

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА И ЛЕЙКОЦИТАРНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОБТУРАЦИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

Карпунина Т.И., Годовалов А.П., Бусырев Ю.Б.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Резюме. Исследование выполнено с целью оценки перспективности сочетанного использования лейкоцитарных и цитокиновых индексов при обтурации желчевыводящих путей различного генеза.

Проведено обследование больных с механической желтухой опухолевого (14 человек) и неопухолевого (16 человек) генеза, у которых перед операцией в сыворотке крови определяли концентрацию цитокинов (IL-1, IL-4, IL-8, TNF α). О суммарной активности эндогенных медиаторов воспаления судили по величине индекса воспалительной активности (ИВА), который рассчитывали по формуле ИВА = (IL-1 + TNF α)/IL-4. Дополнительно вычисляли ряд лейкоцитарных индексов. Клеточный компонент в индексной оценке дает возможность уточнить степень выраженности воспалительной реакции, предположить направленность функциональной активности иммунокомпетентных клеток.

Показано, что ИВА при наличии злокачественных процессов существенно выше, чем при доброкачественных. Гиперактивация иммунного ответа при опухолях может быть обусловлена значительным преобладанием провоспалительных цитокинов. Более того, в случаях с опухолевым перерождением, как с холангитом, так и без него, индексная оценка гуморальной и клеточной составляющей позволяет предположить возникновение проблем с регенерацией вследствие провоспалительной направленности иммунного ответа, что не обеспечивает активации соответствующих реакций. Установлено, что у пациентов с комбинацией злокачественного процесса и холангита лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) увеличен, а индекс иммунореактивности (ИИР) снижен, а при отсутствии холангита наблюдается противоположная картина, когда ЛИИ несколько снижен, а ИИР повышен. При проведении корреляционного анализа для пациентов с холангитом показана высокая степень ассоциированности цитокинового дисбаланса и эндогенной интоксикации.

Таким образом, очевидна привлекательность использования комплекса цитокинового и лейкоцитарных индексов, когда каждый из них отражает определенную часть процесса, а их совокупность дает целостную картину патологии и позволяет прогнозировать развитие заболевания. Такой подход, по мнению авторов, повышает диагностическую значимость определения иммунологических показателей, в первую очередь продукции цитокинов, и может быть использован в прогнозировании возникновения осложнений при хирургическом лечении заболевания.

Ключевые слова: индексная оценка, лейкоцитарный индекс интоксикации, цитокиновый баланс, индекс воспалительной активности, комплекс интегральных показателей, индекс иммунореактивности

Адрес для переписки:

Годовалов Анатолий Петрович
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»
Министерства здравоохранения РФ
614000, Россия, г. Пермь, ул. Екатеринбургская, 85.
Тел.: 8 (912) 981-51-00.
E-mail: AGodovalov@gmail.com

Address for correspondence:

Godovalov Anatoliy P.
E. Wagner Perm State Medical University
614000, Russian Federation, Perm, Ekaterininskaya str., 85.
Phone: 7 (912) 981-51-00.
E-mail: AGodovalov@gmail.com

Образец цитирования:

Т.И. Карпунина, А.П. Годовалов, Ю.Б. Бусырев
«Методические подходы к оценке цитокинового баланса и лейкоцитарной реакции при обтурации желчевыводящих путей различного генеза»
// Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 825-832.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832
© Карпунина Т.И. и соавт., 2018

For citation:

T.I. Karpunina, A.P. Godovalov, Yu.B. Busyrev
“Methodological aspects of evaluating cytokine profile and leukocyte reaction in bile duct obturation of different origin”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2018, Vol. 20, no. 6, pp. 825-832.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832
DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-825-832

TECHNICAL ASPECTS OF EVALUATING CYTOKINE PROFILE AND LEUKOCYTE REACTION IN BILE DUCT OBSTRUCTION OF DIFFERENT ORIGIN

Karpunina T.I., Godovalov A.P., Busyrev Yu.B.

E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Abstract. The study was carried out to assess the prospects for the combined use of leukocyte and cytokine indices in the bile duct obstruction of different genesis.

