

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМОЙ



О.В. Смирнова¹, Б.Г. Губанов¹, Э.В. Каспаров¹, М.А. Даренская²,
Л.И. Колесникова², С.Н. Колесников²

¹ НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр
Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия

² ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия

Резюме. В современном мире механическая желтуха (МЖ), обусловленная развитием злокачественного заболевания — холангиокарциномы, представляет значимую медицинскую и социальную проблему в экономически развитых и развивающихся странах. Целью настоящего исследования было изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных механической желтухой, вызванной холангиокарциномой, до и после ее хирургической коррекции. В исследование были включены 56 больных в возрасте 45–73 лет с механической желтухой, обусловленной холангиокарциномой (T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий), и 90 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста. Показатели клеточного иммунитета изучали с помощью проточного цитометра FC500 (Beckman Coulter, США). Параметры гуморального иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов А, М, G, E методом иммуноферментного анализа с использованием наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия). Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США). По результатам нашего исследования, у больных механической желтухой, обусловленной холангиокарциномой, выявлялась активация гуморального иммунитета, что подтверждалось увеличением содержания IgA, IgG, IgE в сыворотке крови, и существенная депрессия некоторых звеньев клеточного иммунитета, ведущая к нестабильности функционирования иммунной системы в целом. Дисбаланс клеточного звена иммунитета проявлялся уменьшением количества Т-хелперов и увеличением цитотоксических Т-лимфоцитов, снижением индекса соотношения CD4⁺/CD8⁺. Увеличенное количество цитотоксических Т-лимфоцитов указывает на снижение Т-клеточного иммунитета и о преобладании на клеточном уровне цитотоксических эффектов. Снижение количества рап-маркеров Т-лимфоцитов указывает на общее снижение активности Т-клеточного звена в результате изменения функции Т-клеток и ведет к нарушению антиген-презентирующей функции клеток

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г,
НИИ медицинских проблем Севера — обособленное
подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр
Сибирского отделения РАН.
Тел.: 8 913 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Contacts:

Olga V. Smirnova
660022, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Partizana Zheleznyaka str., 3g, Scientific Research Institute
of Medical Problems of the North, Federal Research Center
Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian
Academy of Sciences.
Phone: +7 913 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Для цитирования:

Смирнова О.В., Губанов Б.Г., Каспаров Э.В., Даренская М.А.,
Колесникова Л.И., Колесников С.Н. Характеристика параметров
клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных
механической желтухой, обусловленной холангиокарциномой //
Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 323–330. doi: 10.15789/2220-
7619-CPO-1716

Citation:

Smirnova O.V., Gubanov B.G., Kasparov E.V., Darenskaya M.A.,
Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Characteristics of cellular and humoral
immunity parameters in patients with mechanical jaundice, caused
by cholangiocarcinoma // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 323–330. doi: 10.15789/2220-
7619-CPO-1716

иммунной системы. Развитие Т-клеточного иммунодефицита из-за апоптоза Т-лимфоцитов доказывает повышение экспрессии иммуномаркеров CD38⁺, CD95⁺. Увеличение сывороточного содержания некоторых иммуноглобулинов указывает на развитие дисбаланса гуморального звена иммунитета, а увеличение ЦИК свидетельствует о выраженной интоксикации организма за счет гипербилирубинемии из-за механической желтухи и распада опухолевых клеток. Хирургическое лечение механической желтухи способствовало нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, способствуя тем самым достижению иммунокорригирующего эффекта.

Ключевые слова: клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, механическая желтуха, холангиокарцинома, адаптивный иммунитет, лимфоциты, иммуноглобулины, механическая желтуха злокачественного генеза.

CHARACTERISTICS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE, CAUSED BY CHOLANGIOCARCINOMA

Smirnova O.V.^a, Gubanov B.G.^a, Kasparov E.V.^a, Darenskaya M.A.^b, Kolesnikova L.I.^b, Kolesnikov S.I.^b

