

**ДИНАМИКА ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА,  
УРОВНЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ,  
СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ  
И ФАКТОРОВ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА  
У ПАЦИЕНТОВ С МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ  
НЕОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*В статье проанализированы изменения цитокинового статуса, маркеров эндогенной интоксикации, ферментов антиоксидантной защиты и факторов гуморального иммунитета у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза в послеоперационном периоде. У пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза, несмотря на эффективную декомпрессию желчных протоков, в течение первых 7 суток послеоперационного периода отмечался стабильно высокий уровень лабораторных маркеров эндогенной интоксикации на фоне дефицита ферментов антиоксидантной защиты. Уровень лабораторных маркеров системного воспалительного ответа на вторые сутки после декомпрессии желчных протоков показывал статистически значимый рост со снижением на седьмые сутки до предоперационных значений.*

**Ключевые слова:** *механическая желтуха неопухолевого генеза, системный воспалительный ответ, эндогенная интоксикация, цитокины.*

***P. P. Koshevsky, S. A. Alekseev, N. J. Bovtiuk, D. V. Olesiuk***

***DYNAMICS OF THE CYTOKINE STATUS,  
LEVEL OF ENDOGENOUS INTOXICATION, STATE  
OF ANTIOXIDANT SYSTEM AND FACTORS OF HUMORAL  
IMMUNITY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE  
OF NONNEOPLASTIC GENESIS***

*The paper analyzes the changes in cytokine status, markers of endogenous intoxication, antioxidant enzymes and factors of humoral immunity in patients with obstructive jaundice of nonneoplastic genesis in postoperative period. In patients with obstructive jaundice of nonneoplastic genesis, despite effective*

## □ Оригинальные научные публикации

*decompression of the bile ducts, within the first 7 days of the postoperative period there was a consistently high level of laboratory markers of endogenous intoxication with deficiency of antioxidant enzymes. The level of laboratory markers of systemic inflammatory response on the second day after the decompression of the bile ducts showed a statistically significant increase with decrease on the seventh day to the preoperative values.*

**Key words:** obstructive jaundice of nonneoplastic genesis, systemic inflammatory response, endogenous intoxication, cytokines.

У пациентов с механической желтухой (МЖ) наблюдается несоответствие между значительным повреждением печени и жизненно важных органов и относительно удовлетворительным общим состоянием [1, 5]. Операция в этой ситуации вызывает нарушение данного равновесия, повышает риск развития гнойно-воспалительных осложнений (ГВО), печеночной и полиорганной недостаточности и смерти пациента [1, 5, 6]. Важным звеном патогенеза МЖ является также дисбаланс в иммунной системе [2, 5, 7, 9]. Это выражается снижением уровня Т-хелперов, иммунорегуляторного индекса, повышением уровня В-лимфоцитов, Т-супрессоров, иммуноглобулинов классов А (IgA), G (IgG), М (IgM), циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка (СРБ) [7, 9]. В дальнейшем при возникновении острого гнойного холангита наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов, лизоцима, угнетение фагоцитарной активности [2, 10]. МЖ приводит также к активации, а затем истощению функции клеток Купфера, нарушению активации макрофагов и нейтрофилов, гиперпродукции цитокинов [9, 10]. В то же время ряд авторов считает, что МЖ без явлений холангита не сопровождается нарушениями в иммунной системе [2].

### Цель

Изучить особенности синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), эндогенной интоксикации (ЭИ) и гуморального иммунитета и влияние на их динамику оперативного вмешательства у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза (МЖНГ).

### Материалы и методы

У 31 пациента, оперированного по поводу МЖНГ, были определены концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (малонового диальдегида (МДА)) и белков (ПОБ) (битирозина, триптофана), ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) (супероксиддисмутаза (СОД) и каталазы), интерлейкина-4 (ИЛ-4), ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12 и интерферона- $\gamma$  (ИНФ- $\gamma$ ), а также СРБ, IgA, IgG, IgM и IgAs в плазме крови в динамике: перед оперативным вмешательством, на вторые и седьмые сутки послеоперационного периода. Группой контроля были 15 доноров.

Медиана и интерквартильный интервал возраста в группе составили 73 (65–80) года. В группе было 8 (25,8%) мужчин и 23 (74,2%) женщины. В качестве основного диагноза желчнокаменная болезнь была диагностирована у 25 пациентов, хронический панкреатит – у 5, изолированная стриктура терминального отдела общего желчного протока – у 1. Летальных исходов не было. Осложнения были выявлены у 7 (22,6%) пациентов.

