

ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА И ГЕНЕЗА ЖЕЛТУХИ

Смирнова О.В.^{1,2}, Титова Н.М.², Каспаров Э.В.¹, Елманова Н.Г.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

² Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

Резюме. Механическая желтуха (МЖ) – это тяжелое патологическое состояние организма, вызванное обструкцией желчевыводящего протока и требующее немедленного оперативного пособия больному. Этиологически МЖ может быть доброкачественного (60–80%) и злокачественного генеза. Прогрессирование МЖ зависит не только от этиологии патологического состояния, но и от уровня билирубина. Одним из механизмов прогрессирования МЖ является воспаление в области препятствия. Нейтрофильные гранулоциты (НГ) первыми участвуют в иммунном ответе, направленном на уничтожение инфекционного агента, следовательно, прогрессирование МЖ напрямую зависит от их функциональной активности. В связи с этим целью нашей работы было изучить хемилюминесцентную активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании МЖ в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи. У всех больных МЖ изменялась хемилюминесцентная активность НГ. У больных МЖ, вызванной ЖКБ, интенсивность свечения была снижена и при спонтанной, и при индуцированной ХЛ. У больных МЖ, вызванной доброкачественным опухолевым процессом (ДОП), интенсивность ХЛ НГ не изменялась, увеличенный индекс активации свидетельствует о повышенной индуцированной активности фагоцитов. У больных МЖ злокачественного генеза было выявлено наибольшее количество изменений, при этом выявлялась увеличенная индуцированная интенсивность свечения и повышенный индекс активации. В прогрессировании МЖ большая роль отводится уровню билирубина в крови. У всех больных МЖ, вызванной ЖКБ, наблюдается снижение спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности НГ. У больных МЖ, вызванной ДОП, с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л – показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности НГ снижены, повышенный индекс активации свидетельствует об увеличении индуцированной активности НГ над спонтанной. У больных МЖ с билирубином более 200 мкмоль/л отмечаются однонаправленные изменения в активности НГ, увеличивались и спонтанная, и индуцированная хемилюминесцентная активность НГ. У больных МЖ злокачественного генеза, с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, снижались спонтанная и индуцированная хемилюминесцентная ак-

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера»
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Address for correspondence:

Smirnova Olga V.
Research Institute of Medical Problems of the North
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizan Zheleznayak str., 3g.
Phone: 7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Смирнова, Н.М. Титова, Э.В. Каспаров,
Н.Г. Елманова, «Хемилюминесцентная активность
нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании
механической желтухи в зависимости от уровня
билирубина и генеза желтухи» // Медицинская
иммунология, 2016. Т. 18, № 3. С. 269–278.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-269-278

© Смирнова О.В. и соавт., 2016

For citation:

O.V. Smirnova, N.M. Titova, E.W. Kasparov, N.G. Yelmanova,
“Chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in
progression of obstructive jaundice depending on its origin and
bilirubin levels”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 269–278.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-269-278

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-269-278>

тивность НГ, при 60-200 мкмоль/л, происходит восстановление активности НГ, более 200 мкмоль/л – активность НГ спонтанная и индуцированная увеличивается, что, вероятно, обусловлено в условиях развития полиорганной недостаточности при токсическом влиянии билирубина, НГ работают на своем пределе, вплоть до истощения своих резервных возможностей.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, механическая желтуха, спонтанная и индуцированная активность, билирубин

CHEMILUMINESCENT ACTIVITY OF NEUTROPHILIC GRANULOCYTES IN PROGRESSION OF OBSTRUCTIVE JAUNDICE DEPENDING ON ITS ORIGIN AND BILIRUBIN LEVELS