We have performed a study of the patients with mechanical jaundice, either due to tumor (14 persons), or non-tumor genesis (16 persons). Concentrations of cytokines (IL-1, IL-4, IL-8, TNF α) were determined in blood serum before surgical intervention. The total activity of endogenous inflammatory mediators in the serum of patients was estimated as an index of inflammatory activity (IVA), which was calculated using the following formula: $IVA = (IL-1 + TNF\alpha)/IL-4$. In addition, a number of leukocyte indices were calculated. The cellular component in the index estimation makes it possible to clarify the intensity of the inflammatory reaction, and to suggest the direction of the functional changes among the immunocompetent cells.

It was shown that IVA in presence of malignancy is significantly higher than in benign conditions. Overactivation of immune response in tumors may be caused by a significant predominance of pro-inflammatory cytokines. Moreover, in cases of malignant tumor growth, both with or without cholangitis, the index scores of humoral and cellular components let us suggest the some problems with regeneration, due to pro-inflammatory domination of immune response, which does not ensure activation of the corresponding reactions. It has been established that the leukocyte intoxication index (LII) is increased, in patients with a combination of malignant disorder and cholangitis, and the immunoreactivity index (MDI) is lowered. In absence of cholangitis, the opposite pattern is observed, when LII is slightly lowered and MDI is elevated. Correlation analysis for the patients with cholangitis revealed a high association of cytokine imbalance and endogenous intoxication.

A complex of cytokine and leukocyte indices is promising, when each of them reflects a certain part of the process, and their combination gives an integral picture of the pathology and allows to predict development of the disease. Such an approach, seems to increase the diagnostic significance of these immunological indices, primarily, the cytokine production, and may be used when predicting occurrence of complications in the surgical treatment of the disease.

Keywords: index scoring, leukocyte intoxication index, cytokine balance, index of inflammatory activity, complex of integral indexes, immunoreactivity index

Введение

Обтурация желчевыводящих путей (ОЖП) и в наши дни остается одной из актуальных проблем билиарной хирургии, а ее успешное решение представляет собой чрезвычайно сложную научно-практическую задачу. По современным представлениям, при ОЖП, в том числе в развитии осложнений при хирургическом лечении, существенна роль нарушений в иммунной системе [14]. Известно, что секретируемые иммунокомпетентными клетками многочисленные растворимые медиаторы, прежде всего цитокины, как индукторы и регуляторы иммунного ответа, обладают многообразными биологическими эффектами. Они определяют характер иммунных реакций, активируют все типы лейкоцитов, клетки эндотелия, формируют сети коммуникационных сигналов между компонентами иммунной системы и другими органами и тканями, запускают иммунный ответ, а также стимулируют об-

разование и высвобождение вторичных медиаторов, в том числе молекул свободных радикалов [1, 16]. Поскольку ОЖП приводит к холестазу с прогрессирующей гипертензией, возникают глубокие нарушения гомеостаза, отмечается иммуносупрессия и накопление в крови токсических продуктов, зачастую развивается острый холангит, втрое увеличивая летальность [17]. При этом на фоне угнетения клеточного и активации гуморального звена иммунного ответа (ИО) наблюдается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Исследования последних лет со всей очевидностью показали, что иммунокомпетентные клетки и продуцируемые ими цитокины играют исключительно важную роль в патогенезе многих длительно протекающих заболеваний [6, 18, 24], в том числе в прогрессирующем повреждении печени и развитии печеночной недостаточности на фоне холестаза, доброкачественной механической желтухи, либо канцерогенеза [2,

19, 20, 22]. Вместе с тем многие вопросы остаются неизученными. В частности, отсутствуют данные о соотношении уровня цитокинов и маркеров холестатического и цитолитического синдромов при печеночной недостаточности. Остается открытым вопрос о прогностическом значении интерлейкинов при заболеваниях желчевыводящих путей, осложненных ОЖП различной этиологии [21, 23].

