. – 2018. – N 118. – P. e54879.

256. Mechanisms and (patho) physiological significance of biliary cholesterol secretion / F. P. J. Kuipers, R. Elferink, H. J. Verkade [et al.] // Subcellular Biochemistry, Cholesterol. – 1997. – N 28. – P. 295–318.

257. Mehta, M. M. Mitochondrial control of immunity: beyond ATP / M. M. Mehta, S. E. Weinberg, N. S. Chandel // Nat. Rev. Immunol. – 2017. – N 17. – P. 608–620.

258. Murai, R. Percutaneus stenting for malignant biliary stenosis / R. Murai, Ch. Hashig, A. Kusujama // Surgical Endoscopy. – 1991. – Vol. 5. – P. 140.

259. Murray, F. E. Non-mucin proteins in the organic matrix of cholesterol gallstones / F. E. Murray, B. F. Smith // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 92, N 2 (Pt. 2). – P. 1758–1766.

260. Nakeeb, A. The role of preoperative biliary decompression in obstructive jaundice / A. Nakeeb, H. A. Pitt // Hepatogastroenterology. – 1995. – Vol. 42, N 4. – P. 332–337.

261. Nenhous, H. New technigues for direct biliary visualization we need them and what can be achieved / H. Nenhous // Gastrointest. Endoscopy. – 2011. – Vol. 74, N 2. – P. 317–320.

262. NETs and cancer / J. Cedervall, A. Hamidi, A. K. Olsson // Platelets Thrombosis Research. – 2018. – Vol. 164. – P. 148–152. – doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.049

263. Neutrophil extracellular traps contain calprotectine, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans* / C. Urban, D. Ermet, C. Goosman [et al.] // PLoS Pathog. – 2009. – Vol. 5 (10). – P. e1000639. – doi: 10.1371/journal.ppat.1000639

264. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation, inflammation, and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis / M. Merza, H. Hartman, M. Rahman [et al.] // Gastroenterology. – 2015. – Vol. 149. – P. 1920–1931. – doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.026

265. Neutrophil extracellular traps kill bacteria / V. Brinkmann, U. Reichard, C. Goosmann [et al.] // Science. – 2004. – Vol. 303 (5663). – P. 1532–1535. – doi: 10.1126/science.1092385

266. Neutrophil extracellular traps promote peritoneal metastasis of colon cancer cells / A. Al-Haidari, N. Algethami, M. Lepsenyi [et al.] // Oncotarget. – 2019. – Vol. 10 (12). – P. 1238–1249. – doi: 10.18632/oncotarget.26664

267. Neutrophil extracellular traps release induced by Leishmania: role of PI3Kγ, ERK, PI3Kσ, PKC, and [Ca2+] / T. DeSouza-Vieira, A. Guimarães-Costa, N. C. Rochael [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2016. – Vol. 100, N 4. – P. 801–810. – doi: 10.1189/jlb.4A0615-261RR

268. Novello, P. Septicemies apres cholangiopanceatographie retrograde endoscopique. Facteur de risk et antibioprophylaxie / P. Novello // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1993. – Vol. 17, N 12. – P. 897–902.

269. Oakley, A. J. Glutathione transferases: new functions / A. J. Oakley // Curr. Opin. Struct. Biol. – 2005. – Vol. 15, N 6. – P. 716–723.

270. Olson, K. R. Hydrogen sulfide, reactive sulfide species and coping with reactive oxygen species / K. R. Olson // Free Radic. Biol. Med. – 2019. – N 4. – P. 74–83.

271. One-stage versus two-stage management for concomitant gallbladder stones and common bile duct stones in patients with obstructive jaundice / J. Lu, X. Z. Xiong, Y. Cheng [et al.] // Am. Surg. – 2013. – Vol. 79 (11). – P. 1142–1150.

272. Optimal treatment strategy for patients with obstructive jaundice of various origins / A. Aidemirov, A. Shahnazaryan, A. Vafin [et al.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Vol. 11, N 2. – P. 159–162.

273. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies / V. Rani, G. Deep, R. K. Singh [et al.] // Life Sci. – 2016. – N 148. – P. 183–193. – doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002

274. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A case and control prospective study / D. Martínez-Cecilia, M. Reyes-Díaz, J. Ruiz-Rabelo [et al.] // Redox Biology. – 2016. – N 8. – P. 160–164.

275. Park, J. M. Percutaneous cholecystostomy for biliary decompression in patients with cholangitis and pancreatitis / J. M. Park // J. Int. Med. Res. – 2018. – Vol. 46, N 10. – P. 4120–4128.

