

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА ПРИ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Плеханов А.Н., Соболева Н.И.

Бурятский государственный университет, г. Улан-Удэ

Резюме. В обзоре литературы рассматриваются современные взгляды на иммунный статус печени при печеночной недостаточности, обусловленной заболеваниями гепатобилиарной зоны. Обосновываются механизмы действия цитокинов, их влияние на течение печеночной недостаточности и на развитие послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: печень, недостаточность, иммунология, осложнения.

Plekhanov A.N., Soboleva N.I.

NEW APPROACHES TO STUDIES OF IMMUNOLOGICAL IMBALANCE IN LIVER INSUFFICIENCY

Abstract. The review article deals with modern aspects of liver immune status in hepatic insufficiency caused by hepatobiliary disorders. The mechanisms of cytokine effects are substantiated, as well as their action upon clinical course of hepatic insufficiency, and their influence upon development of potential post-surgical complications is discussed. (*Med. Immunol.*, 2007, vol. 9, N 6, pp 563-568)

Острая печеночная недостаточность является грозным осложнением различных заболеваний печени [24, 26]. Эта проблема всегда находилась в центре внимания научных и экспериментальных исследований, оставаясь острой темой для дискуссий.

Гепатоцеребральная недостаточность является одной из самых частых причин смерти больных, оперированных по поводу механической желтухи на фоне желчнокаменной болезни или опухолей панкреатодуоденальной зоны [4, 12, 25]. Впервые подробно описал гепатоцеребральную недостаточность Griffin в 1834 г. [7]. И в настоящее время летальность у этой категории больных остается высокой – 15-25%, несмотря на появление новых малоинвазивных хирургических методов лечения [27, 42].

Основным пусковым фактором в развитии печеночной недостаточности до недавнего времени считалась гипоксия печеночных клеток, обусловленная холестазом, угнетение процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, снижение уровня биоэнергетических процессов в митохондриях гепатоцитов [6, 7]. Однако сегодня все больше внимания у больных с печеночной недостаточностью уделяется изменению иммунного статуса. Так, доказано, что все больные, страдающие заболеваниями печени, отличаются высокой восприимчивостью к инфекции вследствие нарушений иммунной и неспецифической реактивности [8]. При механической желтухе на иммунную реактивность организма воздействуют токсический (холемия), инфекционный (холангит, острый холецистит), опухолевый (при новообразованиях гепатопанкреатодуоденальной зоны) факторы [1, 2, 39].

В проведенных исследованиях показано, что ведущей причиной снижения фагоцитоза при механической желтухе является холемия [11]. Это проявляется прогрессирующим снижением фагоцитарной активности лейкоцитов (примерно в 2 раза), угне-

Адрес для переписки:

670001, Республика Бурятия,
г. Улан-Удэ, Дом Правительства, 1,
Министерство здравоохранения Республики Бурятия,
Главному хирургу Плеханову А.Н.
Тел.: (3012) 55-11-61, 21-76-78.
E-mail: plehanov.a@mail.ru

тением внутриклеточного переваривания микроорганизмов, снижением бактерицидной активности сыворотки крови, не имеющие тенденции к улучшению в раннем послеоперационном периоде после дренирующих операций. К нормальным величинам фагоцитарная активность приближается только к концу 2-3 недели послеоперационного периода. Показатель завершенности фагоцитоза возрастает, но не достигает нормы. Улучшение показателей фагоцитоза происходит параллельно снижению уровня билирубина, улучшению общего состояния больных.

Некоторые авторы отмечают, что фагоцитарная активность лейкоцитов и показатель завершенности фагоцитоза у больных желчно-каменной болезнью выше, чем у больных с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны из-за наличия опухолевого фактора. Присоединение холангита, абсцесса печени, нагноение послеоперационной раны, развитие почечно-печеночной недостаточности снижает показатели фагоцитоза в еще большей степени [8].

В настоящее время доказано нарушение функции лейкоцитов при остром воспалении, включая хемотаксис [33]. Так, при гиперактивации этих клеток их протеолитические ферменты повреждают эндотелиальные клетки органов, что отмечено при сепсисе и полиорганной недостаточности [37].