Определение цитокинов в клинике преследует различные цели: оценку тяжести течения процесса, эффективности терапии, прогнозирование и др. [10]. Предпринимаются и попытки использования определения цитокинов для диагностики, что, по вполне понятным причинам, до настоящего времени пока не обосновано. Нередкая однозначность, а иногда и категоричность трактовок определения цитокинов при различной патологии вызывает определенную настороженность, которая обусловлена следующими объективными фактами: 1) продолжается идентификация все новых цитокинов и генов, которые их кодируют; 2) биологические эффекты многих цитокинов, в частности интерлейкинов, имеют высокую степень идентичности; 3) многие цитокины способны взаимодействовать со структурами одних и тех же рецепторных комплексов [1].

Еще в первой половине прошлого столетия Я.Я. Кальф-Калифом [4] было предложено использовать показатели лейкоцитарной формулы в индексном выражении для характеристики степени эндогенной интоксикации (ЭИ) в организме человека и животных. К настоящему времени, благодаря исследователям, использующим такой подход, удалось дополнить новыми и модифицировать предложенные ранее индексы [3, 5, 12]. Авторами установлено, что они имеют диагностическое и прогностическое значение, так как позволяют оценить работу эффекторных механизмов иммунной системы, а также уровень иммунологической реактивности, определяя процесс формирования неспецифических адаптационных реакций [11, 15]. Однако в доступной литературе мы не встретили описаний опыта исследователей по комплексной оценке состояния хирургических больных с учетом лейкоцитарных индексов и баланса основных про- и противовоспалительных цитокинов. Проведение исследований в этом аспекте сохраняет свою актуальность.

Цель исследования — оценить перспективность сочетанного использования лейкоцитарных и цитокиновых индексов при обтурации желчевыводящих путей различного генеза.

Материалы и методы

В исследование были включены 30 пациентов с механической желтухой опухолевого (14 че-

ловек) и неопухолевого (16 человек) генеза, у которых в 2 и 6 случаях, соответственно, был зарегистрирован холангит. При обследовании применяли стандартные клинические и лабораторные методы, а также ультразвуковое исследование гепатопанкреатобилиарной зоны, компьютерную томографию, дуоденоскопию и по показаниям эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию. Все больные прооперированы под общей анестезией в течение 1-3 суток после госпитализации и адекватной предоперационной подготовки. Дополнительно перед операцией определяли концентрацию цитокинов (IL-1, IL-4, IL-8, TNF α) в сыворотке крови с помощью иммуноферментных тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. О суммарной активности эндогенных медиаторов воспаления судили по величине индекса воспалительной активности (ИВА), который рассчитывали по формуле ИВА = (IL-1+TNF α)/IL-4. Лейкоцитарный индекс интоксикации вычисляли по формуле Я.Я. Кальф-Калифа: ЛИИ = (4 мц. + 3 ю. + 2 п. + с.) (пл. кл. + 1) / (лимф. + мон.) \times (э. + 1), где мц. — миелоциты, ю. — юные нейтрофилы, п. — палочкоядерные нейтрофилы, с. — сегментоядерные нейтрофилы, пл. кл. — плазматические клетки, лимф. — лимфоциты, мон. — моноциты, э. — эозинофилы. Кроме того, определяли индекс иммунореактивности (ИИР) по формуле ИИР = (%Лимф+%Эоз)/%Мон, поскольку дефицит одного из видов этих клеток может отражать сдвиги в спектре цитокинов и факторах детоксикации: гипоэргический ответ отражает дефицит цитокинов лимфоцитарного происхождения и ограниченность резервов адаптации, а гиперэргический ответ свидетельствует о гиперпродукции цитокинов и подчеркивает дисбаланс медиаторов. Наконец, определяли индекс резистентности организма (ИРО), включающий лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я.Я. Кальф-Калифу: ИРО = лейкоциты в тыс/л/(возраст ЛИИ). В норме этот показатель колеблется от 50 до 100. При его уровне ниже 50 необходимо проводить длительную детоксикационную терапию, поскольку у каждого второго больного при такой величине ИРО развиваются различные осложнения, синдром полиорганной недостаточности и может наблюдаться высокая летальность [8].

