



Э. Г. Тагиев

Азербайджанский  
Медицинский Университет,  
г. Баку, Азербайджан

© Тагиев Э. Г.

## ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА

**Резюме.** Изучены иммунологические и цитокиновый показатели у 67 больных с механической желтухой неопухолевого генеза. У всех больных причиной острой желтухи был холедохолитиаз. Степень печеночной дисфункции определяли с помощью маркеров холестаза и цитолиза гепатоцитов. В периферической крови изучали CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> ФЧ, Ig A, M и G, ЦИК, а также концентрацию TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 и IL-10. У больных механической желтухой доброкачественного генеза в Т-звене иммунитета имеет место иммуносупрессия, которая проявляется себя снижением количества CD3<sup>+</sup>, потенциала CD4<sup>+</sup> соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и фагоцитарной активности нейтрофилов. Дисбаланс в цитокиновой сети на локальном и системном уровне взаимосвязаны и отражают особенности патологического процесса (степени печеночной дисфункции, наличие инфекции).

**Ключевые слова:** механическая желтуха, гнойный холангит, цитокиновый профиль.

### Введение

Проблема лечения больных с механической желтухой (МЖ) доброкачественного генеза остается актуальной в связи с высокой заболеваемостью, отсутствием тенденции к её снижению, а также рядом нерешенных проблем. В 55,1–66,1 % случаев причиной неопухолевого МЖ является холедохолитиаз [5, 6]. При МЖ в 29–83 % случаев наблюдаются различные осложнения, среди них наиболее тяжелые — эндогенная интоксикация, гнойный холангит, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, печеночная и полиорганная недостаточность, которые и есть основными причинами смерти [4].

Общеизвестно, что состояние иммунной системы организма оказывает существенное влияние на течение и исход заболевания. Однако у больных МЖ изучены отдельные иммунологические показатели, без учета природы холестаза и данные авторов порою противоречивы [2, 3, 7, 8]. Также до настоящего времени показатели цитокинового профиля при МЖ изучено недостаточно [1].

### Цель исследования

Комплексное изучение состояния иммунного статуса и цитокиновой сети при МЖ доброкачественного генеза.

### Материалы и методы исследований

Изучены иммунологические и цитокиновые показатели у 67 больных с МЖ неопухолевого генеза. У всех больных причиной ОЖ был

холедохолитиаз. Возраст больных варьировал от 16 до 86 лет. Мужчин было 38, женщин — 29. Продолжительность желтухи составила от 1 до 17 дней.

Степень печеночной дисфункции (ПД) определяли с помощью маркеров холестаза (уровень общего билирубина и активность щелочной фосфатазы) и цитолиза гепатоцитов (активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы). У 21 больного отмечено ПД 1 степени (уровень общего билирубина до 50 мкмоль/л), у 14 — ПД 2 степени (уровень общего билирубина 50–100 мкмоль/л), у 10 — ПД 3 степени (уровень общего билирубина от 100 до 200 мкмоль/л), ПД 4 степени — у 9 (уровень общего билирубина свыше 200 мкмоль/л). У 13 больных МЖ осложнялась гнойным холангитом (ГХ).

Всем больным после адекватной предоперационной подготовки разрешили холестаз в 1–3 сутки госпитализации: в 37 наблюдениях выполнены холецистэктомия, холедохолитотомия и дренирование общего желчного протока по Керу, в 15 случаях после холецистэктомии и холедохолитотомии сформулирован холедоходуоденоанастомоз. У 15 больных для разрешения холестаза применяли миниинвазивные технологии.

Все больные в послеоперационном периоде получали стандартную общепринятую комплексную консервативную терапию.

Иммунологические исследования включали: определение субпопуляционного состава периферической крови (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>,

CD19<sup>+</sup>) с помощью непрямого иммунофлуоресцентного метода с использованием специфических моноклональных антител, вычисление иммунорегуляторного индекса (ИРИ – соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), изучение фагоцитарного числа (ФЧ), определение концентрации иммуноглобулинов (JgA, M, G) периферической крови спектрофотометрически и содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Концентрацию провоспалительных (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) в сыворотке крови у всех больных определяли до операции, на 1, 3, 7 и 14-е сутки после операции. У 37 больных также определяли TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6 в первой порции протоковой желчи взятой во время операции, на 3 и 7-е сутки после операции, у 42 – TNF $\alpha$  и IL-6 в ткани печени (ТП), взятой во время операции. У больных содержание IL-6 также определяли в моче в динамике.