Определение СОД в гемолизате крови проводилось по модифицированной методике М. Nishikimi. Определение активности каталазы проводилось по методике Н. С. Мамонтовой [7]. Определение МДА проводилось реакцией с тиобарбитуровой кислотой [8]. Продукты ПОБ

определялись спектрофлуориметрическим методом [6]. Определение концентраций цитокинов, СРБ, IgA, IgG, IgM и IgAs в плазме крови производилось методом иммуноферментного анализа. Для статистической обработки полученных данных использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Статистически значимыми считались различия при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 у пациентов с МЖНГ были статистически значимо выше, чем у доноров (таблица 1). При исследовании концентраций ИЛ-4, ИЛ-12 и ИНФ- $\gamma$  статистически значимых различий между пациентами с МЖНГ и донорами не было.

Таблица 1. Концентрация провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с МЖНГ и доноров, Ме (25–75%)

Название цитокина	Доноры	Пациенты с МЖНГ	Достоверность различий
ИЛ-6, пг/мл	2,4 (2,0–4,0)	11,4 (7,8–25,6)	U = 26,5, $p < 0,001$
ИЛ-10, пг/мл	8,4 (2,0–12,2)	15,8 (9,2–28,4)	U = 154,5, $p < 0,001$
ИЛ-8, пг/мл	3,5 (1,6–9,5)	34,9 (13,6–9,5)	U = 29,5, $p < 0,001$
ИЛ-4, пг/мл	2,0 (1,5–2,2)	2,0 (1,5–2,0)	U = 102,5, $p = 0,261$
ИЛ-12, пг/мл	0,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–1,2)	U = 124,0, $p = 0,968$
ИНФ- $\gamma$ , пг/мл	7,0 (2,75–9,7)	7,6 (3,0–8,6)	U = 477,5, $p = 0,611$

Концентрация МДА в группе пациентов с МЖНГ была статистически значимо выше, чем у доноров (таблица 2). Активность СОД у пациентов с МЖНГ статистически значимо не отличалась от доноров. Активность каталазы в группе пациентов с МЖНГ была статистически значимо выше, чем у доноров. Концентрации битирозина и триптофана в группе пациентов с МЖНГ также были статистически значимо выше, чем у доноров.

Таблица 2. Концентрация продуктов ПОЛ и ПОБ и активность ферментов АОЗ у пациентов с МЖНГ и доноров, Ме (25–75%)

Показатель	Доноры	Пациенты с МЖНГ	Достоверность различий
МДА, мкмоль/мг Hb	0,87 (0,66–0,97)	1,31 (1,03–1,69)	U = 98,0, $p < 0,001$
СОД, ед/мл	811 (663–866)	725 (555–887)	U = 268,0, $p = 0,411$
Каталаза, мкмоль/мг Hb	54,8 (51,7–59,2)	66,2 (58,9–72,4)	U = 140,0, $p = 0,004$
Битирозин, усл. ед.	2,03 (1,78–2,36)	3,36 (2,36–4,24)	U = 116,0, $p < 0,001$
Триптофан, усл. ед.	18,90 (16,70–21,40)	32,16 (23,50–37,20)	U = 70,5, $p < 0,001$

Также изучены концентрации СРБ и факторов гуморального иммунитета у пациентов с МЖНГ (таблица 3). Концентрации СРБ, IgA и IgAs у пациентов с МЖНГ были

Таблица 3. Концентрация факторов гуморального иммунитета у пациентов с МЖНГ и доноров,  $M \pm m, Me (25-75\%)$

Показатель	Доноры	Пациенты с МЖНГ	Достоверность различий
СРБ, мг/л	14,4 ± 5,6	77,8 ± 9,4	p = 0,001
IgM, мг/мл	1,7 ± 0,2	1,4 ± 0,1	p = 0,177
IgG, мг/мл	18,2 ± 1,6	14,4 ± 1,2	p = 0,066
IgA, мг/мл	1,1 (0,7–2,1)	2,1 (1,4–2,9)	U = 130,5, p = 0,004
IgAs, мг/л	1,95 (1,42–3,80)	34,50 (16,82–46,00)	U = 22,0, p < 0,001

Таблица 4. Концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с МЖНГ в послеоперационном периоде,  $Me (25-75\%)$