Математическую обработку полученных результатов проводили методами описательной и непараметрической статистики с использованием программы Statistica 6.0. При проведении корреляционного анализа рассчитывали коэффициент Спирмена. Достоверность коэффици-

ента корреляции оценивали по таблице «Стандартные коэффициенты корреляции» [9].

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного клинико-лабораторного обследования авторами установлен ряд особенностей, характеризующих нарушения со стороны как клеточных, так и гуморальных регуляторных компонентов иммунной системы у больных с ОЖП различного генеза. При оценке абсолютных параметров цитокинов можно отметить более высокое содержание IL-1 и TNF α , а также снижение концентрации IL-4 при злокачественных процессах, как с холангитом, так и без него (табл. 1), что указывает на сдвиг цитокинового баланса в сторону воспалительного ответа. Однако только изменения концентрации недостаточно для оценки его характера и степени выраженности.

В то же время показано, что индекс воспалительной активности (ИВА) в случае злокачественных процессов существенно выше, чем при доброкачественных (табл. 2). За нормативный

показатель ИВА принято считать 0,9-1,1 усл. ед. Интересно отметить, что при неопухоловой этиологии ОЖП без холангита показатель ИВА ниже нормативного. Это может указывать на гипореактивность иммунитета, обусловленную в том числе относительным дефицитом провоспалительных цитокинов. Напротив, при злокачественных процессах иммунный ответ гиперреактивный. Подобная ситуация может быть обусловлена избытком провоспалительных цитокинов. Так, соотношение цитокинов IL-1/IL-4 у пациентов со злокачественными процессами указывает на преобладание общей воспалительной реакции над процессами дифференцировки и пролиферации лимфоцитов (табл. 3). Известно, что ИВА является объективным ранним критерием, позволяющим прогнозировать клинический тип регенерации: его значения в пределах физиологических колебаний (0,9-1,1 усл. ед.) указывают на адекватный адаптивный характер, а повышение более 1,1 усл. ед. либо снижение менее 0,9 усл. ед. свидетельствуют о высоком риске регенераторных нарушений. В связи с этим у па-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ОЖП, iu/мл

TABLE 1. CONCENTRATION OF SOME CYTOKINS IN PERIPHERAL BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH BDO, iu/ml

	Злокачественные процессы и холангит Malignant processes and cholangitis	Злокачественные процессы без холангита Malignant processes without cholangitis	Доброкачественные процессы и холангит Innocent processes and cholangitis	Доброкачественные процессы без холангита Innocent processes without cholangitis
IL-4	0,05 \pm 0,01	0,07 \pm 0,01	0,18 \pm 0,06	0,27 \pm 0,01*
IL-1	0,24 \pm 0,08	0,29 \pm 0,02	0,07 \pm 0,04	0,02 \pm 0,01*
IL-8	0,41 \pm 0,04	0,43 \pm 0,01	0,26 \pm 0,11	0,18 \pm 0,16
TNF α	0,05 \pm 0,01	0,04 \pm 0,01	0	0

Примечание. * – $p < 0,05$ к группе без холангита при злокачественном процессе.

Note. *, significant differences with group without cholangitis under malignant process, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 2. ИНДЕКС ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ

TABLE 2. INDEX OF INFLAMMATORY ACTIVITY IN DIFFERENT CONDITIONS

	Злокачественные процессы и холангит Malignant processes and cholangitis	Злокачественные процессы без холангита Malignant processes without cholangitis	Доброкачественные процессы и холангит Innocent processes and cholangitis	Доброкачественные процессы без холангита Innocent processes without cholangitis
ИВА IIA	6,23 \pm 0,98	5,19 \pm 0,44	0,90 \pm 0,64*	0,10 \pm 0,03*

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении с группой злокачественных процессов.

Note. *, significant differences with group of malignant process, $p < 0.05$.

циентов с опухолевым перерождением, как с холангитом, так и без него, можно ожидать проблем с регенерацией вследствие преобладания провоспалительной направленности иммунного ответа, что не предполагает активации соответствующих процессов. Более того, показано, что высокие значения соотношения IL-1 и IL-4 ассоциированы с прогрессированием заболевания ($r = -0,9$; $p < 0,05$).