^a Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

^b Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Abstract. In the modern world, obstructive jaundice caused by developing a malignant disease — cholangiocarcinoma, poses a significant medical and social problem in economically developed and in developing countries. The aim of this study was to examine parameters of cellular and humoral immunity in patients with obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma before and after surgical intervention. There were enrolled 56 patients with obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma (stages T₂₋₃N₀₋₁M₀) and 90 age-matched apparently healthy volunteers. Cellular immunity parameters were studied by using an FC500 flow cytometer (Beckman Coulter, USA). The parameters of humoral immunity were assessed by measuring level of serum immunoglobulins A, M, G, E by using enzyme-linked immunosorbent assay kits manufactured by Vector-Best (Russia). The results were statistically analyzed using the Statistica v. 12.0 software (StatSoft Inc., USA). According to the study results, in patients with obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma, there was revealed activation of humoral immunity due to increased serum level of IgA, IgG, IgE with a profoundly depressed some arms of cellular immunity contributing to the imbalanced work of the entire immune system. The imbalance in the cellular arm of immune system was manifested by decreased count of T helper and increased cytotoxic T cell subsets as well as decline in the CD4⁺/CD8⁺ T cell ratio. An increased count of cytotoxic T lymphocytes points at lowered T cell immunity and existence of a cytotoxic effect at the cellular level. A decrease in the count of pan-marker-positive T lymphocytes indicates about generally reduced activity of the T cell arm due to altered T cell function and, as a result, affected antigen-presenting function in immune cells. The development of T cell immunodeficiency due to T-cell apoptosis confirms upregulated expression of immunomarkers CD38⁺, CD95⁺. An increased serum level for some immunoglobulins suggests developing imbalance in the humoral immunity, whereas rise in the circulating immune complexes indicates about pronounced body intoxication caused by obstructive jaundice due to hyperbilirubinemia and disintegration of tumor cells. Application of surgical correction of obstructive jaundice contributed to normalizing parameters of cellular and humoral immunity, resulting in immunocorrective effect.

Key words: cellular immunity, humoral immunity, obstructive jaundice, cholangiocarcinoma, adaptive immunity, lymphocytes, immunoglobulins, obstructive jaundice of malignant genesis.

Введение

В современном мире механическая желтуха (МЖ), обусловленная развитием злокачественного заболевания — холангиокарциномы, — занимает одно из мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности в развивающихся странах и представляет значимую медицинскую и социальную проблему в экономически развитых странах [1, 3, 23, 31]. В настоящее время хирургическая коррекция МЖ с последующей лучевой и химиотерапией считаются самыми эффективными способами лечения данного заболевания [2, 4, 5, 6].

Однако подобное терапевтическое воздействие является для пациента иммуносупрессивным, оказывает ингибирующее воздействие на костномозговое кроветворение, приводит к развитию инфекционных осложнений и дисбиотических изменений микрофлоры кишечника. Таким образом, данные пациенты нуждаются в проведении иммунокорригирующей терапии [18, 19, 29, 30].

При МЖ злокачественного генеза препятствие для оттока желчи сформировано злокачественной опухолью [7, 8, 10, 26, 27]. Гипербилирубинемия, интоксикация, воспаление, иммунокомплексные процессы, блокада макро-

фагальной системы способствуют повреждению органов-мишеней [17, 24, 25, 28]. При этом значительная роль в течение патологического процесса принадлежит клеточным и гуморальным факторам иммунной системы [20, 21, 22].

Цель настоящего исследования — изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных МЖ, вызванной холангиокарциномой, до и после ее хирургической коррекции.

Материалы и методы

В исследование были включены 56 больных с МЖ, обусловленной холангиокарциномой (T₂₋₃N₀₋₁M₀ стадий (II–III клинические стадии)). Возраст обследованных больных был от 45 до 73 лет, средний возраст составил 57,3±5,03 лет. Все больные МЖ получали комплексное лечение, включающее хирургическую коррекцию МЖ в виде декомпрессии желчных протоков с дальнейшим назначением стандартной полихимиотерапии, операции и/или химиолучевой терапии или сочетанной лучевой терапии. Контрольную группу составили 90 практически здоровых добровольцев аналогичного возраста.

Материалом для исследования служила венозная кровь, которая забиралась у пациентов утром натощак из локтевой вены в вакутейнеры с гепарином при поступлении на стационарное лечение до операции и спустя 7 суток после проведенного лечения.

Показатели клеточного иммунитета изучали с помощью проточного цитометра FC500 (Beckman Coulter, США).

Параметры гуморального иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов А, М, G, Е методом иммуноферментного анализа с использованием наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программы Statistica v.12.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки различий в группах использовались непараметрические критерии Краскела–Уоллиса (для трех и более групп сравнения) и Манна–Уитни (для попарного сравнения). Сравнение групп по качественному бинарному признаку проводилось с помощью двустороннего точного критерия Фишера. Данные представлены в виде Медианы (Q₂₅–Q₇₅).