Содержание изученных цитокинов в сыворотке крови у 15 здоровых приняли за норму. Локальное содержание TNF $\alpha$  и IL-6 в гепатобиоптатах, взятых у 10 здоровых добровольцев с помощью пункционной биопсии взяли в качестве контроля.

Для статистической обработки результатов использовали метод вариационной статистики с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрическим методом Уилкоксона-Манна-Уитни.

### Результаты исследований и их обсуждение

В данной статье мы анализируем дооперационное состояние T- и B-звено иммунитета, некоторых системных показателей цитокинового профиля, а также локальные уровни некоторых цитокинов в ТП и протоковой желчи у больных с МЖ с различными степенями ПД и ГХ.

Полученные нами результаты у больных при поступлении в целом по группе показали на статистически достоверное снижение показателей T-звено иммунитета в периферической крови: CD3<sup>+</sup> – на 38,1 %, CD4<sup>+</sup> – на 49,5 %,

CD8<sup>+</sup> – на 18,7 %, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> – на 39,4 % и ФЧ – на 50,7 %.

Однако глубина выявленных нарушений T-клеточного иммунитета зависела от степени ПД и наличие ГХ (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, при ПД 4 степени, ГХ на фоне МЖ отмечалось значительное – на 51,1 (p<0,001) и 52,2 % (p<0,001) соответственно снижение уровня CD3<sup>+</sup> лимфоцитов по сравнению с нормальным показателем. Наибольшее угнетение CD4<sup>+</sup> лимфоцитов выявлены у больных с ПД 4 степени (13,0 $\pm$ 1,5) % и с ГХ (13,5 $\pm$ 0,8) % при нормальном показателе (38,6 $\pm$ 1,1) %. Изучение исходного параметра CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов показала снижение их уровня в периферической крови у всех больных по сравнению с нормой, особенно у пациентов при ГХ и 4 степени ПД. При всех степенях ПД ИРИ (соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) понижено (особенно при ПД 4 степени и МЖ с ГХ) за счет уменьшения обеих субпопуляций T-лимфоцитов.

При всех степенях тяжести ПД функциональный резерв фагоцитарных клеток угнетено и ФЧ по сравнению с нормой статистически достоверно снижено: при ПД 1 степени – на 31,7 %, ПД 2 степени – на 47,0 %, ПД 3 степени – на 62,1 %, ПД 4 степени – на 67,2 % и ГХ – на 65,2 %.

В целом по группе у всех больных отмечалось повышение количества B-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) на 30,5 % (p<0,001) с усилением их функциональной активности – статистически достоверно увеличением уровня сывороточных иммуноглобулинов A, M, G на 56,9, 66,9 и 37,9 % соответственно. У больных также отмечены повышение концентрации ЦИК в среднем в 4,2 раза (p<0,001), который указывает на преобладании процессов аутолиза и свидетельствует о высокой цитотоксичности сыворотки крови у больных с МЖ. Поскольку ЦИК является одним из активнейших пусковых механизмов иммунопатологии и аутоагрессии, повышение его концентрации вызывает повреждение тканей организма.