276. Pathobiochemical signatures of cholestatic liver disease in bile duct ligated mice / K. Abshagen, M. König, A. Hoppe [et al.] // BMC Systems Biology. – 2015. – N 9. – P. 83.

277. Pathological aspects of lipid peroxidation / A. Negre-Salvayre, N. Auge, V. Ayala [et al.] // Free Radical Res. – 2010. – N 44. – P. 1125–1171.

278. Pavlidis, E. T. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management / E. T. Pavlidis, T. E. Pavlidis // Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International. – 2018. – N 17 (1). – P. 17–21.

279. Peculiarities of chemiluminescent activity of neutrophiles in mechanical jaundice of malignant genesis / O. Smirnova, E. Kasparov, B. Gubanov [et al.] // Allergy. – 2018. – Vol. 73, N S105. – P. 460.

280. Piecuch, J. Analysis of causes of mechanical jaundice and treatment methods in a group of 103 hospitalized patients / J. Piecuch // Wiad Lek. – 2003. – Vol. 56 (3-4). – P. 157–161.

281. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: A comparison of survivors and nonsurvivors / H. C. Cowley, P. J. Bacon, H. F. Goode [et al.] // Critical Care Medicine. – 1996. – N 24 (7). – P. 1179–1183.

282. Prat, F. Diagnostic approach to common bile duct stones: EUS / F. Prat // Endoscopy. – 2000. – Vol. 32, Suppl. 1. – P. 12–14.

283. Preconditioning with glutamine protects against ischemia. Reperfusion-induced hepatic injury in rats with obstructive jaundice / F. Xu, C. Dai, S. Peng [et al.] // Pharmacology. – 2014. – N 93. – P. 155–165.

284. Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status / N. A. Van der Gaag, J. J. Kloek, S. M. de Castro [et al.] // J. Gastrointestinal. Surg. – 2008. – N 4. – P. 52–61.

285. Preoperative biliary stenting versus operation first in jaundiced patients due to malignant lesions in the pancreatic head: A meta-analysis of current literature / F. Scheufele, S. Schorn, I. E. Demir [et al.] // Surgery. – 2017. – N 161. – P. 939–950.

286. Preventing oxygen free radical damage by proanthocyanidin in obstructive jaundice / M. Savdan, M. Çakır, H. Vatansev [et al.] // Turkish Journal of Surgery. – 2017. – Vol. 33, N 2. – P. 62.

287. Primary biliary cirrhosis and coronary atherosclerosis: protective antioxidant effect of bilirubin / L. B. Dudnik, O. A. Azyzova, N. P. Solovyova [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – N 145 (1). – P. 18–22.

288. Priming of neutrophils toward netosis promotes tumor growth / M. Demers, S. Wong, K. Martinod [et al.] // Oncoimmunology. – 2016. – Vol. 5. – P. e1134073. – doi: 10.1080/2162402X.2015.1134073

289. Prospective evaluation of cytology from biliary strictures / J. C. Mansfield, S. M. Griffin, V. Wadehra [et al.] // Gut. – 1997. – Vol. 40 (5). – P. 671–677.

290. Prospective study of biliary strictures to determine the predictors of malignancy / V. G. Bain, N. Abraham, G. S. Jhangri [et al.] // Canadian Journal of Gastroenterology and Hematology. – 2000. – N 14 (5). – P. 397–402.

291. Prostaglandin E2 inhibits neutrophil extracellular trap formation through production of cyclic AMP / K. Shishikura, T. Horiuchi, N. Sakata [et al.] // British Journal of Pharmacology. – 2016. – Vol. 173. – P. 319–331. – doi: 10.1111/bph.13373

292. Recombinant human thrombomodulin inhibits neutrophil extracellular traps formation in vitro / Y. Shimomura, M. Suga, N. Kuriyama [et al.] // Journal of Intensive Care. – 2016. – Vol. 4. – P. 48. – doi: 10.1186/s40560-016-0177-9

293. Regulation of extracellular chromatin release from neutrophils / I. Neeli, N. Dwivedi, S. Khan, M. Radic // J. Innate Immun. – 2009. – Vol. 1 (3). – P. 194–201. – doi: 10.1159/000206974

294. Retrograde endoscopic treatment of mechanical jaundice syndrome / Y. B. Abdirashev, N. M. Abdiyev, Sh. S. Izmagambetova [et al.] // Вестник хирургии Казахстана. – 2018. – N 2 (55). – P. 37–39.

295. Rizvon, M. K. Surgery in the patient with liver disease / M. K. Rizvon, C. L. Chou // Med. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 87. – P. 211–227.