Переменная	Доноры	Перед операцией	2-е сутки после операции	7-е сутки после операции	Достоверность различий (в сравнении с донорами)
ИЛ-6, пг/мл	2,4 (2,0–4,0)	11,2 (8,2–25,5)	65,8 (34,7–152,3)	35,1 (18,6–57,9)	U <sub>до</sub> = 17,5, p < 0,001 U <sub>2-е</sub> = 0,0, p < 0,001 U <sub>7-е</sub> = 2,0, p < 0,001
ИЛ-10, пг/мл	8,4 (2,0–12,2)	15,9 (9,4–26,8)	22,1 (14,0–28,9)	14,1 (8,2–22,2)	U <sub>до</sub> = 68,0, p = 0,001 U <sub>2-е</sub> = 46,0, p < 0,001 U <sub>7-е</sub> = 86,5, p = 0,006
ИЛ-8, пг/мл	3,5 (1,6–9,5)	42,7 (7,3–71,8)	17,0 (11,4–56,9)	13,3 (9,4–32,5)	U <sub>до</sub> = 15,0, p = 0,003 U <sub>2-е</sub> = 13,0, p = 0,002 U <sub>7-е</sub> = 20,5, p = 0,007

операционными значениями (T = 5,0, p < 0,001), затем статистически значимо снижалась к седьмым суткам (T = 40,0, p = 0,002), при этом оставалась статистически значимо выше, чем концентрация ИЛ-6 в предоперационном периоде (T = 50,0, p = 0,004) (рисунок 1).

В динамике послеоперационного периода статистически значимых изменений концентрации противовоспалительного ИЛ-10 до, на вторые и седьмые сутки после операции не установлено (Friedman  $\chi^2 = 2,57$ , p = 0,276) (рисунок 2). Однако при сравнении значений на вторые и седьмые сутки после операции различия были статистически значимы (T = 69,0, p = 0,021).

Концентрация провоспалительного ИЛ-8 в течение послеоперационного периода также статистически значимо не изменялась (Friedman  $\chi^2 = 3,13$ , p = 0,209) (рисунок 3).

Таким образом, концентрации про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с МЖНГ в течение пер-

статистически значимо выше, чем у доноров. Концентрации IgG и IgM не отличались от доноров.

Значения концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в послеоперационном периоде у пациентов с МЖНГ представлены в таблице 4. Концентрации ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10 у пациентов с МЖНГ как до, так и на вторые и седьмые сутки после операции были статистически значимо выше, чем у доноров.

В динамике послеоперационного периода установлены статистически значимые изменения концентрации провоспалительного ИЛ-6 (Friedman  $\chi^2 = 25,58$ , p < 0,001). Концентрация ИЛ-6 на вторые сутки после операции статистически значимо возросла по сравнению с до-

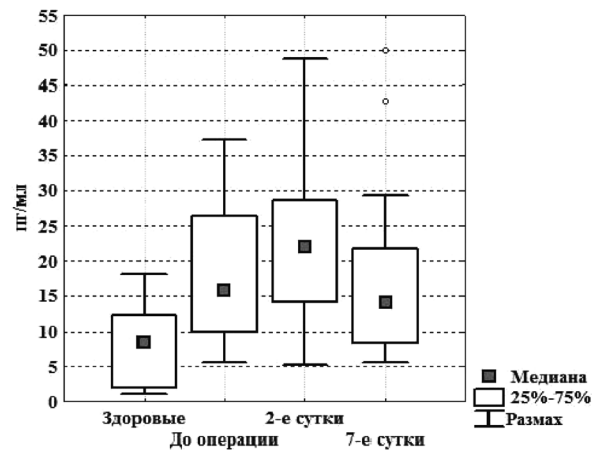


Рисунок 2. Динамика концентрации ИЛ-10 в послеоперационном периоде у пациентов с МЖНГ

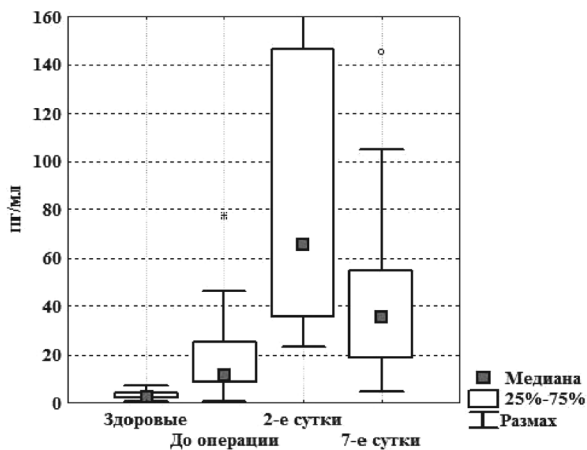


Рисунок 1. Динамика концентрации ИЛ-6 в послеоперационном периоде у пациентов с МЖНГ

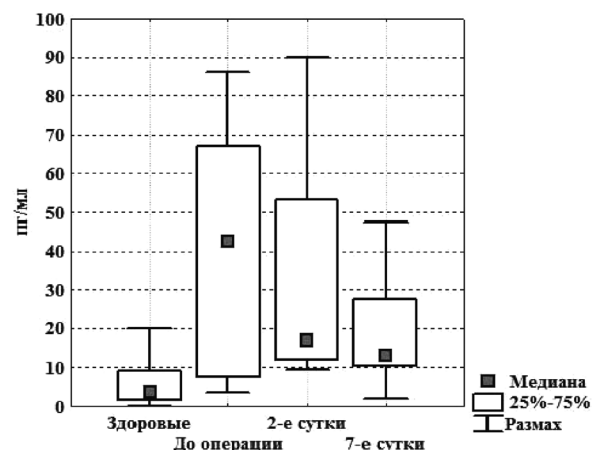


Рисунок 3. Динамика концентрации ИЛ-8 в послеоперационном периоде у пациентов с МЖНГ

## Оригинальные научные публикации

Таблица 5. Концентрации продуктов ПОЛ и ПОБ и активность ферментов АОЗ у пациентов с МЖНГ в послеоперационном периоде, Ме (25–75%)

Переменная	Доноры	Перед операцией	2-е сутки после операции	7-е сутки после операции	Достоверность различий с донорами
СОД, ед/мл	811 (663–866)	696 (565–768)	594 (478–692)	565 (445–652)	$U_{до} = 110,5, p = 0,176$ $U_{2-е} = 74,5, p = 0,014$ $U_{7-е} = 67,0, p = 0,009$
Каталаза, мкмоль/ мг b	54,8 (51,7–59,2)	63,7 (57,0–71,3)	69,4 (60,5–73,6)	69,9 (62,8–79,7)	$U_{до} = 74,0, p = 0,014$ $U_{2-е} = 48,0, p = 0,001$ $U_{7-е} = 37,5, p < 0,001$
МДА, мкмоль/мгНб	0,87 (0,66–0,97)	1,29 (1,05–1,66)	1,46 (1,14–1,94)	1,28 (0,93–1,76)	$U_{до} = 19,0, p < 0,001$ $U_{2-е} = 29,5, p < 0,001$ $U_{7-е} = 53,5, p = 0,003$
Битиروزин, усл. ед	2,03 (1,78–2,36)	3,36 (2,22–4,08)	2,97 (2,29–4,96)	3,03 (2,56–4,41)	$U_{до} = 69,0, p = 0,004$ $U_{2-е} = 60,5, p = 0,002$ $U_{7-е} = 36,0, p < 0,001$
Триптофан, усл. ед	18,90 (16,70–21,40)	33,15 (20,95–38,58)	30,05 (22,40–37,58)	29,64 (22,35–38,90)	$U_{до} = 46,5, p < 0,001$ $U_{2-е} = 48,0, p = 0,001$ $U_{7-е} = 45,0, p < 0,001$

вых семи суток послеоперационного периода оставались статистически значимо выше нормальных значений.

Активность СОД до операции у пациентов с МЖНГ статистически значимо не отличалась от доноров ( $U = 110,5, p = 0,176$ ), а на вторые сутки и седьмые сутки была статистически значимо ниже, чем у доноров ( $U = 74,5, p = 0,014$  и  $U = 67,0, p = 0,009$ ) (таблица 5).

Активность каталазы в группе сравнения как до, так и на вторые и седьмые сутки после операции была статистически значимо выше, чем в группе доноров ( $U = 74,0, p = 0,014, U = 48,0, p = 0,001$  и  $U = 37,5, p < 0,001$  соответственно). Концентрация МДА до операции, на вторые и седьмые сутки после операции у пациентов с МЖНГ была статистически значимо выше, чем в группе доноров ( $U = 19,0, p < 0,001, U = 29,5, p < 0,001$  и  $U = 53,5, p = 0,003$  соответственно). Концентрации продуктов ПОБ битиروزина и триптофана и до операции, и на вторые и седьмые сутки после операции также была статистически значимо выше, чем в группе доноров.