Одним из потенциальных посредников, нарушающих функции лейкоцитов, является эндотоксин. Известно, что после резекции печени функция печеночной фагоцитарной системы как главного механизма нейтрализации эндотоксина снижена [55]. У пациентов, перенесших любую другую операцию на органах брюшной полости (резекция желудка, кишечника, холецистэктомия), эндотоксин в плазме не обнаруживается [57]. Значительно более выраженный «окислительный взрыв» наблюдался у больных с послеоперационными инфекционными осложнениями по сравнению с пациентами, у которых послеоперационный период протекал гладко [38, 48].

Уровень экспрессии CD11b у лейкоцитов, одного из основных рецепторов экстравазации и миграции лейкоцитов к месту воспаления, был предложен как прогностический маркер активации нейтрофилов в клинических исследованиях [47]. Установлено, что обширная операция на печени сопровождалась увеличением экспрессии лейкоцитарного CD11b. Это увеличение в первый послеоперационный день может служить прогностическим фактором развития печеночной недостаточности [53]. Другим не менее важным маркером лейкоцитарных клеток считается CD16 – рецептор для Fc-фрагмента IgG. Взаимное соединение этого рецептора стимулирует активацию так называемого «кислородного взрыва». У пациентов с послеоперационными

осложнениями имело место более высокое содержание нейтрофильных CD16 и до, и после операции [54]. Моноцитарный рецептор sCD14, являясь главным рецептором эндотоксина на лейкоцитах [58], существует в связанных мембраной, и растворимых формах. Повышенные плазменные концентрации sCD14 вместе со сниженным уровнем маркера mCD14 были зафиксированы у пациентов при сепсисе, инфекции, полиорганной недостаточности. Повышенные уровни sCD14 в сыворотке были связаны с более высоким показателем смертельных исходов [30].

При заболеваниях печени наблюдаются в основном количественные, а не качественные изменения сывороточных иммуноглобулинов [15, 18].

По данным В.И. Стручкова и соавт. [23], содержание иммуноглобулинов, особенно IgG, в сыворотке больных с механической желтухой до лечения было повышено. Так, уровень IgA составлял 1,952 г/л (при норме 1,686 г/л), IgM – 1,461 г/л (при норме 1,182 г/л), IgG – 18,138 г/л (при норме 11,126 г/л). Данное повышение показателей свидетельствовало о наличии увеличенного титра антигена и способности организма к иммунному ответу. При этом установлено, что IgA желчи синтезируется преимущественно в слизистой оболочке желчных путей, а также плазмочитами. На местном уровне IgA играет важную роль в резистентности мельчайших желчных ходов к различным повреждениям.

По данным Н.Н. Милица [17], при остром холецистите прежде всего повышается уровень IgM и позднее – уровень IgG. Степень повышения уровня иммуноглобулинов зависит от возраста больных и активности воспалительного процесса. В частности, после адекватно выполненной операции отмечено снижение уровня иммуноглобулинов, особенно IgG, что свидетельствует об уменьшении напряженности антигенного раздражения.

Было установлено, что титр комплемента до и после лечения острого холецистита существенно не изменялся. Хотя у больных с умеренно выраженным воспалительным процессом он обычно возрастал, а при деструктивных формах холецистита снижался [8].

Механическая желтуха сопровождается и изменениями местного иммунитета. В норме около половины содержащегося в организме количества IgA находится в желчи, попадая из плазмы крови, т.к. количество плазматических клеток в здоровой печени невелико. Они локализируются около добавочных желчных ходов и под эпителием последних. При механической желтухе количество плазматических клеток резко возрастает. Иммуноцитохимическими исследованиями доказано повышенное содержание в них IgA, который транспортируется в плазму и желчь с помо-

шью специфического гликопротеина. При этом соотношение концентрации иммуноглобулина в плазме и желчи изменяется незначительно [16].