296. Schwarts, A. Biliary and gastric bypass or stenting in nonresectable periampullary cancer: analysis on the basis of controlled trial / A. Schwarts, H. G. Beger // Int. J. Pancreatol. – 2000. – Vol. 27, N 1. – P. 51–58.

297. Sies, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine / H. Sies // Redox Biology. – 2015. – N 4. – P. 180–183.

298. Smirnova, O. V. Parameters of chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in patients with chronic atrophic gastritis and gastric cancer / O. V. Smirnova, V. V. Tsukanov, A. A. Sinyakov // Helicobacter. – 2017. – Vol. 22, N S1. – P. 75.

299. Smirnova, O. V. Patterns of changes in pro-oxidant and antioxidant systems in blood plasma for chronic gastritis, chronic atrophic gastritis and gastric cancer / O. V. Smirnova, V. V. Tsukanov, A. A. Sinyakov // Helicobacter. – 2017. – Vol. 22, N S1. – P. 74–75.

300. Smirnova, O. V. Peculiarities of prooxidant and antioxidant systems with chronic gastritis, chronic atrophic gastritis, associated with *Helicobacter pylori*-infection / O. V. Smirnova, A. Sinyakov // Helicobacter. – 2018. – Vol. 23, N S1. – P. 26.

301. Smirnova, O. V. The relationship between the pro-oxidant and antioxidant system status of patients with multiple myeloma and the disease stage / O. V. Smirnova, N. G. Elmanova, N. M. Titova // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 157, N 3. – P. 375–379.

302. Stewart, L. Bile duct injury during laparoscopic cholecystectomy / L. Stewart, L. Way // Arch. Surg. – 1995. – N 130. – P. 1123–1129.

303. Stocker, R. Endogenous antioxidant defenses in human blood plasma/ R. Stocker, B. Frei, H. Sies // Oxydative Stress: Oxidants and Antioxydants. – 1991. – N 121. – P. 128.

304. Strydom, N. Regulation of circulating neutrophil numbers under homeostasis and in disease / N. Strydom, S. M. Rankin // J. Innate Immun. – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 304–314. – doi: 10.1159/000350282

305. Su, Y. Recent advances in chemiluminescence for reactive oxygen species sensing and imaging analysis / Y. Su, H. Song, L. Yv // Microchemical Journal. – 2019. – N 146. – P. 83–97.

306. Tajiri, T. Diagnosis and initial management of cholangiocarcinoma with obstructive jaundice / T. Tajiri // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, N 19. – P. 3000–3005.

307. Tan, S. Y. Neutrophil migration in inflammation: intercellular signal relay and crosstalk / S. Y. Tan, W. Weninger // Curr. Opin. Immunol. – 2017. – Vol. 44. – P. 34–42. – doi: 10.1016/j.coi.2016.11.002

308. Tang, L. The mechanism of Fe(2+)-initiated lipid peroxidation in liposomes: the dual function of ferrous ions, the roles of the pre-existing lipid peroxides and the lipid peroxyl radical / L. Tang, Y. Zhang, Z. Qian // Biochem. J. – 2000. – N 352. – P. 27–36.

309. Tarabrin, O. O. Assessment of the state of aggregation of blood and its correction in patients with obstructive jaundice caused by malignant tumors of the hepatoduodenal zone / O. O. Tarabrin, O. S. Kushnir // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4, N 2. – P. 117–126.

310. Ten years single center experience in percutaneous transhepatic decompression of biliary tree in patients with malignant obstructive jaundice / J. Garcarek, J. Kurcz, M. Guziński [et al.] // Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2012. – Vol. 21, N 5. – P. 621–632.

311. The content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with chronic atrophic gastritis and gastric cancer with helicobacter pylori / V. V. Tsukanov, O. V. Smirnova, A. A. Sinyakov [et al.] // Helicobacter. – 2017. – Vol. 22, N S1. – P. 106.

312. The effect of endotoxin administration on cytokine production in obstructive jaundiced rats / J. Dawiskiba, M. Zimecki, D. Kwiatkovska [et al.] // Arch. Immunol. Ther. Exp. – 2001. – Vol. 49 (5). – P. 391–397.

313. The features of nonspecific immunity in *H. pylori*-associated diseases of the stomach / O. Smirnova, V. Tsukanov, E. V. Kasparov [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2016. – Vol. 31, N 3. – P. 60.

314. The «jaundice hotline» for the rapid assessment of patients with jaundice / J. Mitchell, H. Hussaini, D. McGovern [et al.] // British Medical Journal. – 2002. – Vol. 325. – P. 213–215.