Можно предположить, что активация синтеза провоспалительных цитокинов обусловлена тканевым распадом (аутолизом), который имеет место при злокачественных процессах. Так, например, индекс эндогенной интоксикации у пациентов с опухолями не превышает 5 (табл. 4), что не противоречит обусловленности этих показателей эндогенной интоксикацией продуктами аутолиза. К тому же у пациентов с холангитом в сочетании с онкопатологией наименее выражена резистентность (табл. 4), что является неблагоприятным признаком, указывающим на высокую вероятность присоединения инфекционных осложнений.

С другой стороны, при использовании индекса иммунореактивности показано наличие гиперпродукции цитокинов, а также дисбаланса медиаторов во всех группах. Показано [13], что

снижение ИИР может быть обусловлено уменьшением числа лимфоцитов, которое сочетается с дефицитом эозинофилов. Это свидетельствует о недостатке блокаторов воспаления, следовательно, дезинтоксикационного компонента в спектре медиаторов, и означает неблагоприятную динамику иммунных реакций. В настоящем исследовании выявлено, что у пациентов с комбинацией злокачественного процесса и холангита ЛИИ увеличен, а ИИР снижен. При отсутствии холангита у пациентов с опухолевым ростом наблюдается противоположная картина, когда ЛИИ несколько снижен, а ИИР повышен.

При проведении корреляционного анализа для пациентов с холангитом показана высокая степень ассоциированности цитокинового дисбаланса по провоспалительному типу и эндогенной интоксикации. Выявлена значимая положительная связь ЛИИ и ИВА ($r = 0,9$; $p < 0,05$ – при злокачественных и $r = 0,6$; $p > 0,05$ – при доброкачественных процессах). Кроме этого, увеличение степени цитокинового дисбаланса сопряжено со снижением ИРО ($r = -0,9$; $p < 0,05$ – при злокачественных и $r = -0,5$; $p > 0,05$ – при доброкачественных процессах), отражающего ослабление защитных сил организма.

ТАБЛИЦА 3. ОЦЕНКА БАЛАНСА В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ

TABLE 3. ESTIMATION OF BALANCE IN CYTOKINES SYSTEM UNDER DIFFERENT CONDITIONS

	Злокачественные процессы и холангит Malignant processes and cholangitis	Злокачественные процессы без холангита Malignant processes without cholangitis	Доброкачественные процессы и холангит Innocent processes and cholangitis	Доброкачественные процессы без холангита Innocent processes without cholangitis
IL-1/IL-4	5,20±1,20	4,62±0,38	0,90±0,64*	0,09±0,03*

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ТАБЛИЦА 4. ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СОСТОЯНИЯХ

TABLE 4. EXPRESSION OF ENDOGENOUS INTOXICATION UNDER DIFFERENT CONDITIONS

	Злокачественные процессы и холангит Malignant processes and cholangitis	Злокачественные процессы без холангита Malignant processes without cholangitis	Доброкачественные процессы и холангит Innocent processes and cholangitis	Доброкачественные процессы без холангита Innocent processes without cholangitis
ЛИИ LII	3,70±0,16	2,06±0,44	2,02±0,28*	2,19±0,35
ИРО IRO	2,66±0,55	10,53±2,26	14,78±4,36*	9,42±2,10

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

Полученные результаты подтверждают мнение исследователей о том, что состояние больных механической желтухой различного генеза характеризуется вторичным иммунодефицитом, который проявляется уменьшением численности и функциональным дисбалансом клеточного звена иммунитета при незначительном, как правило, снижении функции его гуморального звена. Глубина этих расстройств зависит от степени тяжести механической желтухи. Безусловно, идентичность биологических эффектов многих цитокинов создает достаточно широкие возможности для компенсации недостаточности или дефицита одних медиаторов другими. Именно это обстоятельство объясняет нередкое отсутствие корреляции между содержанием тех или иных цитокинов и клиническими особенностями течения патологического процесса. В равной степени это относится и к возможному отсутствию корреляции между уровнями этих соединений и эффективностью терапии. К тому же практически всем цитокинам свойственна быстрая биологическая активность и деградация, когда период полураспада составляет всего от нескольких до десятков минут. С другой стороны, для них характерна очень низкая концентрация в сыворотке крови, а постоянные изменения в иммунной системе под влиянием возрастающей антигенной нагрузки значительно затрудняют верификацию динамично меняющихся показателей и клиническую интерпретацию результатов. Учитывая множественность, а также синергизм и плейотропность цитокинов, участвующих в этих реакциях, определение концентрации в крови какого-то одного из них не адекватно отражает состояние цитокинового баланса. Более корректна одномоментная оценка широкого спектра медиаторов, обязательно включающего цитокины из оппозиционных подгрупп (про- и противовоспалительные). Тем не менее, учитывая современные возможности отечественной медицины и обследуемых континентов, становится особенно привлекательным находить связь между характером течения той или иной патологии и уровнем продукции цитокинов на основании определения лишь нескольких из них. Решению этой задачи может способствовать дополнительное использование показателей рутинного общего анализа крови с расчетом лейкоцитарных индексов. Клеточный компонент в индексной оценке дает возможность уточнить степень выраженности воспалительной реакции, предположить направленность функциональной активности иммунокомпетентных клеток. Например, уровень ЛИИ отражает степень эндогенной интоксикации, причем позволяя делить ее причины на обусловленные либо микробным фактором, либо аутолизом

собственных тканей. При различных вариантах патологии ЛИИ, по-видимому, отражает и различный по качественной характеристике спектр медиаторов воспаления. ИИР — индикатор степени напряженности клеточного звена иммунитета, дисбаланс в котором проявляется прежде всего измененной цитокинсинтезирующей функцией клеток. В свою очередь, ИВА позволяет сделать предположение о преобладающем типе Т-хелперов, а также прогнозировать эффективность репаративного процесса. Лечебную тактику можно скорректировать по уровню ИРО, который отражает степень нуждаемости пациентов в детоксикационной терапии. В случае комбинации злокачественного заболевания и холангита, как показали наши исследования, выраженная эндогенная интоксикация продуктами аутолиза протекает на фоне дефицита клеток и факторов, участвующих в процессах детоксикации. Эти эффекты раскрывают причину выраженного цитокинового дисбаланса с преобладанием провоспалительных факторов, которые не способны обеспечить адекватную регенерацию.

Заключение

Таким образом, предлагаемый интегральный подход позволяет объективно оценивать изменения в системе иммунитета у пациентов, в частности с ОЖП. Если причиной обтурации послужило злокачественное новообразование, ИВА существенно выше, чем при механической желтухе доброкачественного генеза. Гиперактивация иммунного ответа при опухолях может быть обусловлена значительным преобладанием провоспалительных цитокинов. Более того, в случаях с опухолевым перерождением, как с холангитом, так и без него, индексная оценка гуморальной и клеточной составляющей позволяет предположить возникновение проблем с регенерацией вследствие провоспалительной направленности иммунного ответа, что не обеспечивает активации соответствующих реакций. У пациентов с комбинацией злокачественного процесса и холангита лейкоцитарный индекс интоксикации увеличен, а индекс иммунореактивности снижен, а при отсутствии холангита наблюдается противоположная картина, когда ЛИИ несколько снижен, а ИИР повышен. При проведении корреляционного анализа для пациентов с присоединившимся воспалением в желчевыводящей системе показана высокая степень ассоциированности цитокинового дисбаланса и эндогенной интоксикации. Очевидной становится привлекательность использования комплекса цитокинового и лейкоцитарных индексов, когда каждый из них отражает определенную часть процесса, а их совокупность дает целостную картину патологии

и позволяет прогнозировать развитие заболевания. Такой подход повышает диагностическую значимость определения иммунологических показателей, в первую очередь продукции цитоки-

нов, что можно считать перспективным направлением в диагностике и оптимизации терапии при хирургическом лечении заболеваний гепатобилиарной системы.