Таблица 1

Показатели клеточного иммунитета у больных с МЖ при поступлении в зависимости от степени ПД и ГХ

Показатель	ПД 1 степени	ПД 2 степени	ПД 3 степени	ПД 4 степени	МЖ и ГХ	Норма
CD3 <sup>+</sup> , %	49,8 $\pm$ 1,0 47-67,4 ***	36,3 $\pm$ 0,9 31-44***	33,2 $\pm$ 1,3 27-42***	29,9 $\pm$ 3,1 18-46***	29,2 $\pm$ 1,2 24,5-38***	61,1 $\pm$ 1,1 55,6-69
CD4 <sup>+</sup> , %	28,2 $\pm$ 0,4 25-31 ***	19,1 $\pm$ 0,6 17-25***	15,4 $\pm$ 0,8 13-22***	13,0 $\pm$ 1,5 8-21***	13,5 $\pm$ 0,8 11-20***	38,6 $\pm$ 1,1 28,3-45
CD8 <sup>+</sup> , %	21,6 $\pm$ 0,8 19,6-36,4	17,2 $\pm$ 0,4 14-19***	17,9 $\pm$ 0,6 14-20***	16,9 $\pm$ 1,7 10-25***	15,8 $\pm$ 0,5 13-18***	22,6 $\pm$ 0,5 20,1-27,3
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> , %	1,33 $\pm$ 0,04 0,85-1,55***	1,11 $\pm$ 0,02 1,05-1,32***	0,86 $\pm$ 0,03 0,81-1,1***	0,77 $\pm$ 0,02 0,67-0,84***	0,86 $\pm$ 0,04 0,65-1,11***	1,73 $\pm$ 0,07 1,04-2,1
ФЧ, %	2,71 $\pm$ 0,08 1,7-3,1***	2,10 $\pm$ 0,11 1,1-2,6***	1,50 $\pm$ 0,08 1-1,8***	1,30 $\pm$ 0,05 1-1,5***	1,38 $\pm$ 0,07 1-1,7***	3,96 $\pm$ 0,23 1,9-5

Примечание: статистическая значимая разница по сравнению с нормой: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001



Дооперационные показатели В-звено иммунитета и ЦИК в зависимости от степени ПД и ГХ представлены в табл. 2. Как видно из таблицы 2, при поступлении наиболее значительное увеличение уровня CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов наблюдалось у больных с ПД 3и 4 степени – на 51,0 (p<0,001) и 59,0 % (p<0,001) соответственно.

Увеличение уровня JgA, M, G и ЦИК тоже зависело от степени ПД и наличия ГХ (табл. 2).

При поступлении у больных в целом выявлено в сыворотке крови повышение по сравнению с нормой уровня противовоспалительных цитокинов TNFα в 2,3 раза (p<0,001), IFNγ – на 42,1 % (p<0,01), IL-6 – в 2,1 раза (p<0,001), противовоспалительного IL-4 и IL-10, соответственно, на 66,9 % (p<0,001) и 78,7 % (p<0,01), наоборот снижения концентрации IL-2 на 15,7 % (p<0,01). Соотношение TNFα/IL-10 было на 25,6 % (p<0,01) больше, а IL-2/IL-4 – на 39,5 % (p<0,01) меньше нормального значения.

Исходная концентрация IL-6 в моче составила 46,9±2,8 пкг/мл при нормальной величине (3,6±0,8) пкг/мл.

В целом у всех больных в ТП печени, взятой во время операции содержание TNFα в 12,0 раз (p<0,001), а IL-6 в 12,5 раза (p<0,001) превышал показатель у здоровых лиц.

Концентрация в первой порции протоковой желчи, взятой во время операции TNFα была в среднем (109,2±3,5) пкг/мл, IL-6 – (57,5±5,1) пкг/мл и IL-4 – (53,2±3,5) пкг/мл, т. е. больше чем в сыворотке крови.

Следует отметить, что глубина выраженности дисбаланса системных и локальных показателей цитокиновой сети зависела от степени ПД и наличие ГХ (рис.)

Уровень повышения концентрации TNFα, IL-4 и IL-6 в первой порции протоковой желчи, взятой во время операции тоже зависела от степени ПД: чем выше степень ПД, тем больше концентрация цитокинов.