В динамике послеоперационного периода статистически значимых различий в активности фермента СОД у пациентов с МЖНГ не установлено (Friedman  $\chi^2 = 4,79, p = 0,091$ ). Однако на вторые и седьмые сутки после операции активность СОД была статистически значимо ниже, чем до операции ( $T = 134,5, p = 0,044$  и  $T = 104,5, p = 0,025$  соответственно). На седьмые сутки после операции активность СОД статистически значимо не отличалась от значений вторых суток после операции ( $T = 171,5, p = 0,674$ ) (рисунок 4).

В динамике послеоперационного периода статистически значимых различий в активности фермента каталазы до, на вторые и седьмые сутки после операции не установлено (Friedman  $\chi^2 = 4,79, p = 0,091$ ) (рисунок 5).

Статистически значимых различий концентрации продукта ПОЛ МДА до, на вторые и седьмые сутки после операции также не установлено (Friedman  $\chi^2 = 1,53, p = 0,465$ ) (рисунок 6).

Статистически значимых различий концентрации продуктов ПОБ битиروزина и триптофана до, на вторые и седьмые сутки после операции также не установлено (Friedman  $\chi^2 = 0,62, p = 0,733$  и  $\chi^2 = 2,97, p = 0,227$  соответственно).

Таким образом, у пациентов с МЖНГ в течение первых семи суток послеоперационного периода сохраняют-

ся повышенные концентрации МДА и продуктов ПОБ, дефицит фермента АОЗ СОД, повышенная активность фермента АОЗ каталазы.

Концентрация СРБ у пациентов с МЖНГ до операции составила  $79,3 \pm 13,3$  мг/л, на вторые сутки после операции –  $160,2 \pm 19,5$  мг/л, на седьмые сутки –  $106,5 \pm 13,6$  мг/л. Различия с группой доноров были ста-

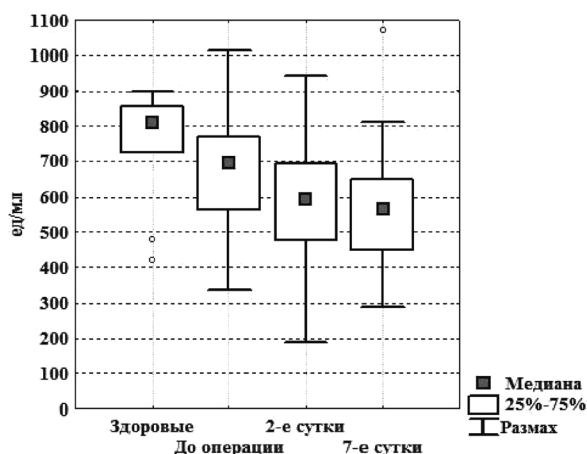


Рисунок 4. Динамика активности СОД в послеоперационном периоде у пациентов с МЖНГ

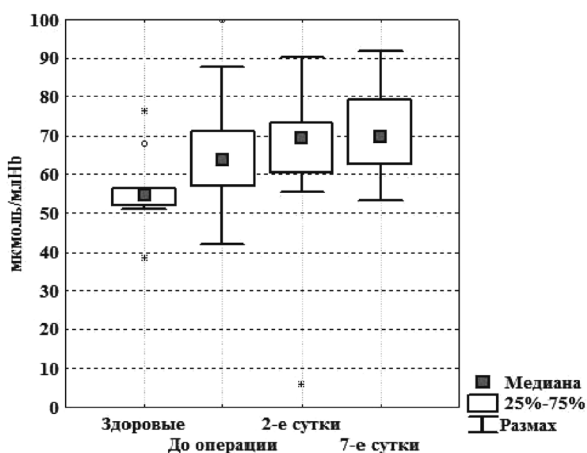


Рисунок 5. Динамика активности каталазы в послеоперационном периоде у пациентов с МЖНГ

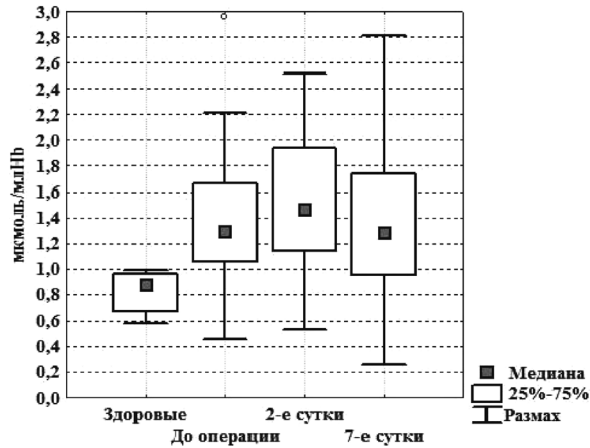


Рисунок 6. Динамика концентрации МДА в послеоперационном периоде у пациентов с МЖНГ

статистически значимы ( $p \leq 0,001$ ). Изменения концентрации СРБ в послеоперационном периоде в группе сравнения в динамике были статистически значимы (Friedman  $\chi^2 = 7,30$ ,  $p = 0,026$ ). Концентрация СРБ на вторые сутки после операции статистически значимо возросла по сравнению с дооперационными значениями ( $p = 0,001$ ) с последующим снижением к седьмым суткам ( $p = 0,026$ ). Статистически значимых различий концентраций СРБ до и на седьмые сутки после операции не установлено ( $p = 0,235$ ). Таким образом, у пациентов с МЖНГ концентрация СРБ характеризовалась статистически значимым ростом на вторые сутки после операции со снижением к седьмым суткам до предоперационных значений, при этом оставаясь выше нормальных значений.

### Выводы

1. У пациентов с МЖНГ по сравнению с донорами до выполнения декомпрессии желчных протоков отмечалось статистически значимое повышение концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров ЭИ МДА, битирозина и триптофана, гиперпродукция СРБ, IgA и IgAs, что в совокупности создавало условия для развития ГВО.

2. У пациентов с МЖНГ, несмотря на эффективную декомпрессию желчных протоков, в течение первых 7 суток послеоперационного периода отмечался стабильно высокий уровень лабораторных маркеров ЭИ (МДА, битирозина и триптофана) на фоне дефицита ферментов АОЗ без тенденции к улучшению.

3. Уровень лабораторных маркеров системного воспалительного ответа (ИЛ-6, СРБ) у пациентов с МЖНГ на вторые сутки после декомпрессии желчных протоков показывал статистически значимый рост со снижением на седьмые сутки до предоперационных значений, что обусловлено как характером течения заболевания, так и реакцией на оперативное вмешательство.

### Литература

1. Гальперин, Э. И. Механическая желтуха: состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения / Э. И. Гальперин // *Анналы хирургич. гепатологии*. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 16–25.
2. Гнойный холангит: вопросы патофизиологии и лечения / Г. Г. Ахаладзе [и др.] // *Инфекции в хирургии*. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 10–12.
3. Инструкция по определению веществ средней молекулярной массы и продуктов перекисного окисления белков в токсикологическом эксперименте: инструкция по применению № 29-0205: утв. 25.04.2005 г. / Л. В. Половинкин [и др.] // *Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док.* – Минск, 2005. – Т. 6, вып. 6. – С. 46–53.
4. Костюк, В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // *Вопр. мед. химии*. – 1990. – Т. 36, № 2. – С. 88–91.
5. Кошевский, П. П. Механическая желтуха (сообщение 1): ведущие этиопатогенетические механизмы и их клиническая оценка / П. П. Кошевский, С. А. Алексеев, Н. Я. Бовтюк // *Военная медицина*. 2011. № 4. С. 133–138.
6. Кошевский, П. П. Синдром системного воспалительного ответа и эндогенная интоксикация у пациентов с механической желтухой и холангитом неопухолевого генеза / П. П. Кошевский, С. А. Алексеев, Н. Я. Бовтюк // *Медицинский журнал*. – 2012. – № 4. – С. 50–55.
7. Мамонтова, Н. С. Активность каталазы при хроническом алкоголизме / Н. С. Мамонтова, Э. Н. Белобородова, Л. Н. Тюкалова // *Клинич. лаб. диагностика*. – 1994. – № 1. – С. 27–28.
8. Asakava, T. Coloring conditions of thiobarbituric acid test, for detecting lipid hydroperoxides / T. Asakava, S. Matsushita // *Lipids*. – 1980. – Vol. 15. – P. 137–140.
9. Consequences of Kupffer cell blockade on endotoxin-induced inflammatory and hepatic microcirculatory reactions during experimental biliary obstruction / S. Abraham [et al.] // *Magy. Seb.* – 2009. – Vol. 62, № 5. – P. 298–303.
10. Obstructive jaundice expands intrahepatic regulatory T cells, which impair liver T lymphocyte function but modulate liver cholestasis and fibrosis / S. C. Katz [et al.] // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187, № 3. – P. 1150–116.