315. The optimal duration of preoperative biliary drainage for periampullary tumors that cause severe obstructive jaundice / J. Son, J. Kim, S. Lee [et al.] // Am. J. Surg. – 2013. – Vol. 206, N 1. – P. 40–46.

316. The option of palliative treatment of colorectal cancer patients with liver metastases and obstructive jaundice / Yu. I. Yakovets, N. G. Semikoz, M. L. Taranenko [et al.] // Український радіологічний журнал. – 2015. – Vol. 23, N 2. – P. 137–139.

317. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection / J. E. Mazuski, J. M. Tessier, A. K. May [et al.] // Surgical Infections. – 2017. – N 18. – P. 1–76.

318. Therapeutic advances in pancreatic cancer / A. S. Paulson, H. S. Tran Cao, M. A. Tempero [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144, N 6. – P. 1316–1326.

319. To evaluate the correlation between the change of immune system function before and after the treatment of malignant obstructive type jaundice treated with biliary stent / Z. K. Chang, Z. P. Kou, S. X. Li [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2018. – N 22. – P. 1638–1644.

320. Total bilirubin is a good discriminator between benign and malignant biliary strictures / L. Vasilieva, A. Alexopoulou, S. Papadhimitriou [et al.] // HPB. – 2012. – N 14 (1). – P. 71.

321. Trace element landscape of resting and activated human neutrophils on the sub-micrometer level / M. J. Niemiec, B. De Samber, J. Garrevoet [et al.] // Metallomics: Integrated Biometal Science. – 2015. – Vol. 7, N 6. – P. 996–1010. – doi: 10.1039/c4mt00346b

322. Treglia-Dal Lago, M. Phagocytosis and production of H202 by human peripheral blood mononuclear cells from patients with obstructive jaundice

/ M. Treglia-Dal Lago, J. Jukemura, M. Machado // Pancreatology. – 2006. – Vol. 6 (4). – P. 273–278.

323. Trerotola, S. O. Biliary calculi in liver cirrhosis. Clinical, epidemiologic, therapeutic biliary tract complications following laparoscopic cholecystectomy: imaging and intervention / S. O. Trerotola // Radiology. – 1992. – Vol. 184. – P. 195–200.

324. Turkcapar, N. Octreotide inhibits hepatic fibrosis, bile duct proliferation and bacterial translocation in obstructive jaundice / N. Turkcapar, S. Bayar, A. Koyuncu // Hepatogastroenterology. – 2003. – Vol. 50 (51). – P. 680–683.

325. Ultrasound-guided intraoperative transduodenal pancreatic head biopsy: a safe and effective procedure to exclude malignancy in obstructive jaundice patients: technical note / N. Ikoma, T. Karahashi, C. J. Wray [et al.] // The American Surgeon. – 2013. – Vol. 79 (12). – P. 357–366.

326. Vagholkar, K Obstructive jaundice: understanding the pathophysiology / K. Vagholkar // International Journal of Surgery and Medicine. – 2020. – N 6 (4). – P. 26–31.

327. Vertuani, S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview / S. Vertuani, A. Angusti, S. Manfredini // Current Pharmaceutical Design. – 2004. – Vol. 10, N 14. – P. 1677-1694.

328. Wada, K. Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo quidelines / K. Wada // J. Hepatobil. Pancreat. Surg. – 2007. – Vol. 14. – P. 52–58.

329. Waseem, D. Intrahepatic, perihilar and distal holangiocarcinoma: Management and outcomes / D. Waseem, P. Tushar // Ann. Hepatol. – 2017. – Vol. 16. – P. 133–139. – doi: 10.5604/16652681.1226927

330. Whiteside, Th. L. Introduction to cytokines as target for immunomodulation / Th. L. Whiteside // Cytokines in Human Health: Immunotoxicology, Pathology and Therapeute Applications. – 2007. – Vol. 23. – P. 1–15.

331. Winterbourn, C. C. Reactive oxygen species and neutrophil function / C. C. Winterbourn, A. J. Kettle, M. B. Hampton // Annual Review of Biochemistry. – 2016. – N 85. – P. 765–792.

332. Yang, H. Y. Antioxidant enzymes as redox-based biomarkers: a brief review / H. Y. Yang, T. H. Lee // BMB Reports. – 2015. – N 48 (4). – P. 200.

333. Zahor, Z. Atherosclerosis in relation to cholelithiasis and cholesterolosis / Z. Zahor // Bull. Wld. Hlth. Org. – 1976. – Vol. 53, N 5-6. – P. 5311.

334. Zimmon, D. S. Endoscopic management of billiary calculi / D. S. Zimmon // Hosp. Pract. – 1978. – Vol. 45. – P. 46–47.