Проведенные исследования показали, что у больных острым холециститом, осложненным механической желтухой, количество В-лимфоцитов уменьшалось в 2 раза по сравнению с нормальным показателем. Удельный вес активной фракции Т-лимфоцитов не изменялся. Число нулевых клеток в 2,2 раза превышало нормальные величины. Было отмечено снижение уровня IgG, и исходным оставался уровень IgA. На фоне нормального количества лейкоцитов в периферической крови наблюдалось снижение показателей неспецифической резистентности организма. Уменьшалась фагоцитарная активность, снижался фагоцитарный индекс и показатель завершенности фагоцитоза. При этом метаболическая активность лейкоцитов не изменялась [53].

Следовательно, при механической желтухе наступает выраженное снижение как системного – клеточного и гуморального – иммунитета, так и неспецифической резистентности организма – фагоцитарной способности лейкоцитов, бактерицидности сыворотки крови и других показателей [15].

Иммунные реакции, обусловленные клеточными и гуморальными факторами, при поражениях печени коррелируют в большинстве случаев с биохимическими показателями активности воспалительного процесса в гепатобилиарной зоне. Увеличение щелочной фосфатазы, повышение содержания гамма-глобулинов, снижение содержания альбумина могут служить критериями прогноза течения печеночной недостаточности [15].

Лейдерман И.Н. (1999) [14], рассматривая печеночную недостаточность как один из вариантов полиорганной недостаточности, выделяет три основные фазы ее развития:

1. *Индукционную фазу*, результатом которой является синтез целого ряда гуморальных факторов, запускающих реакции системного воспалительного ответа;

2. *Каскадную фазу*, сопровождающуюся развитием острого легочного повреждения, активацией каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, дезорганизацией свертывающей системы крови и других патологических звеньев;

3. *Фазу вторичной аутоагрессии*, предельно выраженной органной дисфункции и стабильного гиперметаболизма. В эту фазу организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции гомеостаза [14].

В настоящее время известно уже около 200 медиаторов системного воспаления [3, 14, 20, 21],

из них 50 представлены цитокинами [10, 13, 47]. Последние делятся на 4 группы:

- 1) интерлейкины;
- 2) интерферон;
- 3) гемопоэтические колониестимулирующие ростовые факторы;
- 4) факторы, тормозящие опухолевый рост (TNF, онкостатин М).

В последние годы уделяется большое внимание роли цитокинов. Последние являются низкомолекулярными белками, чья биологическая активность осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на клеточных мембранах. Эти биологически активные вещества секретируются различными клетками организма: Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, фибробластами. Они обеспечивают гомеостаз, являясь связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, неспецифической резистентностью, гемопоэзом [13, 35]. Именно цитокины являются медиаторами воспаления первого ряда, способными самостоятельно вызывать каскады последующих гуморальных иммунных реакций.

Наиболее значимыми из них являются фактор некроза опухоли (TNF) и IL-1, IL-6, IL-10. Они способны оказывать как местное, так и опосредованное воздействие на органы и ткани. Общим для группы цитокинов является вызываемое ими усиление адгезии и агрегации лейкоцитов, а также гиперкатаболический и гипердинамические эффекты воспаления [15, 22].

Основными цитокинами, отвечающими за стимуляцию системного ответа в острой фазе воспаления, являются IL-1, IL-6 и TNF. При этом IL-6 играет доминирующую роль. Первичное действие цитокинов направлено на изменение ответа на генетическом уровне. TNF и IL-1 способны к прямому транскрипционному воздействию на продукцию IL-6. В других случаях было отмечено синергичное действие IL-1 и IL-6, приводящее к развитию максимального ответа на повреждение и воспаление. Под воздействием высоких концентраций фактора некроза опухоли, IL-1 и IL-6, IFN γ у экспериментальных животных происходили существенные изменения в общем пуле свободных аминокислот плазмы. Установлена зависимость между уровнями цитокинов и рядом аминокислот – аргинина, орнитина, глутамина, фенилаланина, пролина, аланина. Отмечена связь с выраженностью катаболических реакций, нарушениями транспорта кислорода, функциональными расстройствами в жизненно важных органах [5].