Для выполнения поставленных задач были сформированы следующие группы пациентов: I группа — 90 (100%) практически здоровых добровольцев; II группа — 56 (100%) больных МЖ до ее хирургической коррекции и III группа — 54 (96,4%) больных МЖ после ее хирургической коррекции.

Результаты

При анализе показателей клеточного звена иммунитета было выявлено (табл.), что среднее количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови у всех больных с МЖ было снижено относительно контрольной группы. До проведения хирургической коррекции МЖ у пациентов снижалось общее содержание рап-маркеров Т-лимфоцитов (CD3⁺CD45⁺), Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) по сравнению с контрольной группой. При этом у пациентов с МЖ после хирургической коррекции экспрессия данных иммунологических маркеров повышалась до уровня нормальных значений.

Изучение экспрессии CD8⁺ на Т-лимфоцитах (CD3⁺CD8⁺) обнаружило первичное повышение данного иммуномаркера у всех больных МЖ до операции по сравнению со значениями контрольной группы и больных после хирургического вмешательства. В группе больных МЖ после операции выявлялось значительное уменьшение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов (нормализация показателей этих клеток свидетельствует об уменьшении иммунодепрессии).

Важную роль при вторичных иммунодефицитных состояниях играет соотношение Т-хелперов к цитотоксическим лимфоцитам (CD4⁺/CD8⁺). У больных МЖ до операции обнаруживается снижение экспрессии CD4⁺ и повышение экспрессии CD8⁺, что свидетельствует о снижении данного соотношения. Проведение хирургической коррекции МЖ у больных холангиокарциномой способствует нормализации данного показателя.

Кроме того, у всех пациентов с МЖ до операции обнаруживалось достоверное увеличение экспрессии натуральных киллеров с фенотипом CD16⁺CD45⁺, после хирургической коррекции данный показатель снижался.

У больных МЖ до операции выявлялась низкая экспрессия CD20⁺CD45⁺-клеток, участвующих в развитии гуморального иммунитета. Данное состояние вероятно обусловлено выраженным иммунодепрессивным влиянием не только опухоли, но и собственно механической желтухой. Хирургическая коррекция МЖ повысила содержание клеток с данным маркером.

При оценке активационных маркеров иммунитета было выявлено, увеличение экспрессии иммуномаркера CD23⁺ у больных МЖ до операции. CD23⁺ является специфическим рецептором для иммуноглобулина Е, под действием IL-4 он начинает активно экспрессироваться В-клетками и моноцитами. У пациентов МЖ после операции содержание CD23⁺-клеток снижается.

Таблица. Состояние клеточных и гуморальных показателей иммунитета у больных механической желтухой, обусловленной холангиокарциномой (Ме [C₂₅–C₇₅])Table. Immune cellular and humoral parameters in patients with obstructive jaundice caused by cholangiocarcinoma (Ме [C₂₅–C₇₅])