Smirnova O.V.^{a,b}, Titova N.M.^b, Kasparov E.W.^a, Yelmanova N.G.^a

^a Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Mechanical jaundice (MJ) is a severe pathological condition, caused by obstruction of the bile ducts, requiring immediate surgical intervention. Etiologically, MJ can be of benign (60-80% of the cases,) or malignant origin. MJ progression depends on the underlying pathology, and, moreover, on bilirubin levels. Focal inflammation in affected area represents a significant mechanism of the MJ progression. Neutrophilic granulocytes, are primarily involved into the immune response, i.e., pathogen elimination. Hence, the MJ progression may depend on their functional activity. In this context, the aim of our study was to investigate chemiluminescent activity of neutrophil granulocytes in progression of MJ, depending on the bilirubin levels and origin of the jaundice. All the MJ patients showed altered chemiluminescent activity of granulocytes. Both spontaneous and induced chemiluminescence (CL) intensity was decreased in the patients with gallstone-associated MJ. Meanwhile, the CL intensity did not change in MJ caused by benign tumors (BTP). An increased activation index reflected higher induced activity of phagocytes. In patients with MJ of malignant origin, the largest number of changes was found, i.e., an increase in the induced luminescence intensity and higher activation indexes were revealed. The MJ progression depends on blood bilirubin levels. All the patients with gallstone-related MJ exhibited a decrease in spontaneous and induced CL activity of the neutrophils. In cases of BTP-caused MJ, the indexes of spontaneous and induced CL decreased at the bilirubin levels of 60 to 200 mmol/L, with increased activation index suggesting elevated induced activity over its spontaneous levels. In patients with MJ and bilirubin levels >200 mmol/L, distinct unidirectional changes in the granulocyte activation were observed, with increased spontaneous and induced CL intensity. In patients with MJ caused by malignancies with bilirubin levels <60 mmol/L, both spontaneous and induced CL activity were reduced, whereas, at 60 to 200 mmol/L, a recovery of granulocytic activity was observed. In the cases of bilirubin levels of >200 mmol/L, an increased spontaneous and induced activity of granulocytes was registered in these cases, probably, due to development of multi-organ failure and toxic effects of bilirubin. The granulocytes seem to exhibit their maximal activity, until exhaustion of their functional limits.

Keywords: neutrophil granulocytes, activity, spontaneous, induced, obstructive jaundice, bilirubin.

Введение

Механическая желтуха (МЖ) – синдром, возникающий при многих доброкачественных (камни, стриктуры желчных протоков, первичный хронический холангит, болезнь Кароли и др.) и злокачественных (опухоль печени, опухоль Клацкина, опухоль головки поджелудочной железы, опухоль холедоха) заболеваниях, клинически проявляющейся желтушной окраской кожных покровов и склер, появлением обесцвеченного кала и потемнением мочи [2]. Данные, опубликованные зарубежными и отечественными хирургами, показывают, что синдром МЖ возникает у 15-40% больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и у всех больных, имеющих опухолевое поражение желчных путей [3]. Оперативное пособие для больных механической желтухой не всегда может быть выполнено в полном объеме и сопровождается развитием осложнений в 47-68% случаях [7]. Летальный исход при данном состоянии у больных неопухолевого генеза,

опубликованные зарубежными и отечественными хирургами, показывают, что синдром МЖ возникает у 15-40% больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и у всех больных, имеющих опухолевое поражение желчных путей [3]. Оперативное пособие для больных механической желтухой не всегда может быть выполнено в полном объеме и сопровождается развитием осложнений в 47-68% случаях [7]. Летальный исход при данном состоянии у больных неопухолевого генеза,

от 10 до 25% [1] и у больных злокачественного генеза, 40% [8].

Состояние механической желтухи возникает как осложнение заболеваний билиопанкреатодуоденальной зоны. Заболевания, приведшие к данному синдрому, можно разделить на три группы. Первая группа – это доброкачественные заболевания: острый калькулезный холецистит, холедохолитаз, физиологический стеноз желчевыводящего протока, послеоперационный стеноз желчевыводящего протока, рубцовые стриктуры общего желчного протока [4]. Вторая группа – заболевания доброкачественного опухолевого генеза: аденома большого дуоденального сосочка и печени, кисты печени, желчевыводящих путей двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы. Третья группа – злокачественные заболевания: рак печени, рак головки поджелудочной железы, опухоль Клацкина, опухоль холедоха, распространенный рак желудка, метастазы в печень различной локации и др. При этом именно у больных, имеющих заболевания третьей группы, наиболее высока вероятность развития синдрома МЖ [9].

При длительной обструкции желчевыводящих путей происходит нарушение гемодинамики с дальнейшим развитием ишемии патологической области [13]. Считается, что главное патологическое воздействие на организм больного при механической желтухе оказывает эндотоксикоз. Традиционно первым из токсинов называют билирубин. Но список токсикантов этим не исчерпывается. По литературным данным, именно множество токсических агентов и приводит к размытию клинической картины, затруднению в диагностике эндотоксикоза и, как следствие, несвоевременному назначению соответствующей терапии.

Осложнения при механической желтухе разнообразны, но в конечном итоге способствуют развитию синдрома полиорганной недостаточности. По мнению ряда отечественных и зарубежных авторов причина кроется в том, что осложнения развиваются при участии нескольких механизмов:

- холестаза с развитием печеночно-клеточной недостаточности;
- нарушение системы детоксикации организма человека;
- резкое увеличение содержания в крови и тканях продуктов оксидантного стресса [5];
- нарушение иммунного ответа и развитие инфекций;
- микроциркуляционный и реперфузионный механизм нарушения метаболизма [6].