Список литературы / References

1. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы // Цитокины и воспаление, 2007. Т. 6, № 2. С. 26-34. [Berezhnaya N.M. Cytokine network regulation in pathology: rapid progress in knowledge and inevitable questions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokine and Inflammation*, 2007, Vol. 6, no. 2, pp. 26-34. (In Russ.)]
2. Гаджиев Дж.Н., Тагиев Э.Г., Гаджиев Н.Дж. Состояние цитокинового статуса у больных с механической желтухой доброкачественного генеза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2015. № 5. С.56-58. [Gadzhiev Dzh.N., Tagiev E.G., Gadzhiev N.Dzh. The state of cytokine status in patients with mechanical jaundice of benign origin. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. = N. Pirogov Surgery Journal*, 2015, Vol. 5, pp. 56-58. (In Russ.)]
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону, 1990. 224 с. [Garkavi L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive response and resistance of organism]. Rostov-on-Don, 1990. 224 p.
4. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе и его практическом значении // Врачебное дело, 1941. № 1. С. 31-35. [Kalf-Kalif Ya.Ya. About the leukocyte index and its practical value. *Vrachebnoye delo = Medical Practice*, 1941, Vol. 1, pp. 31-35. (In Russ.)]
5. Карабанов Г.Н. Использование лейкоцитарной формулы крови для оценки тяжести интоксикации // Вестник хирургии им. И.И. Грекова, 1989. № 4. С. 146-149. [Karabanov G.N. The using of blood leukocyte to assess the severity of intoxication. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = I. Grekov Surgery Bulletin*, 1989, Vol. 4, pp. 146-149. (In Russ.)]
6. Карпунина Н.С., Бахметьев Б.А., Заикина М.В. Признаки микробной сенсibilизации у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 2015. № 1. С. 75-81. [Karpunina N.S., Bakhmetiev B.A., Zaikina M.V. Signs of microbial sensibilization in patients with various cardiovascular diseases. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2015, Vol. 1, pp. 75-81. (In Russ.)]
7. Касимов Э.М., Заргарли И.А., Намазова И.К., Меджидова С.Р. Сравнительная оценка иммунологической реактивности при сочетанной травме глаза // Офтальмология, 2011. Т. 3, № 7. С. 50-55. [Kasimov E.M., Zargali I.A., Namazova I.K., Medzhidova S.R. Comparison of immunological reactivity in associated eye trauma. *Oftalmologiya = Ophthalmology*, 2011, Vol. 3, no. 7, pp. 50-55. (In Russ.)]
8. Кобец Т.В., Кобец Ю.В., Гавриков И.В. Применение современных информационных технологий для оценки эффективности лечения на курорте // Молодой ученый, 2016. № 5. С. 219-221. [Kobets T.V., Kobets Yu.V., Gavrikov I.V. Applying modern information technologies for the assessment of resort treatment efficiency. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*, 2016, Vol. 5, pp. 219-221. (In Russ.)]
9. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 299 с. [Kucherenko V.Z. The applying of methods of statistical analysis for studying public health and healthcare]. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 299 p.
10. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Шевела Е.Я., Курганова Е.В., Стрельцова Е.И., Черных Е.Р. Цитокиноопосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление, 2002. Т. 1, № 1. С. 38-45. [Ostanin A.A., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A., Shevela E.Ya., Kurganova E.V., Streltsova E.I., Chernykh E.R. Cytokine-mediated mechanisms of systemic immune suppression in patients with surgical infections. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokine and Inflammation*, 2002, Vol. 1, no. 1, pp. 38-45. (In Russ.)]
11. Островский В. К., Мащенко А. В., Янголенко Д. В., Макаров С. В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях // Клиническая лабораторная диагностика, 2006. № 6. С. 50-53. [Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2006, Vol. 6, pp. 50-53. (In Russ.)]
12. Островский В.К., Мащенко А.В., Макаров С.В. Оценка тяжести и прогноз гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2007. № 1. С. 33-37. [Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Makarov S.V. Assessment of severity assessment and prognosis of pyodestructive abdominal diseases. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. = N. Pirogov Surgery Journal*, 2007, Vol. 1, pp. 33-37. (In Russ.)]
13. Пахрова О.А., Криштоп В.В., Курчанинова М.Г., Румянцева Т.А. Лейкоцитарные показатели крови при адаптации к острой экспериментальной гипоксии головного мозга в зависимости от уровня стрессоустойчивости // Современные проблемы науки и образования, 2016. № 6. С. 231. [Pakhrova O.A., Krishtop V.V.,

Kurchaninova M.G., Rumyantseva T.A. Changes of blood leukocyte indices under acute experimental cerebral hypoxia in rats with different levels of stress resistance. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2016, Vol. 6, p. 231. (In Russ.)]

14. Плеханов А.Н., Чикотеев С.П., Товаршинов А.И. Изменение уровней цитокинов в крови при развитии печеночной недостаточности после операций на печени // Медицинская иммунология, 2006. Т. 8, № 1. С. 61-66. [Plekhanov A.N., Chikoteev S.P., Tovarshinov A.I., Soboleva N.I. Changes of blood cytokine levels in the course of developing liver insufficiency after hepatic surgery. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2006, Vol. 8, no. 1, pp. 61-66. [In Russ.]] doi: 10.15789/1563-0625-2006-1-61-66.

15. Сарап П.В., Тутынин К.В., Булыгин Г.В., Камзалакова Н.И., Швецкий А.Г., Степаненко А.В. Метод прогнозирования и выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде. Патент на изобретение № 2190216, 2001. [Sara P.V., Tutynin K.V., Bulygin G.V., Kamzalakova N.I., Shvetsky A.G., Stepanenko A.V. Method of prediction and rejection of complications in the early postoperative period]. Patent No. 2190216, 2001.

16. Симбирцев А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление, 2002. Т. 1, № 1. С. 9-16. [Simbirtsev A.S. Cytokines as a new system, regulating body defense reactions. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokine and Inflammation*, 2002, Vol. 1, no. 1, pp. 9-16. (In Russ.)]

17. Тагиев Э.Г. Динамика интерлейкина 4 при хирургическом лечении механической желтухи доброкачественного генеза // Здоровоохранение (Минск), 2016. № 5. С. 4-8. [Tagiev E.G. Interleukin-4 dynamics in patients with benign obstructive jaundice surgical management. *Zdravookhranenie (Minsk) = Public Health (Minsk)*, 2016, Vol. 5, pp. 4-8. (In Russ.)]

18. Cortvrindt C., Speeckaert R., Moerman A., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology*, 2017, Vol. 49, no. 3, pp. 247-258.

19. Kudo M. Immuno-oncology in hepatocellular carcinoma: 2017 update. *Oncology*, 2017, Vol. 93, Suppl. 1, pp. 147-159.

20. Marra F., Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology*, 2014, Vol. 147, pp. 577-594.

21. Shao Y.Y., Lin H., Li Y.S., Lee Y.H., Chen H.M., Cheng A.L., Hsu C.H. High plasma interleukin-6 levels associated with poor prognosis of patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 2017, Vol. 47, no. 10, pp. 949-953.

22. Wasmuth H.E., Tacke F., Trautwein C. Chemokines in liver inflammation and fibrosis. *Semin. Liver Dis.*, 2010, Vol. 30, pp. 215-225.

23. Xu C., Qiao Y., Zhang D. Expression of Toll-like receptors in human hepatocellular carcinoma and its correlation with inflammasome-associated cytokines. *Chinese journal of cellular and molecular immunology. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2017, Vol. 33, no. 9, pp. 1182-1186.

24. Yao Y., Xie S., Yang C., Zhang J., Wu X., Sun H. Biomarkers in the evaluation and management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2017, Vol. 274, no. 10, pp. 3559-3566.

Авторы:

Карпунина Т.И. — д.б.н., профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Годовалов А.П. — к.м.н., доцент кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Бусырев Ю.Б. — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

Authors:

Karpunina T.I., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Microbiology and Virology, E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Godovalov A.P., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Busyrev Yu.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Faculty Surgery No. 1, E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Поступила 13.01.2018
Принята к печати 06.03.2018

Received 13.01.2018
Accepted 06.03.2018