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group n = 90	Больные МЖ до операции OJ patients before surgery n = 56	Больные МЖ после операции OJ patients after surgery n = 54	P, критерий Краскела–Уоллиса P, Kruskal–Wallis criterion
Клеточное звено иммунитета Cellular immunity				
Лейкоциты, × 10 ⁹ Leukocytes, × 10 ⁹	5,7 [4,82–7,47]	3,5 [3,3–3,8]*	5,3 [5,1–5,5]**	p < 0,05
Лимфоциты, % Lymphocytes, × 10 ⁹	35,8 [31,9–44,9]	22,2 [20,8–27,6]*	26,7 [26,0–37,2]**	p < 0,05
Лимфоциты, × 10 ⁹ Lymphocytes, × 10 ⁹	2,17 [1,49–3,35]	1,7 [1,5–1,9]*	1,9 [1,7–2,1]	p < 0,05
CD3 ⁺ CD45 ⁺ , %	66 [60,0–75,0]	34,1 [32,4–42,0]*	62,7 [50,2–614,4]**	p < 0,05
CD3 ⁺ CD45 ⁺ , × 10 ⁹	1,43 [0,93–2,42]	0,86 [0,7–0,92]*	1,33 [1–2,1]**	p < 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	45,0 [34,01–48,87]	18,2 [16,7–23,9]*	37,8 [29,9–39,3]**	p < 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹	0,97 [0,52–1,61]	0,73 [0,7–0,94]*	0,89 [0,7–1,01]	p < 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,0 [20,0–33,81]	36,2 [34,2–44,6]*	21,8 [17,2–29,2]**	p < 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹	0,58 [0,31–1,1]	0,76 [0,6–0,82]*	0,54 [0,42–0,64]	p < 0,05
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5 [1,43–1,52]	0,5 [0,48–0,54]*	1,3 [0,9–1,4]**	p < 0,05
CD16 ⁺ CD45 ⁺ , %	18,0 [13,89–21,3]	20,6 [19,1–25,7]*	19,6 [18,1–26,4]	p < 0,05
CD16 ⁺ CD45 ⁺ , × 10 ⁹	0,33 [0,16–0,47]	0,54 [0,46–0,62]*	0,44 [0,4–0,6]	p < 0,05
CD20 ⁺ CD45 ⁺ , %	14 [8,2–15,89]	10,1 [9,9–12,1]*	13,1 [9,9–15,0]	p < 0,05
CD20 ⁺ CD45 ⁺ , × 10 ⁹	0,29 [0,13–0,462]	0,1 [0,07–0,23]*	0,23 [0,1–0,4]	p < 0,05
Активационное звено иммунитета Immune-related activation status				
CD23 ⁺ , %	20,2 [18,1–24,3]	26,01 [24,5–32,7]*	23,1 [20,4–29,3]	p < 0,05
CD38 ⁺ , %	33,1 [30,2–35,7]	36,2 [29,2–39,3]*	34,3 [30,2–36,3]	p < 0,05
CD95 ⁺ , %	21,2 [19,3–25,3]	43,8 [29,4–47,3]*	26,4 [23,2–29,1]**	p < 0,05
Гуморальное звено иммунитета Humoral immunity				
IgA, г/л g/l	2,0 [0,9–2,50]	16,6 [13,4–20,3]*	13,8 [11,8–16,1]*	p < 0,05
IgM, г/л g/l	1,72 [0,65–2,8]	1,3 [0,9–1,5]	1,1 [0,9–1,5]	p > 0,05

Показатели Parameters	Контрольная группа Control group n = 90	Больные МЖ до операции OJ patients before surgery n = 56	Больные МЖ после операции OJ patients after surgery n = 54	P, критерий Краскела–Уоллиса P, Kruskal–Wallis criterion
Гуморальное звено иммунитета Humoral immunity				
IgG, г/л g/l	11,8 [7,2–16,4]	18,9 [14,3–21,3]*	11,6 [9,3–14,2]	p < 0,05
IgE, МЕ/мл IU/ml	80 [40–100]	123 [89–153]*	81 [77–121]**	p < 0,05
ЦИК, у.е. CIC, r.u.	41 [32–50]	187,2 [97–193]*	135,8 [121,2–143,4]*	p < 0,05

Примечание. * — достоверность различий с показателями контрольной группы, p < 0,05; ** — достоверность различий с группой больных МЖ до операции, p < 0,05.

Note. * — significant difference with parameters from control group, p < 0.05; ** — significant difference with the MJ patient group before surgery, p < 0.05.

У больных МЖ до операции выявляется наибольшее содержание иммуномаркера CD38⁺, который выявляется на незрелых Т- и В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах и плазматических клетках, а у больных после операции показатель приближается к нормальным значениям. Увеличение экспрессии CD38⁺ до хирургического лечения больных МЖ вероятно обусловлена высокой пролиферативной активностью Т- и В-лимфоцитов на фоне онкологического процесса и развития механической желтухи, в то время как снижение интоксикации и улучшение возможности реализации иммунного противоопухолевого ответа у больных МЖ после операции способствуют снижению экспрессии данного маркера. Кроме того, активация CD38⁺ может быть обусловлена повышенной экспрессией CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺.

У больных МЖ до операции выявлялось увеличение экспрессии CD95⁺-клеток, в то время как у больных после операции отмечалось снижение клеток с маркером апоптоза. Увеличение экспрессии соответствующего маркера апоптоза является специфическим признаком злокачественного заболевания, и приводит к уменьшению лимфоцитарного пула и развитию вторичного иммунодефицитного состояния.

При оценке гуморального звена иммунитета было обнаружено высокое содержание IgG, IgA у больных МЖ злокачественного генеза до операции, что может быть обусловлено наличием хронического воспаления и иммунодепрессии на фоне онкологического заболевания. У пациентов с МЖ после операции выявлялось снижение содержания обоих иммуноглобулинов. Содержание IgM в сыворотке крови у всех больных МЖ до и после операции было в пределах нормы. У больных МЖ до операции выявлялось увеличение содержания IgE, что расценивалось как неблагоприятный прогностический признак, после операции содержание IgE сни-

жалось до нормы. Таким образом, гуморальное звено иммунитета у пациентов МЖ до операции характеризовалось гипергаммаглобулинемией по классам А, G и E, после операции отмечалась коррекция всех увеличенных иммуноглобулинов.