Вследствие этого осложнения таких больных не только разнообразны, но и могут быть растя-

нуты по временным промежуткам. В особенно тяжелых случаях печеночно-клеточная недостаточность переходит в полиорганную недостаточность и приводит к летальному исходу пациента.

Прогрессирование механической желтухи зависит не только от этиологии патологического состояния, но и от уровня билирубина, при концентрации билирубина в крови выше 200 мкмоль/л у всех больных развивается клеточно-печеночная недостаточность с неблагоприятным исходом. Одним из патогенных механизмов прогрессирования механической желтухи является воспаление в области механического препятствия. Нейтрофильные гранулоциты (НГ), как клетки неспецифического иммунитета, первые участвуют в иммунном ответе, направленном на элиминацию последнего [10, 11, 12]. Следовательно, можно предположить, что прогрессирование механической желтухи напрямую зависит от их функциональной активности. В связи с этим **целью нашей работы** было изучить роль неспецифического иммунитета в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи.

Материалы и методы

Объектом исследования были 104 больных МЖ, в возрасте от 42 до 65 лет ($53,5 \pm 3,7$), поступившие в первое хирургическое отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» г. Красноярск в 2013 году с диагнозом «механическая желтуха». Контрольную группу составили 100 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Обследование больных и практически здоровых людей проводилось с разрешения этического комитета ФГБНУ «НИИ МПС», при этом каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование. Оценка неспецифического звена иммунитета проводилась при поступлении больных в стационар до патогенетической терапии. Материалом исследования была венозная кровь, которая забиралась при поступлении больного. Оценка спонтанной и индуцированной хемилюминесценции НГ осуществлялась в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «CL3604» (Россия) (метод de Sole et al., 1983). Определяли время выхода на максимум свечения (T_{max}), максимальное значение свечения (I_{max}) и площадь под кривой свечения (S), характеризующее суммарную продукцию активных форм кислорода. Дополнительно рассчитывался индекс активации в виде Синд/Спонт. Для усиления хемилюминесценции использовался люминол, а в качестве индуктора дыхатель-

ного «взрыва» – зимозан. Статистическая обработка данных проводилась с помощью Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводился с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для непараметрических данных вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Достоверность различий ($p < 0,05$) между показателями независимых выборок оценивали по критерию Манна–Уитни.

Результаты

В исследование были включены 100 практически здоровых людей (группа 1) и 104 больных МЖ, из них у 49 больных (группа 2) МЖ была обусловлена ЖКБ, у 13 человек (группа 3) – доброкачественным опухолевым процессом и у 42 больных (группа 4) – злокачественным онкологическим ростом.

Время выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции увеличивалось у больных 4 группы, по сравнению с контролем, при этом интенсивность максимальная при спонтанной ХЛ статистически значимо уменьшалась у боль-

ных 2 группы по сравнению с контрольными показателями (табл. 1). Площадь под кривой спонтанной ХЛ НГ увеличивалась у всех больных МЖ по сравнению с контрольной группой, при этом максимальный показатель выявлялся у больных МЖ, обусловленной злокачественным опухолевым ростом.

Время выхода на максимум при индуцированной хемилюминесценции НГ увеличивалось у всех больных МЖ по сравнению с контрольной группой. У больных МЖ злокачественного генеза статистически значимо увеличивалась интенсивность максимальная при индуцированной ХЛ относительно больных МЖ доброкачественного генеза в результате ЖКБ, в то время как у последних этот показатель статистически значимо снижался относительно контрольной группы. Площадь под кривой индуцированной ХЛ увеличивалась у всех больных МЖ по сравнению с контрольной группой. Показатель индекса активации статистически значимо увеличивался у больных МЖ доброкачественного опухолевого генеза и злокачественного генеза относительно контрольной группы.