Основными факторами, усугубляющими «медиаторно-цитокиновую бурю», являются гипоксия, глубокие нарушения микроциркуляции, высокие концентрации промежуточных и конечных продуктов обмена веществ, свободных цир-

кулирующих иммунных комплексов, биогенных аминов, продуктов перекисного окисления. Эти патологические изменения характерны для заболеваний печени с механической желтухой, когда снижаются многочисленные функции печени [14, 45]. Проведенные исследования показали, что TNF, IL-10 участвуют в реализации системного воспалительного ответа и развитии абдоминального сепсиса при осложненном остром холецистите. Определение в сыворотке крови концентрации данных цитокинов в качестве маркеров воспаления в комплексе с лабораторными тестами и клиническими данными позволяет в ранние сроки послеоперационного периода у больных острым холециститом прогнозировать течения заболевания (развитие сепсиса, полиорганной недостаточности), а также развитие послеоперационных осложнений [9].

В эксперименте у людей и у животных было показано, что TNF α влияет не только на регенерацию печени, но и стимулирует развитие печеночной недостаточности [43]. В исследованиях *in vitro* TNF α стимулировал апоптоз гепатоцитов, их функциональную недостаточность [43, 44]. У мышей под действием TNF α и IL-1 происходила адгезия лейкоцитов на эндотелиальных клетках синусоидов и центральных вен печени, снижение кровотока в этих сосудах, усиление фагоцитоза в клетках Купфера [34, 56].

В проведенных нами исследованиях было отмечено, что основным вкладом исследуемых цитокинов в патогенез операционной травмы печени является индукция синтеза острофазовых белков печени. Содержание в крови IL-1, IL-6 находится в прямой зависимости от интраоперационных факторов (объем резекции печени, длительность пережатия гепатодуоденальной связки при резекции печени, объем кровопотери). Количественное определение уровня IL-1, IL-6 является диагностическим показателем повреждения печени и может использоваться для оценки выраженности пострезекционной печеночной недостаточности [19].

Отдельно IL-1 даже в высоких дозах является малоактивным, но в комбинации с невысокими дозами TNF α может быть смертелен [34]. Воспалительные процессы, обусловленные цитокинами, выгодны для организма хозяина, но они сопровождаются побочным, разрушительным действием на окружающие ткани. Примером тому может служить полиорганная недостаточность, являющаяся «безудержным воспалительным ответом» [29]. Высокие уровни IL-1, IL-6 и TNF α часто обнаруживаются у пациентов с сепсисом [49].

Белки острой фазы, инициированные воспалительными цитокинами, синтезируются почти исключительно в печени, выполняя важные функции в защите хозяина и в поддержании его гомеостаза [40, 51].

Выявленные изменения количества и качества белков острой фазы после обширной операции на печени играют определенную роль в развитии инфекционных осложнений и дисфункции органа. Избыток воспалительных цитокинов стимулирует развитие печеночной недостаточности [41], а также, возможно, способствует развитию послеоперационных осложнений. Однако основные механизмы их возникновения остаются до сих пор неизвестными.

C-реактивный белок, как известно, является противовоспалительным посредником, выполняющим бактерицидную функцию. Его повышенная концентрация способствует блокировке действия IL-1, стимуляции антагонистов его рецепторов [52].

α_1 -антитрипсин — главный ингибитор нейтрофильной эластазы — защищает ткани организма от ее протеолитического действия [46]. Уровень в сыворотке α_1 -антитрипсина и гаптоглобина у пациентов после гепатэктомии были значительно ниже, чем у пациентов с выполненной резекцией кишечника. При этом у них отмечались более высокий уровень IL-6 в сыворотке.

Поскольку белки острой фазы синтезируются, главным образом, гепатоцитами [32], то уменьшение массы печени после гепатэктомии может объяснить их низкий уровень. А так как белки острой фазы защищают организм от воспалительных реакций [52], снижение их синтеза ведет к увеличению числа послеоперационных осложнений.

TNF и IL-1 являются синергистами в развитии воспаления и связаны с повышением температуры тела, с изменениями гемодинамики и метаболизма. Их уровни значимо коррелируют с активностью воспалительного процесса у мышей [28]. Доказано, что хирургическое вмешательство активизирует TNF и IL-1, которые инициируют лимфоциты и другие клетки к синтезу IL-6 [36, 50]. Эндотоксин — мощный активатор моноцитов. Поэтому он играет важную роль в повышенном производстве воспалительных цитокинов и может обуславливать развитие послеоперационных осложнений [31, 41].

Таким образом, на основании анализа литературных данных можно сделать вывод, что нарушения в иммунной системе играют существенную роль в патогенезе, клинических проявлениях и развитии послеоперационных осложнений при печеночной недостаточности на фоне холестаза. 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 в развитии печеночной недостаточности при заболеваниях желчевыводящих путей, осложненных холестазом.

Список литературы

1. Бебуришвили А.Г., Быков А.Б., Бурчуладзе Н.Ш. Эволюция подходов к хирургическому лечению осложненного холецистита // Хирургия. — 2005. — № 1. — С. 43-47.
2. Бородач В.А., Бородач А.В. Острый холецистит в сочетании с хроническим гепатитом и циррозом печени // Вестник хирургии. — 2005. — Т. 164, № 5. — С. 90-93.
3. Василенко А.М., Захарова Л.А. Цитокины в сочетанной регуляции боли и иммунитета // Успехи современ. биологии. — 2000. — Т. 120, № 2. — С. 174-189.
4. Васильев В.Е., Каралкин А.В., Перунов А.Б. Роль гепатобилисцинтиграфии в определении тактики лечения острого холецистита // Анналы хирургии. — 2003. — № 3. — С. 36-40.
5. Волков Д.Е., Сафина Н.А., Терщенко В.Ю. Системная эндотоксинемия и напряженность антиэндотоксинового гуморального иммунитета при использовании энтеросорбции в комплексном лечении острого холецистита и механической желтухи // Казан. мед. журн. — 2002. — Т. 83, № 6. — С. 411-413.
6. Гальперин Э.И., Семендяев М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени. — М.: Медицина, 1978. — 327 с.
7. Гринберг А.А. Неотложная абдоминальная хирургия. — М.: Триада-Х, 2000. — С. 146-181.
8. Ефимова Н.В., Сорокина М.И. Иммунология в хирургии (обзор литературы) // Хирургия. — 1986. — № 6. — С. 124-136.
9. Жидовинов А.А., Мустафин Д.Г., Алешин Д.А. Значение цитокинового статуса в диагностике осложнений острого холецистита и эффективности лечебных мероприятий // Аллергология и иммунология. — 2006. — Т. 7, № 1. — С. 101.
10. Жидовинов А.А., Журнаджянц В.А., Жидовинов Г.И. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 3. — С. 27-33.
11. Затевахин И.И., Крылов Л.Б., Иванов А.С. Лимфосорбция в лечении механической желтухи, осложненной острой печеночной недостаточностью // Хирургия. — 1984. — № 2. — С. 35-40.
12. Карпов О.Э. Хирургическое лечение желчно-каменной болезни у больного пожилого возраста // Клинич. геронтология. — 2005. — № 4. — С. 66-71.