Кроме того, у пациентов с МЖ, обусловленной холангиокарциномой, определялись циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). Известно наличие крупных и мелких ЦИК. ЦИК крупных размеров появляются при избыточном количестве антител, способны связывать комплемент, не растворимы, легко и быстро фагоцитируются. ЦИК мелких размеров образуются при избыточном количестве антигенов, растворимы и обладают наибольшим патологическим потенциалом, разрушая органы-мишени. У больных МЖ до операции выявлялось увеличение ЦИК крупных и мелких размеров, а после операции отмечалось их снижение.

Обсуждение

По результатам нашего исследования, у больных МЖ, обусловленной холангиокарциномой, выявлялась активация гуморального иммунитета за счет увеличения содержания IgA, IgG, IgE в сыворотке со значительной депрессией некоторых звеньев клеточного иммунитета, что способствовало дисбалансированной работе всей иммунной системы. Дисбаланс системы клеточного звена иммунитета проявлялся уменьшением количества Т-хелперов и увеличением цитотоксических Т-лимфоцитов, снижением индекса соотношения CD4⁺/CD8⁺. Увеличенное количество цитотоксических Т-лимфоцитов указывает на снижение Т-клеточного иммунитета и существования на клеточном уровне цитотоксического действия. Снижение количества ран-маркеров Т-лимфоцитов указывает на общую сниженную активность Т-клеточного звена

в результате изменения функции Т-клеток, ведущую к нарушению антиген-презентирующей функции клеток иммунной системы. Развитие Т-клеточного иммунодефицита из-за апоптоза Т-лимфоцитов доказывает повышение экспрессии иммуномаркеров CD38⁺, CD95⁺. Увеличение сывороточного содержания некоторых иммуноглобулинов указывает на развитие дисбаланса гуморального звена иммунитета, а увеличение ЦИК свидетельствует о выраженной из-за МЖ интоксикации организма за счет гипербилирубинемии и распада опухолевых клеток. Увеличение содержания крупных и мелких ЦИК у больных МЖ до операции указывает на наличие у них иммунодефицитного состояния и на активацию лимфоцитов в результате наличия активных патологических процессов, а также является маркером ухудшения клинического течения заболевания. Изменения в кле-

точном и гуморальном звеньях иммунитета при злокачественных опухолях [12, 14, 15] сопровождаются изменениями метаболического статуса лимфоцитов [11, 13] и нарушениями в системе ПОЛ-АОЗ [16].

Использование хирургической коррекции МЖ способствовало нормализации показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Таким образом, хирургическая терапия МЖ, обусловленной холангиокарциномой, является эффективным способом коррекции иммунного статуса, находящегося в состоянии дисбаланса из-за основного заболевания и развившегося осложнения. Для нормализации показателей адаптивного клеточного и гуморального иммунитета и сохранения возможности использования в дальнейшем дозовой нагрузки при химиотерапии требуется назначение иммунокорректирующего лечения.