В целом у больных МЖ, вызванной ЖКБ, снижались показатели максимальной интенсив-

ТАБЛИЦА 1. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЖ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ В КРОВИ ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели	Контроль, N = 100 (1)		I, N = 49 (2)		II, N = 13 (3)		III, N = 42 (4)	
	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$
Tmax спонтанная (сек.)	975,0	211,0-1510,0	1207	837-1830	1375	1123-1852	1264	1047,5-1974,5
							$p_{1-4} = 0,0045$	
Imax спонтанная (y.e.)	7720,0	3000,0-19000,0	4393	1934-12490	7355,5	3913,5-14757,5	7711	3836-18208,5
			$p_{1-2} = 0,0027$					
Squr спонтанная (*10 ⁶)	0,22	0,15-0,54	0,608	0,17-1,91	1,19	0,351-2,5	1,26	0,374-2,61
			$p_{1-2} = 1,34*10^{-14}$		$p_{1-3} = 0,000004$		$p_{1-4} = 6,63*10^{-14}$	
Tmax индуцированная (сек.)	1102,5	872,0-1800,0	1413	1082,5-1875	1466	1118-1708	1323	955,5-1866,5
			$p_{1-2} = 0,0013$		$p_{1-3} = 0,016$		$p_{1-4} = 0,0033$	
Imax индуцированная (y.e.)	17270,0	8000,0-42840,0	9672	4220,25-32295	11665	6358-30686	23835	10655-35353,5
			$p_{1-2} = 0,024$				$p_{2-4} = 0,049$	
Squr индуцированная (*10 ⁶)	0,4	0,15-0,95	1,365	0,406-4,888	3,79	1,29-6,39	3,12	0,938-6,52
			$p_{1-2} = 4,19*10^{-14}$		$p_{1-3} = 0,00023$		$p_{1-4} = 3,59*10^{-14}$	
Индекс активации	1,3	0,9-2,0	2,179	1,48-3,32	2,86	2,01-3,81	2,23	1,53-3,78
					$p_{1-3} = 0,044$		$p_{1-4} = 0,046$	

ности при спонтанной и индуцированной ХЛ, относительно контрольной группы, увеличивались площади под кривой спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, время выхода на максимум индуцированной ХЛ по сравнению с контролем. У больных МЖ, вызванной доброкачественным опухолевым процессом, увеличивались показатели площади под кривой спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, времени выхода на максимум индуцированной ХЛ и индекса активации, по сравнению с контролем. У больных МЖ злокачественного генеза было выявлено наибольшее количество изменений: увеличивались показатели времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, максимальной интенсивности при индуцированной ХЛ и индексе активации относительно контрольной группы.

Все больные МЖ, вызванной ЖКБ, были разделены в зависимости от уровня билирубина в крови (табл. 2): с содержанием билирубина менее 60 мкмоль/л – 9 пациентов, от 60 до 200 мкмоль/л – 29 больных и с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л – 11 человек.

Время выхода на максимум при спонтанной ХЛ НГ увеличивалось у всех больных МЖ, при этом показатели у больных с содержанием билирубина менее 60 мкмоль/л увеличивались по сравнению с контрольной группой, у больных с билирубином 60–200 мкмоль/л – по сравнению с контролем и больными, с билирубином менее 60 мкмоль/л, а у больных с билирубином более 200 мкмоль/л – по сравнению с контролем и больными с билирубином 60–200 мкмоль/л. У всех больных МЖ, вызванной ЖКБ, снижались показатели интенсивности максимальной при спонтанной ХЛ по сравнению с контрольной группой.

ТАБЛИЦА 2. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЖ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели	Контроль, N = 100 (1)		Содержание билирубина менее 60 мкмоль/л, N = 9 (2)		Содержание билирубина 60-200 мкмоль/л, N = 29 (3)		Содержание билирубина более 200 мкмоль/л, N = 11 (4)	
	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}
Tmax спонтанная (сек.)	975,0	211,0-1510,0	1171	1022-1379	1352,5	841,5-1912,5	1087	456,7-2089
			p ₁₋₂ = 0,00066		p ₁₋₃ = 4,75*10 ⁻¹⁶ , p ₂₋₃ = 0,031		p ₁₋₄ = 0,00005, p ₃₋₄ = 0,00122	
Imax спонтанная (у.е.)	7720,0	3000,0-19000,0	3857	2598-8840	4047,5	1530,25-14308,25	4832,5	3351-10485
			p ₁₋₂ = 0,000002		p ₁₋₃ = 1,94*10 ⁻¹⁰ , p ₂₋₃ = 0,000024		p ₁₋₄ = 0,000001, p ₂₋₄ = 0,0018	
Sqr спонтанная (*10 ⁶)	0,22	0,15-0,54	0,691	0,187-1,31	0,608	0,105-2,37	0,509	0,307-1,85
			p ₁₋₂ = 0,000001		p ₁₋₃ = 1,06*10 ⁻¹⁵ , p ₂₋₃ = 0,028		p ₁₋₄ = 3,99*10 ⁻⁸ , p ₃₋₄ = 0,0078	
Tmax индуцированная (сек.)	1102,5	872,0-1800,0	1221	1106-1577	1662	1160-1996,75	1115	652-1569
			p ₁₋₂ = 0,000002		p ₁₋₃ = 2,68*10 ⁻¹⁴ , p ₂₋₃ = 0,02		p ₁₋₄ = 4,83*10 ⁻⁸ , p ₃₋₄ = 0,035	
Imax индуцированная (у.е.)	17270,0	8000,0-42840,0	16698	3410-37691	8873,5	4018,75-32295	12153	5179-25769
			p ₁₋₂ = 0,00		p ₁₋₃ = 3,64*10 ⁻¹² , p ₂₋₃ = 0,037		p ₁₋₄ = 0,000002	
Sqr индуцированная (*10 ⁶)	0,4	0,15-0,95	2,55	0,708-5,45	1,185	0,301-4,887	0,827	0,426-3,215
			p ₁₋₂ = 0,000001		p ₁₋₃ = 1,1*10 ⁻¹⁵		p ₁₋₄ = 1,49*10 ⁻⁸	
Индекс активации	1,3	0,9-2,0	2,14	1,21-13,1	2,45	1,54-3,72	1,56	1,48-2,57
			p ₁₋₂ = 0,000001		p ₁₋₃ = 1,1*10 ⁻¹⁵ , p ₂₋₃ = 0,00089		p ₁₋₄ = 4,02*10 ⁻⁸ , p ₃₋₄ = 0,00013	

ными показателями, у больных с билирубином менее 60 мкмоль/л параметры снижались и относительно оставшихся 2 групп больных.

Площадь под кривой спонтанной ХЛ увеличивалась у всех групп больных относительно контроля, при этом показатель у больных с содержанием билирубина 60-200 мкмоль/л был статистически значимо ниже по сравнению с больными с билирубином менее 60 мкмоль/л и выше по сравнению с больными с билирубином более 200 мкмоль/л.

Время выхода на максимум при индуцированной ХЛ увеличивалось во всех группах больных по сравнению с контрольными значениями, при этом показатель у больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л был выше относительно больных с билирубином менее 60 мкмоль/л и ниже по сравнению с показателями больных с билирубином более 200 мкмоль/л.

Интенсивность максимальная при индуцированной ХЛ снижалась у всех больных МЖ, вызванной ЖКБ, относительно контрольной группы, при этом самое низкое значение было у больных с билирубином 60-200 мкмоль/л относительно пациентов с билирубином менее

60 мкмоль/л. Площадь под кривой при индуцированной ХЛ НГ увеличивалась во всех группах больных относительно контрольной группы. Индекс активации увеличен у всех больных МЖ, при этом показатель у больных с билирубином 60-200 мкмоль/л выше, чем у больных оставшихся двух групп.

Таким образом, у больных МЖ, вызванной ЖКБ, с содержанием билирубина менее 60 мкмоль/л увеличивались показатели времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ, площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, индекс активации, снижалась максимальная интенсивность при спонтанной и индуцированной ХЛ относительно контрольной группы. У больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л увеличивались параметры времени выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ, площадь под кривой при спонтанной ХЛ, индекс активации, уменьшалась интенсивность максимальная при спонтанной и индуцированной ХЛ относительно контроля и больных с билирубином менее 60 мкмоль/л, увеличивалась площадь под кривой при индуцированной ХЛ по сравнению с контролем.

ТАБЛИЦА 3. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЖ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели	Контроль, N = 100 (1)		Содержание билирубина 60-200 мкмоль/л, N = 8 (2)		Содержание билирубина более 200 мкмоль/л, N = 5 (3)	
	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$
Tmax спонтанная (сек.)	975,0	211,0-1510,0	1396,5	977-1650,25	1375	1369-2133
			$p_{1-2} = 3,85 \cdot 10^{-10}$		$p_{1-3} = 0,033$	
Imax спонтанная (y.e.)	7720,0	3000,0-19000,0	6293,5	3502,25-9968,75	11136,5	6232-18489
			$p_{1-2} = 2,26 \cdot 10^{-12}$		$p_{1-3} = 0,0067$	
Squr спонтанная (* 10^6)	0,22	0,15-0,54	0,936	0,337-1,88	1,38	0,713-2,5
			$p_{1-2} = 3,02 \cdot 10^{-15}$		$p_{1-3} = 0,00068$	
Tmax индуцированная (сек.)	1102,5	872,0-1800,0	1319,5	1108-1558	1725	1268-2312
			$p_{1-2} = 3,02 \cdot 10^{-14}$		$p_{1-3} = 0,0031$	
Imax индуцированная (y.e.)	17270,0	8000,0-42840,0	11351,5	6623,5-22615,25	28087	6358-75714
			$p_{1-2} = 3,56 \cdot 10^{-12}$		$p_{1-3} = 0,0011$	
Squr индуцированная (* 10^6)	0,4	0,15-0,95	3,025	1,47-5,98	5,25	1,29-10,3
			$p_{1-2} = 3,15 \cdot 10^{-15}$		$p_{1-3} = 0,00068$	
Индекс активации	1,3	0,9-2,0	2,47	2,02-3,345	3,78	3,13-3,88
			$p_{1-2} = 3,15 \cdot 10^{-15}$		$p_{1-3} = 0,000154$	

У больных с билирубином более 200 мкмоль/л увеличивались время выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ, площадь под кривой при спонтанной ХЛ и индекс активации относительно контроля и уменьшались относительно больных с билирубином 60-200 мкмоль/л. Показатель максимальной интенсивности при спонтанной ХЛ снижен относительно контроля и повышен по сравнению с больными с билирубином менее 60 мкмоль/л. Параметры максимальной интенсивности снижены, а площади под кривой при индуцированной ХЛ повышены относительно контроля у данных больных.