13. Кузник Б.И. Иммуногенез, гемостаз, неспецифическая резистентность организма. — М.: Медицина, 1989. — 221 с.
14. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности. Метаболические основы // Вест. интенсив. терапии. — 1999. — № 2. — С. 34.
15. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. Гуморальный и клеточный иммунитет при холестатических поражениях печени // Вопросы иммунологии при заболеваниях органов пищеварения: Сб. науч. тр. — М., 1983. — С. 28-32.
16. Малков И.С., Шаймарданов Р.Ш., Бикмухаметов А.Ф. Эволюция тактики лечения больных с осложненными формами ЖКБ // Казан. мед. журн. — 2005. — Т. 86, № 2. — С. 113-117.
17. Милица Н.Н. Системный анализ функциональных проявлений защитных специфических и неспецифических реакций организма. — М, 1980. — С. 70-72.
18. Пирузян Г.М., Саруханян О.В., Григорян Э.Г. Изменения показателей клеточного иммунитета у больных хроническим калькулезным холециститом после оперативного лечения // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — С. 49-52.
19. Плеханов А.Н., Чикотеев С.П., Товаришин А.И. Изменение уровней цитокинов в крови при развитии печеночной недостаточности после операций на печени // Мед. иммунология. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 61-66.
20. Петрова О.В., Кчибеков Э.А., Оганесян А.А. Динамика ферритина в эволюции острого obstructивного холецистита // Совр. пробл. науки и образования. — 2006. — № 4. — С. 47-48.
21. Ревтович М.Ю., Леонович С.И., Борткевич Л.Г. Прогностическая значимость ИЛ-1 у больных острым панкреатитом // Мед. иммунология. — 2003. — № 5. — С. 440-441.
22. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. — 2004. — Т. 25, № 4. — С. 247-251.
23. Стручков В.И., Прозоровский К.Н., Недвецкая Л.М. Иммунология в профилактике и лечении гнойных хирургических заболеваний. — М., 1978. — 121 с.
24. Чикотеев С.П., Корнилов Н.Г., Плеханов А.Н. Интраоперационные критерии прогноза острой печеночной недостаточности при резекциях печени // Бюлл. СО РАМН. — 2001. — № 2. — С. 29-33.
25. Чикотеев С.П., Плеханов А.Н. Печеночная недостаточность. — 2002. — Иркутск, 261 с.
26. Шиманко И.И., Мусселиус С.Г. Острая печеночно-почечная недостаточность. — М.: Медицина, 1993. — 287 с.
27. Ульянов Ю.Н., Багненко С.Ф., Сухарев В.Ф. Малоинвазивные технологии в лечении ЖКБ у пациентов с высоким операционным риском // Вестн. хирургии им. Грекова. — 2002. — Т. 161, № 5. — С. 21.
28. Aiyu Y. Human endothelial senescence induced by IL-1 in vitro // Progr. Nat. Sci. — 2004. — Vol. 141. — P. 218-222.
29. Bendzen K. Clinical significance of cytokines: Natural and therapeutic regulation // Semin Clin. Immunol. — 1991. — Vol. 3. — P. 5-13.
30. Burgmann H., Winkler S., Locker G.J. Increased serum concentration of soluble CD14

- is a prognostic marker in Gram-positive sepsis // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1996. – Vol. 80. – P. 307-310.
31. Cabie A., Fitting C., Farkas J.C. Influence of surgery on in vitro cytokine production by human monocytes // Cytokine. – 1992. – Vol. 4. – P. 576-580.
32. Castell J.V., Gomez-Lechon M.J., David M. Acute phase response of human hepatocytes: Regulation of acute phase protein synthesis by IL-6 // Hepatology. – 1990. – Vol. 12. – P. 1179-1186.
33. Davies M., Sheppard K., Fletcher J. The effects of surgery on the activity of neutrophil granule proteins // Br. J. Haematol. – 1983. – Vol. 53. – P. 5-13.
34. Deitch E.A. Multiple organ failure, pathophysiology and potential future therapy // Ann. Surg. – 1992. – Vol. 216. – P. 117-134.
35. Dinarello C. Proinflammatory cytokines // Chest. – 2000. – Vol. 118. – P. 503-508.
36. Evans G.F., Snyder Y.M., Butler L.D. Differential expression of interleukin-1 and tumor necrosis factor in murine septic shock models // Circ. Shock. – 1989. – Vol. 29. – P. 270-290.
37. Goode H.F., Webster N.R. Free radicals and antioxidants in sepsis // Crit. Care Med. – 1993. – Vol. 21. – P. 1770-1776.
38. Inoue T., Obata M., Mishima Y. Polymorphonuclear leukocyte function and serum opsonic capacity in surgical patients // Surg. Today. – 1992. – Vol. 22. – P. 233-234.
39. Jacob A.I., Goldberg P.K., Bloom N. Endotoxin and bacteria in portal blood // Gastroenterology. – 1977. – Vol. 72. – P. 1268-1270.
40. Kaiho T., Miyazaki M., Ito H. Reduced hepatic function reserve in cirrhosis and obstructive jaundice with special reference to histological morphometric analysis and galactose elimination capacity // Eur. Sur. Res. – 1996. – Vol. 28. – P. 333-340.
41. Kindt G.C., Moore S.A., She Z.W. Endotoxin priming of monocytes augments Fc gamma receptor cross-linking induced TNF-alpha and IL-1beta release // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 265. – P. 178-185.
42. Lau J.Y.W. Cholecystectomy or gallbladder in situ after endoscopic sphincterotomy and bile duct stone removal in chinese patients // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, N 1. – P. 96-103.
43. Leist M., Gantner F., Jilg S. Activation of the 55 kDa TNF receptor is necessary and sufficient for TNF-induced liver failure, hepatocyte apoptosis, and nitrite release // J. Immunol. – 1995. – Vol. 154. – P. 1307-1316.
44. Mathison J.C., Virca G.D., Wolfson E. Adaptation to bacterial lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in rabbit macrophages // J. Clin. Invest. – 1990. – Vol. 85. – P. 1108-1118.
45. Mayoral J.L., Schweich C.J., Dunn D.L. Decreased tumor necrosis factor production during the initial stages of infection correlates with survival during murine Gram-negative sepsis // Arch. Surg. – 1990. – Vol. 125. – P. 24-28.
46. Moshage H. Cytokines and the hepatic acute phase response // J. Pathol. – 1997. – Vol. 181. – P. 257-266.
47. Ruitter D.J., Meulen J., Brouwer A. Uptake by liver cells of endotoxin following its intravenous injection // Lab. Invest. – 1981. – Vol. 45. – P. 38-45.
48. Saito T., Shigemitsu Y., Katsuta T. Impaired neutrophil bactericidal activity correlates with the infection occurring after surgery for esophageal cancer // J. Surg. Oncol. – 1992. – Vol. 51. – P. 159-163.
49. Sakamoto K., Arakawa H., Mita S. Elevation of circulating interleukin 6 after surgery: Factors influencing the serum level // Cytokine. – 1994. – Vol. 6. – P. 181-186.
50. Shalaby M.R., Waage A., Aarden L. Endotoxin, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 induce interleukin-6 production in vivo // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1989. – Vol. 53. – P. 488-498.
51. Takayama T.K., Miller C., Szabo G. Elevated tumor necrosis factor production concomitant to elevated prostaglandin E2 production by trauma patients' monocyte // Arch. Surg. – 1990. – Vol. 125. – P. 29-35.
52. Tilg H., Vannier E., Vachino G. Antiinflammatory properties of hepatic acute phase proteins: Preferential induction of interleukin 1 (IL-1) receptor antagonist over IL-1beta synthesis by human peripheral blood mononuclear cells // J. Exp. Med. – 1993. – Vol. 178. – P. 1629-1636.
53. Wakefield C.H., Carey P.D., Foulds S. Polymorphonuclear leukocyte activation: an early marker of the postsurgical sepsis response // Arch. Surg. – 1993. – Vol. 128. – P. 390-395.
54. Wakefield C.H., Carey P.D., Foulds S. Surgery and the release of a neutrophil Fc gamma receptor // Am. J. Surg. – 1995. – Vol. 170. – P. 277-284.
55. Wilder Baker J., Deitch E.A., Berg R.D. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut // J. Trauma. – 1988. – Vol. 28. – P. 896-905.
56. Wisse E., Knook D.L., Decker K. The Netherlands, The Kupffer Cell Foundation, 1989. – P. 148-151.
57. Wortel C.H., van Deventer S.J.H., Aarden L.A. Interleukin-6 mediates host defense responses by abdominal surgery // Surgery. – 1993. – Vol. 114. – P. 564-570.
58. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // Science. – 1990. – Vol. 249. – P. 1431-1433.

поступила в редакцию 07.05.2007
отправлена на доработку 13.06.2007
принята к печати 16.06.2007