Список литературы/References

1. Винник Ю.С., Пахомова Р.А., Кочетова Л.В., Воронова Е.А., Козлов В.В., Кириченко А.А. Прединдикторы печеночной недостаточности при механической желтухе // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 3. С. 37–41. [Vinnik Yu.S., Pakhomova R.A., Kochetova L.V., Voronova E.A., Kozlov V.V., Kirichenko A.A. Predictors of liver failure in obstructive jaundice. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2018, no. 3, pp. 37–41. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia2018337-41
2. Гальперин Э.И., Ахаладзе Г.Г., Ветшев П.С., Дюжева Т.Г. Дифференциальный подход к применению минимально инвазивных методов лечения опухолевой механической желтухи // Анналы хирургической гепатологии. 2019. Т. 24, № 8. С. 10–24. [Galperin E.I., Akhaladze G.G., Vetshev P.S., Dyuzheva T.G. Differential approach to the use of minimally invasive methods of treating neoplastic obstructive jaundice. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*, 2019, vol. 24, no. 8, pp. 10–24. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.2019210-24
3. Земсков А.М., Земскова В.М., Земсков М.А., Воронцова З.А., Золоедов В.И. Инновационно-аналитические технологии по итогам традиционного иммунологического мониторинга больных // Вестник новых медицинских технологий. 2019. Т. 26, № 2. С. 40–43. [Zemskov A.M., Zemskova V.M., Zemskov M.A., Vorontsova Z.A., Zolodov V.I. Innovative and analytical technologies based on the results traditional immunological monitoring of patients. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of New Medical Technologies*, 2019, vol. 26, no. 2, pp. 40–43. (In Russ.)] doi: 10.24411/1609-2163-2019-16349
4. Ившин В.Г., Малафеев И.В., Якунин А.Ю., Дьяков М.А., Абдулоев С.М. Чрескожные желчеотводящие вмешательства у больных с механической желтухой в условиях дневного стационара // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 1. С. 5–13. [Ivshin V.G., Malafeev I.V., Yakunin A.Yu., Dyakov M.A., Abduloev S.M. Percutaneous bile diverting interventions in patients with obstructive jaundice in a day hospital. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii = Journal of New Medical Technologies*, 2018, vol. 25, no. 1, pp. 5–13. (In Russ.)] doi: 10.24411/1609-2163-2018-15965
5. Козлов А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Попов В.В., Осмаев А.Э. Стентирование желчных протоков: осложнения при транс- и супрапапиллярном методах чрескожного чреспеченочного эндопротезирования у больных со злокачественной механической желтухой // Диагностическая и интервенционная радиология. 2012. Т. 6, № S2.1. С. 70–71. [Kozlov A.V., Polikarpov A.A., Tarazov P.G., Popov V.V., Osmaev A.E. Bile duct stenting: complications in trans- and suprapapillary methods of percutaneous transhepatic arthroplasty in patients with malignant obstructive jaundice. *Diagnosticheskaya i interventsionnaya radiologiya = Diagnostic and Interventional Radiology*, 2012, vol. 6, no. S2.1, pp. 70–71. (In Russ.)]
6. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Дюжева Т.Г., Сюзарева Т.А., Магомедова Б.М. Ретроградное эндопротезирование желчных протоков при доброкачественных заболеваниях органов гепатопанкреатодуоденальной зоны // Анналы хирургической гепатологии. 2019. Т. 24, № 1. С. 61–70. [Kotovskiy A.E., Glebov K.G., Dyuzheva T.G., Syumareva T.A., Magomedova B.M. Retrograde bile duct endoprosthesis in benign diseases of the hepatopancreatoduodenal zone. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*, 2019, vol. 24, no. 1, pp. 61–70. (In Russ.)] doi: 10.16931/1995-5464.2019161-70
7. Кошевский П.П., Алексеев С.А., Олесюк Б.В., Алексеев В.С. Инфекционные осложнения у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза // Медицинский журнал. 2017. № 2 (60). С. 84–86. [Koshevskiy P.P., Alekseev S.A., Olesyuk B.V., Alekseev V.S. Infectious complications in patients with obstructive jaundice of non-neoplastic genesis. *Meditsinskii zhurnal = Medical Journal*, 2017, no. 2 (60), pp. 84–86. (In Russ.)]
8. Кукош М.В., Демченко В.И., Колесников Д.Л., Ветюгов Д.Е. Этапное лечение механической желтухи, вызванной желчнокаменной болезнью // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 2. С. 26–31. [Kukosh M.V., Demchenko V.I., Kolesnikov D.L., Vetyugov D.E. Staged treatment of obstructive jaundice caused by cholelithiasis. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medico-Biological Journal*, 2018, no. 2, pp. 26–31. (In Russ.)] doi: 10.23648/UMBJ.2018.30.13987