Больные МЖ, обусловленной доброкачественным опухолевым процессом (табл. 3), были разделены в зависимости от уровня билирубина на две группы: с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л – 8 человек, с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л – 5 пациентов. Не было больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л.

Время выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ было статистически

значимо повышено у всех больных МЖ относительно контрольной группы. Площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ увеличивалась у всех больных МЖ по сравнению с контролем. Разнонаправлены показатели интенсивности максимальной при спонтанной и индуцированной ХЛ, у больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л параметры снижены, а у больных с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л повышены по сравнению с контролем. Индекс активации был увеличен у всех больных МЖ.

Таким образом, у больных МЖ, вызванной доброкачественным опухолевым процессом, с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л увеличивались время выхода на максимум, площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, индекс активации, снижалась интенсивность максимальная при спонтанной и индуцированной ХЛ относительно контрольной группы. У больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л увеличивались время выхода

ТАБЛИЦА 4. ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ МЖ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА ПЕРЕД ОПЕРАЦИЕЙ (Me, Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели	Контроль, N = 100 (1)		Содержание билирубина менее 60 мкмоль/л, N = 5 (2)		Содержание билирубина 60-200 мкмоль/л, N = 20 (3)		Содержание билирубина более 200 мкмоль/л, N = 17 (4)	
	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}	Me	Q _{0,25} -Q _{0,75}
Tmax спонтанная (сек.)	975,0	211,0-1510,0	1908	1464-2284	1310,5	1023,5-1986,5	1202	1059-1973
			p ₁₋₂ =0,018				p ₁₋₄ =2,35*10 ⁻⁷	
Imax спонтанная (у.е.)	7720,0	3000,0-19000,0	4706	4008-6976	8266,5	2620,5-11907,5	9340	5180-21099
			p ₁₋₂ = 0,0154				p ₁₋₄ = 3,99*10 ⁻⁸	
Sqr спонтанная (*10 ⁶)	0,22	0,15-0,54	0,714	0,382-1,27	0,672	0,325-1,8	2,255	0,876-3,383
			p ₁₋₂ = 0,0154				p ₁₋₄ = 7,7*10 ⁻¹¹	
Tmax индуцированная (сек.)	1102,5	872,0-1800,0	1655	1256-1949	1167	871,75-1573,75	1498	1087,5-2215
			p ₁₋₂ = 0,0154				p ₁₋₄ = 2,71*10 ⁻¹¹	
Imax индуцированная (у.е.)	17270,0	8000,0-42840,0	9646	6437-13005	24815,5	8665,25-36128,75	24938	16865-35126
			p ₁₋₂ = 0,0118				p ₁₋₄ = 1,13*10 ⁻⁸	
Sqr индуцированная (*10 ⁶)	0,4	0,15-0,95	0,961	0,915-2,39	2,18	0,729-5,12	4,58	2,37-7,4
			p ₁₋₂ = 0,0154				p ₁₋₄ = 7,86*10 ⁻¹¹	
Индекс активации	1,3	0,9-2,0	1,88	1,31-2,5	2,21	1,72-3,7	2,5	1,43-4,21
			p ₁₋₂ = 0,0154				p ₁₋₄ = 7,86*10 ⁻¹¹	

на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ, максимальная интенсивность свечения при спонтанной и индуцированной ХЛ, площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, индекс активации по сравнению с контрольной группой.

Все больные МЖ злокачественного генеза были разделены в зависимости от уровня билирубина на следующие подгруппы (табл. 4): с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л – 5 пациентов, с билирубином 60-200 мкмоль/л – 20 человек и более 200 мкмоль/л – 17 больных.

Время выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ НГ было увеличено у больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой. Параметры интенсивности максимальной при спонтанной и индуцированной ХЛ снижались у больных с билирубином в крови менее 60 мкмоль/л и увеличивались у больных с билирубином более 200 мкмоль/л относительно контрольной группы. Площадь под кривой спонтанной и индуцированной ХЛ увеличивалась статистически значимо у больных МЖ с билирубином менее 60 и более 200 мкмоль/л по сравнению с контролем. Индекс активации статистически значимо увеличивался у больных с билирубином менее 60 и более 200 мкмоль/л относительно контрольных значений.