**Выводы**

1. У больных механической желтухой доброкачественного генеза в Т-звено иммунитета имеет место иммуносупрессия, которая проявляется снижением количества CD3<sup>+</sup>,

Таблица 2

Исходные показатели гуморального звена иммунитета и ЦИК

Показатель	ПД 1 степени	ПД 2 степени	ПД 3 степени	ПД 4 степени	МЖ и ГХ	Норма
CD19 <sup>+</sup> , %	24,7±0,5 19-28**	30,3±1,1 21,4-36***	33,2±1,0 27-42***	35,0±1,7 26-41***	25,7±2,9 11,2-38	22,0±0,7 18-25,7
JgA, г/л	3,74±0,04 3,5-4,3***	5,45±0,11 4,6-5,9***	5,87±0,15 4,8-6,3***	6,2±0,2 4,9-6,9***	4,14±0,65 1,5-6,7	3,08±0,16 1,9-3,8
JgM, г/л	2,84±0,08 2,3-3,4***	3,35±0,09 2,9-3,8***	4,00±0,12 3,3-4,5***	4,13±0,14 3,6-4,7***	2,84±0,45 0,9-4,6	1,97±0,11 1,2-2,4
JgG, г/л	16,9±0,5 13,1-19,7***	18,1±0,5 15,9-22,3***	19,0±1,0 16,7-23,1***	19,4±1,0 15,8-25,1***	14,3±1,8 6,2-23,5	12,5±0,4 10,3-14,6
ЦИК, ед	145,7±5,3 95-175***	244,1±9,5 130-270***	370,4±24,5 250-460***	376,0±25,7 260-470***	270,4±37,2 95-470***	60,1±5,6 30-91

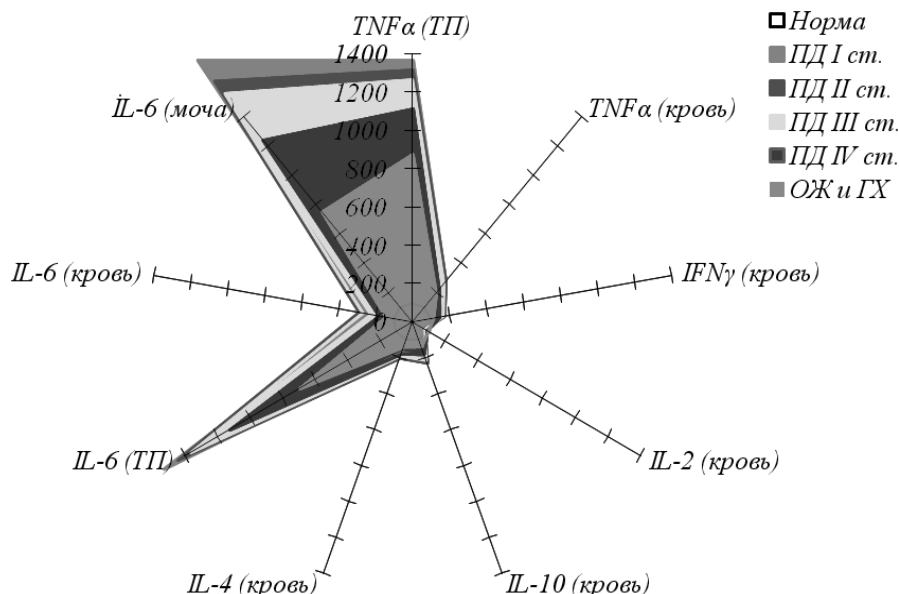


Рис. Зависимость выраженности глубины нарушений локальных и системных показателей цитокиновой сети от степени ПД и ГХ