9. Подолужный В.И. Механическая желтуха: принципы диагностики и современного хирургического лечения // Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. № 2. С. 82–92. [Podoluzhny V.I. Obstructive jaundice: principles of diagnosis and modern surgical treatment. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina = Fundamental and Clinical Medicine*, 2018, no. 2, pp. 82–92. (In Russ.)]
10. Праздников Е.Н., Баранов Г.А., Зинатулин Д.Р., Умяров Р.Х., Шевченко В.П., Николаев Н.М. Возможности антеградного доступа в лечении холангиолитиаза, осложненного синдромом механической желтухи // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 1. С. 21–25. [Prazdnikov E.N., Baranov G.A., Zinatulin D.R., Umyarov R.Kh., Shevchenko V.P., Nikolaev N.M. Possibilities of antegrade access in the treatment of cholangiolithiasis complicated by obstructive jaundice syndrome. *Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*, 2018, no. 1, pp. 21–25. (In Russ.)] doi: 10.17116/hirurgia2018121-25
11. Смирнова О.В., Манчук В.Т. Особенности клеток иммунной системы при остром лимфобластном лейкозе // Медицинская иммунология. 2013. Т. 15, № 6. С. 577–584. [Smirnova O.V., Manchuk V.T. Features of cells of the immune system in acute lymphoblastic leukemia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 577–584. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-6-577-584
12. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Агилова Ю.Н. Роль неспецифического иммунитета при прогрессировании миеломной болезни // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 2. С. 515. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Agilova Yu.N. The role of nonspecific immunity in the progression of myeloma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science And Education*, 2014, no. 2, p. 515. (In Russ.)]
13. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Метаболический статус лимфоцитов крови при хроническом миелолейкозе и хроническом лимфолейкозе // Медицинская иммунология. 2008. Т. 10, № 1. С. 21–26. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Metabolic status of blood lymphocytes in chronic myeloid leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2008, vol. 10, no. 1, pp. 21–26. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2008-1-21-26
14. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Хронические лейкозы: клинические и иммунологические особенности возникновения и развития. Новосибирск: Наука, 2012. 127 с. [Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T. Chronic leukemia: clinical and immunological features of occurrence and development. *Novosibirsk: Nauka*, 2012. 127 p. (In Russ.)]
15. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т., Москов В.И. Особенности клеточного и гуморального иммунитета у больных острыми нелимфобластным и лимфобластным лейкозами // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2006. Т. 59, № 1. С. 35–38. [Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T., Moskov V.I. Features of cellular and humoral immunity in patients with acute non-lymphoblastic and lymphoblastic leukemia. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*, 2006, vol. 59, no. 1, pp. 35–38. (In Russ.)]
16. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Роль прооксидантной системы в прогрессировании миеломной болезни // Врач-аспирант. 2013. Т. 60, № 5.1. С. 152–157. [Smirnova O.V., Titova N.M., Elmanova N.G. The role of the prooxidant system in the progression of myeloma. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*, 2013, vol. 60, no. 5.1, pp. 152–157. (In Russ.)]
17. Стяжкина С.Н., Гадельшина А.А., Ворончихина Е.М. Механическая желтуха — основное осложнение гепатопанкреатобилиарной системы // Вестник науки и образования. 2017. № 5 (29). С. 103–105. [Styazhkina S.N., Gadelshina A.A., Voronchikhina E.M. Obstructive jaundice is the main complication of the hepatopancreatobiliary system. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education*, 2017, no. 5 (29), pp. 103–105. (In Russ.)]
18. Тагиев Э.Г. Сравнительная оценка эффективности иммунотерапии ронколекином у больных с механической желтухой доброкачественной этиологии // Цитокины и воспаление. 2015. Т. 14, № 4. С. 76–81. [Tagiev E.G. Comparative evaluation of the effectiveness of immunotherapy with roncoleukin in patients with obstructive jaundice of benign etiology. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 76–81. (In Russ.)]
19. Хайтов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 716 с. [Khaitov R.M. Immunology. *Moscow: GEOTAR-Media*, 2016. 716 p. (In Russ.)]
20. Abshagen K., König M., Hoppe A., Müller I., Ebert M., Weng H., Holzhütter H.-G., Zanger U.M., Bode J., Vollmar B., Thomas M., Dooley S. Pathobiochemical signatures of cholestatic liver disease in bile duct ligated mice. *BMC Systems Biology*, 2015, no. 9: 83. doi: 10.1186/s12918-015-0229-0
21. Gomi H., Takada T., Hwang T.L., Akazawa K., Mori R., Endo I., Miura F., Kiriya S., Matsunaga N., Itoi T., Yokoe M., Chen M., Jan Y., Ker C., Wang H., Wada K., Yamaue H., Miyazaki M., Yamamoto M. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2017, vol. 24, no. 6, pp. 310–318. doi: 10.1002/jhbp.452
22. Martinez-Cecilia D. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: a case and control prospective study. *Redox Biology*, 2016, no. 8, pp. 160–164. doi: 10.1016/j.redox.2015.12.009
23. Mayumi T., Okamoto K., Takada T., Strasberg S., Solomkin J., Schlossberg D., Pitt H., Yoshida M., Gomi H., Miura F., Garden O., Kiriya S., Yokoe M., Endo I., Asbun H., Iwashita Y., Hibi T., Umezawa A., Suzuki K., Takao Itoi T., Hata J., Han H., Hwang T., Dervenis C., Asai K., Mori Y., Huang W., Belli G., Mukai S., Jagannath P., Cherqui D., Kozaka K., Baron T., Santibañes E., Higuchi R., Wada K., Gouma D., Deziel D., Liau K., Wakabayashi G., Padbury R., Jonas E., Supe A., Singh H., Gabata T., Chan A., Lau W., Fan S., Chen M., Ker C., Yoon Y., Choi I., Kim M., Yoon D., Kitano S., Inomata M., Hirata K., Inui K., Sumiyama Y., Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: Management bundles for acute cholangitis and cholecystitis. *Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2018, vol. 25, no. 1, pp. 96–100. doi: 10.1002/jhbp.519
24. Mazuski J.E., Tessier J.M., May A.K., Sawyer R.G., Nadler E.P., Rosengart M.R., Chang P., O'Neill P., Mollen K., Huston J., Diaz J., Prince J. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 1–76. doi: 10.1089/sur.2016.261
25. Melnick S., Fareedy S., Gish D., Nazir S. Duodenal diverticulum: incidental finding with potentially dangerous outcomes. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.*, 2017, no. 7, pp. 56–57. doi: 10.1080/20009666.2017.1291784