Таким образом, у больных МЖ злокачественного генеза, с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л увеличивались время выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ, площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, индекс активации, снижалась интенсивность максимальная при спонтанной и индуцированной ХЛ относительно контрольной группы. Не было статистически значимых различий в хемилюминесцентной активности НГ у больных МЖ с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л. У больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л увеличивались время выхода на максимум при спонтанной и индуцированной ХЛ, интенсивность максимальная при спонтанной и индуцированной ХЛ, площадь под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ, индекс активации по сравнению с контролем.

Обсуждение

В целом у всех больных механической желтухой независимо от ее генеза изменялась хемилюминесцентная активность НГ. У больных МЖ, вызванной ЖКБ, интенсивность свечения была снижена и при спонтанной, и при индуцированной ХЛ. У больных МЖ, вызванной доброкачественным опухолевым процессом, интенсив-

ность ХЛ НГ не изменялась, увеличенный индекс активации свидетельствует о повышенной индуцированной активности фагоцитов. У больных МЖ злокачественного генеза было выявлено наибольшее количество изменений, при этом выявлялись увеличенная индуцированная интенсивность свечения и повышенный индекс активации, что свидетельствует в целом об увеличении индуцированной хемилюминесцентной активности НГ.

В прогрессировании МЖ большая роль отводится уровню билирубина в крови. У больных МЖ, вызванной ЖКБ, с содержанием билирубина менее 60 мкмоль/л наблюдается снижение спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности НГ, что свидетельствует о первичном токсическом влиянии билирубина на клетки крови. У больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л также выявляется снижение активности НГ, не только относительно контроля, но и больных с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, токсическое действие билирубина на клетки крови нарастает. У больных с билирубином более 200 мкмоль/л активность НГ также снижена. Следовательно, токсическое действие билирубина на НГ проявляется с самого начала патологического процесса.

У больных МЖ, вызванной доброкачественным опухолевым процессом, с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л, показатели спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности НГ снижены, увеличенный индекс активации свидетельствует об увеличении индуцированной активности НГ над спонтанной. У больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л отмечаются однонаправленные изменения в активности НГ, увеличивались и спонтанная, и индуцированная хемилюминесцентная активность НГ.

У больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л снижались спонтанная и индуцированная хемилюминесцентная активность НГ, что свидетельствует о раннем токсическом действии билирубина на клетки крови. У больных с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л происходит восстановление активности НГ, что свидетельствует об их адаптации к токсическому влиянию билирубина. У больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л активность НГ спонтанная и индуцированная увеличивается, что вероятно в условиях развития полиорганной недостаточности при токсическом влиянии билирубина, НГ работают на своем пределе, вплоть до истощения своих резервных возможностей.

Заключение

У больных механической желтухой изменяется хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов, которая зависит от этиологии заболевания и уровня билирубина в крови. Сочетанное действие этих двух факторов влияет на функциональные возможности фагоцитов. У больных МЖ, вызванной ЖКБ, независимо от уровня билирубина, активность

нейтрофилов снижена при спонтанной и индуцированной ХЛ. У больных МЖ, вызванной доброкачественным опухолевым ростом, при уровне билирубина 60-200 мкмоль/л активность НГ снижена, а при содержании билирубина более 200 мкмоль/л – повышена. У больных МЖ злокачественного генеза при уровне билирубина менее 60 мкмоль/л активность НГ снижена, при уровне 60-200 мкмоль/л – восстанавливается, при уровне более 200 мкмоль/л – повышена.

Список литературы / References

1. Ветшев П.С. Диагностический подход при обтурационной желтухе // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999. № 6. С. 18-24. [Vetshev P.S. Diagnostic approach in obstructive jaundice. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 1999, no. 6, pp. 18-24. (In Russ.)]
2. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи // Анналы хирургической патологии, 2012. Т. 17, № 2. С. 26-33. [Galperin E.I. Classification of the severity of jaundice. *Annaly khirurgicheskoy patologii = Annals of Surgical Pathology*, 2012, Vol. 17, no. 2, pp. 26-33. (In Russ.)]
3. Данилов М.В., Глабай В.П., Кустов А.Е., Гаврилин А.В., Пономарев В.Г., Матвеева Г.К., Саидов С.С. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии // Анналы хирургической гепатологии, 1997. Т. 2. С. 110-116. [Danilov M.V., Glabay V.P. Kozlov, A.E., Gavrilin A.V., Ponomarev V.G., Matveeva G.K., Saidov S.S. Surgical treatment of patients with obstructive jaundice of tumor etiology. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 1997, Vol. 2, pp. 110-116. (In Russ.)]
4. Ившин В.Г., Лукичев О.Д. Малоинвазивные методы декомпрессии желчных путей у больных механической желтухой. Тула: Гриф и К°, 2003. 182 с. [Ivshin V.G., Lukichev O.D. Minimally invasive decompression of the biliary tract in patients with obstructive jaundice]. Tula: Grif and C°, 2003. 182 p.
5. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксантов. ФАРМиндекс: ПРАКТИК, 2002. Вып. 3. С. 102-122. [Kostyuchenko A.L., Semigolovsky N.Yu. The modern reality of clinical application antihypoxants. *FARMindeks: Practice*, 2002, Vol. 3, pp. 102-122. (In Russ.)]
6. Малышев В.Д., Потапов А.Ф., Трепилец В.Е., Шило В.Ю. Нарушение процессов перекисного окисления липидов у хирургических больных на этапах лечения // Анестезиология и реаниматология, 1994. № 6. С. 53-59. [Malyshev V.D., Potapov A.F., Trepilets V.E., Shilo V.Yu. Violation of lipid peroxidation in surgical patients during the treatment. *Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology*, 1994, no. 6, pp. 53-59. (In Russ.)]
7. Мачулин Е.Г. Механическая желтуха не опухолевого генеза. Минск: Харвест, 2000. 105 с. [Machulin E.G. Obstructive jaundice of nonneoplastic genesis]. Minsk: Harvest, 2000. 105 p.
8. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреато-дуоденальной зоны. М.: Медицина, 2007. 448 с. [Patyutko Yu.I., Kotelnikov A.G. Cancer surgery biliopancreatic-duodenal zone]. Moscow: Medicine, 2007. 448 p.
9. Расулов В.И., Хаматов Р.К., Сонголов Г.И., Земко М.В. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком головки поджелудочной железы // Анналы хирургической гепатологии, 2013. № 2. С. 75-89. [Rasulov V.I., Khamatov G.K., Sokolov G.I., Zemko M.V. Complex treatment of patients with locally advanced pancreatic head. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 2013, no. 2, pp. 75-89. (In Russ.)]
10. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов больных механической желтухой доброкачественного генеза // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), № 2 (1). С. 313-315. [Smirnova O.V., Titova N.M., Yelmanova N.G. Features chemiluminescent activity of neutrophils of patients with obstructive jaundice of benign origin. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Immunological Journal*, 2015, Vol. 9 (18), no. 2 (1), pp. 313-315. (In Russ.)]
11. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза // Современные проблемы науки и образования, 2015. № 4. С. 425. [Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Yelmanova N.G. Cytokine regulation in patients with obstructive jaundice of various origins. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2015, no. 4, p. 425. (In Russ.)]
12. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина // Фундаментальные исследования, 2015. № 2 (часть 10). С. 2174-

2179. [Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Yelmanova N.G., Kochetova L.V., Pakhomova R.A. Features of cellular immunity in patients with obstructive jaundice of benign origin, depending on the level of bilirubin. *Fundamental nye issledovaniya = Fundamental Investigation*, 2015, no. 2 (part 10), pp. 2174-2179. (In Russ.)]

13. Файнштейн И.А., Нечушкин Н.И., Кукушкин А.В., Шолохов В.Н., Холявка Е.Н., Молчанов Г.В., Сергеев Ю.С., Валиев Р.К. Рак головки поджелудочной железы и окклюзия чревного ствола. Выбор вмешательства // *Анналы хирургической гепатологии*, 2011. № 1. С. 110-112. [Feinstein I.A., Nechushkin N.I., Kukushkin A.V., Sholohov V.N., Kholyavka E.N., Molchanov G.V., Sergeev U.S., Valiev R.K. Cancer of the pancreatic head and the occlusion of the celiac trunk. The choice of surgical intervention. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of Surgical Hepatology*, 2011, no. 1, pp. 110-112. (In Russ.)]

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., заведующая лабораторией клинической патофизиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

Титова Н.М. — к.б.н., профессор кафедры медицинской биологии, Сибирский федеральный университет, г. Красноярск, Россия

Каспаров Э.В. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, врио директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Елманова Н.Г. — аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Titova N.M., PhD (Biology), Professor, Department of Medical Biology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Kasparov E.W., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Acting Director, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Yelmanova N.G., Research Fellow, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 16.02.2016
Отправлена на доработку 23.03.2016
Принята к печати 18.04.2016

Received 16.02.2016
Revision received 23.03.2016
Accepted 18.04.2016