- потенциала CD4<sup>+</sup>, соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> и фагоцитарной активности нейтрофилов.
2. Изменение в гуморальном звене иммунитета характеризуется на фоне увеличения количества CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови повышением содержания иммуноглобулинов и ЦИК.
  3. У больных механической желтухой доброкачественного генеза выявленный дисбаланс в цитокиновой сети на локальном и системном уровне взаимосвязаны и отражают особенности патологического процесса (степени печеночной дисфункции, наличие инфекции).
  4. Глубина комбинированного нарушения обеих звеньев иммунитета и цитокинового дисбаланса зависит от степени печеночной дисфункции и гнойного холангита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджиев Дж. Н. Содержание цитокинов в протоковой желчи и сыворотке крови при обтурационной желтухе неопухолевого генеза / Дж. Н. Гаджиев, Э. Г. Тагиев, Н. Дж. Гаджиев // Материалы конгресса «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». — Донецк, 2013. — С. 93.
2. Гивировская Н. Е. Иммунокоррекция в хирургии механических желтух доброкачественного генеза : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н. Е. Гавировская. — М., 2009. — 29 с.
3. Дябкин Е. В. Механическая желтуха неопухолевого генеза: состояние иммунитета и методы коррекции : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Е. В. Дябкин. — Красноярск., 2011. — 28 с.
4. Смирнов Н. Л. Антибиотикопрофилактика и антибиотикотерапия в комплексном лечении обтурационной желтухи / Н. Л. Смирнов // Материалы конгресса «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». — Донецк, 2013. — с. 133.
5. Усовершенствование диагностической и хирургической тактики / Д. М. Красильников, А. В. Захарова, Д. М. Миргасымова [и др.] // Материалы конгресса «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». — Донецк, 2013. — С.111.
6. Хирургическая тактика при неопухоловой механической желтухи / Б. Н. Котив, И. И. Дзидзава, А. В. Смородский и др. // Материалы конгресса «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». — Донецк, 2013. — С.110
7. Endotoxemia in the portal and the systemic circulation in obstructive jaundice / С.Papakostas , E.Bezirtzoglou, M.Pitiakoudis [et al.] // Clin. Experim. Med. — 2003. — Vol. 3, № 2. — P. 124-128.
8. Treglia-Dal Lago M. Phagocytosis and production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> by human peripheral blood mononuclear cells from patients with obstructive jaundice / M. Treglia-Dal Lago, J. Jukemura, M. C. Machado // Pancreatology. — 2006. — Vol. 6 (4). — P. 273-278.



ПОКАЗНИКИ ІМУННОГО  
СТАТУСУ І ЦИТОКІНОВОГО  
ПРОФІЛЮ ЗА  
МЕХАНІЧНОЇ ЖОВТЯНИЦІ  
ДОБРОЯКІСНОГО ГЕНЕЗУ

*Є. Г. Тагієв*

**Резюме.** Вивчено імунологічні та цитокіновий показники у 67 хворих з механічною жовтяницею непухлиного генезу. У всіх хворих причиною гострої жовтяниці був холедохолітіаз. Ступінь печінкової дисфункції визначали за допомогою маркерів холестази і цитолізу гепатоцитів. У периферичній крові вивчали CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> ФЧ, Ig A, M і G, ЦІК, а також концентрацію TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 і IL-10. У хворих на механічну жовтяницю доброякісного генезу в Т-ланку імунітету має місце імуносупресія, який проявляє себе зниженням кількості CD3<sup>+</sup>, потенціалу CD4<sup>+</sup>, співвідношення CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> і фагоцитарної активності нейтрофілів. Дисбаланс у цитокіновій мережі на локальному та системному рівні взаємопов'язані та відображають особливості патологічного процесу (ступеня печінкової дисфункції, наявності інфекції).

**Ключові слова:** механічна жовтяниця, гнійний холангіт, цитокіновий профіль.

INDICATORS OF IMMUNE  
STATUS AND CYTOKINE  
PROFILE IN THE GENESIS  
OF BENIGN OBSTRUCTIVE  
JAUNDICE

*E. G. Tagiyev*

**Summary.** Cytokine and immunological parameters in 67 patients with non-neoplastic breast origin were studied. In all patients the cause of acute jaundice was choledocholithiasis. The degree of hepatic dysfunction determined by markers of cholestasis and cytolysis of hepatocytes. In the peripheral blood studied CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> SF, Ig A, M and G, CIC, and the concentration of TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10. In patients with mechanical jaundice of benign origin in the T-immunity occurs immunosuppression, which manifests itself in a decrease in the number of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> potential, the ratio of CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> and phagocytic activity of neutrophils. The imbalance in the cytokine network at local and systemic level interrelated and reflect the peculiarities of pathological process (degree of hepatic dysfunction, the presence of infection).

**Key words:** obstructive jaundice, purulent cholangitis, cytokine profile.