26. Mendonça E.Q., Bernardo W.M., Moura E.G., Chaves D.M., Kondo A., Pu L.Z., Baracat F.I. Endoscopic versus surgical treatment of ampullary adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*, 2016, vol. 71, no. 1, pp. 28–35. doi: 10.6061/clinics/2016(01)06
27. Tsai C.H., Yeh C.H., Sheen Chen S.M., Huang C.Y., Liu Y.W., Huang C.C., Shen S.C., Tang R.P. The kinetic expression of lipopolysaccharide-binding protein and CD14 gene in obstructive jaundice. *J. Invest Surg.*, 2015, vol. 28, no. 1, pp. 18–23. doi: 10.3109/08941939.2014.943858
28. Uysal E., Dokur M. The helminths causing surgical or endoscopic abdominal intervention: a review article. *Iran Journal Parasitol.*, 2017, no. 1, pp. 156–168.
29. Williams E., Beckingham I., Sayed G., Gurusamy K., Sturges R., Webster G., Young T. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDS). *Gut*, 2017, vol. 66, no. 5, pp. 765–782. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312317
30. Yang Z., Zhang Y., Dong L., Yang C., Gou S., Yin T., Wu H., Wang C. The reduction of peripheral blood CD4⁺ T cell indicates persistent organ failure in acute pancreatitis. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 5: e0125529. doi: 10.1371/journal.pone.0125529
31. Yokoe M., Hata J., Takada T., Strasberg S.M., Asbun H.J., Wakabayashi G., Kozaka K., Endo I., Deziel D.J., Miura F., Okamoto K., Hwang T.L., Huang W.S., Ker C.G., Chen M.F., Han H.S., Yoon Y.S., Choi I.S., Yoon D.S., Noguchi Y., Shikata S., Ukai T., Higuchi R., Gabata T., Mori Y., Iwashita Y., Hibi T., Jagannath P., Jonas E., Liao K.H., Derveniz C., Gouma D.J., Cherqui D., Belli G., Garden O.J., Giménez M.E., de Santibañes E., Suzuki K., Umezawa A., Supe A.N., Pitt H.A., Singh H., Chan A.C.W., Lau W.Y., Teoh A.Y.B., Honda G., Sugioka A., Asai K., Gomi H., Itoi T., Kiriyama S., Yoshida M., Mayumi T., Matsumura N., Tokumura H., Kitano S., Hirata K., Inui K., Sumiyama Y., Yamamoto M. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 2018, no. 25, pp. 41–54. doi: 10.1002/jhbp.515

Авторы:

Смирнова О.В., д.м.н., доцент, зав. лабораторией клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия;

Губанов Б.Г., младший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия;

Каспаров Э.В., д.м.н., профессор, директор НИИ медицинских проблем Севера, зам. директора по научной работе ФГБНУ ФИЦ Красноярский научный центр Сибирского отделения РАН, г. Красноярск, Россия;

Даренская М.А., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Колесникова Л.И., д.м.н., академик РАН, профессор, научный руководитель ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия;

Колесников С.Н., д.м.н., академик РАН, профессор, главный научный сотрудник ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, г. Иркутск, Россия.

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Gubanov B.G., Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Kasparov E.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Director of the Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Deputy Director for Scientific Work of the Federal Research Center Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation;

Darenskaya M.A., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Kolesnikova L.I., PhD, MD (Medicine), RAS Full Member, Professor, Scientific Supervisor of the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation;

Kolesnikov S.I., PhD, MD (Medicine), RAS Full Member, Professor, Lead Researcher, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation.