

# СОДЕРЖАНИЕ

## ВВЕДЕНИЕ

.....  
3

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

..... 5

1.1. Механическая желтуха и современные представления о ней

..... 5

1.1.1. Злокачественные новообразования, осложненные механической желтухой ..... 8

1.1.2. Патогенез

..... 8

1.1.3. Ранняя диагностика генеза механической желтухи

..... 10

1.2. Роль нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи

злокачественного генеза

..... 11

1.2.1. Проопухолевавшая активность нейтрофила

..... 12

1.2.2. Хемилюминесценция: спонтанная и индуцированная

..... 13

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

..... 15

2.1. Объект и материалы исследований

..... 15

2.2. Хемилюминесцентный метод определения нейтрофильных гранулоцитов

..... 15

2.3. Статистические методы

..... 16

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	17
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	26
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	27
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	28
ПРИЛОЖЕНИЕ	33

3

## ВВЕДЕНИЕ

За последнее время, а точнее за последние 10 лет, значительно возросло число пациентов со злокачественными опухолями органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) [3].

Заболеваемость злокачественными опухолями ГПДЗ составляет 8–10 на 100000 населения. 70-95% пациентов с такой патологией поступают в клинику

с синдромом механической желтухи (МЖ). Благоприятным исходом лечения

может служить лишь радикальная хирургическая операция, но, к сожалению, операбельность в данном случае составляет всего около 10-15%. Проведение хирургического вмешательства сопровождается значитель-

ным количеством осложнений после операции и летальностью [17].

Данный синдром развивается вследствие возникновения

непроходимости магистральных желчных путей. По данным разных авторов, в

68% случаев причиной механической желтухи являются опухолевые поражения органов ГПДЗ [9].

В прогрессировании механической желтухи одними из важнейших факторов являются: этиопатогенез состояния, сопутствующие заболевания пациента, уровень билирубина в крови, возможное наличие или отсутствие

осложнений, при этом также имеются доказательства патогенетической роли

уровня билирубина в крови в развитии печеночной недостаточности (ПН). Не исключена роль неспецифического звена иммунитета в развитии данной патологии [14].

Нейтрофильные гранулоциты являются ключевыми клетками воспаления и представляют собой достаточно высокореактивное звено в иммунной системе

человека. Они одними из первых реагируют на развивающуюся патологию и

первыми мигрируют к опухоли на ранних стадиях ее формирования.

4

В связи с этим целью моей работы является изучение

неспецифического звена иммунитета у больных механической желтухой злокач

ественного генеза.

Исходя из поставленной цели, были сформулированы следующие задачи:

□ определить спонтанную хемилюминесцентную активность

нейтрофильных гранулоцитов (НГ) у больных механической желтухой

злокачественного генеза по сравнению с контрольной группой до патогенетического лечения и в динамике;

□ определить индуцированную хемилюминесцентную активность НГ у больных механической желтухой злокачественного генеза по сравнению с контрольной группой до патогенетического лечения и в динамике;

□ определить спонтанную и индуцированную хемилюминесцентную активность НГ у больных механической желтухой злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина.

Работа проводилась на базе лаборатории клинической патофизиологии НИИ Медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН.

5

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Механическая желтуха и современные представления о ней

Желтуха является одной из самых ранних болезней, известной человечеству [37].

За последние годы был отмечен прогресс в росте количества больных с МЖ [15].

Механическая желтуха - тяжелая патология, характеризующаяся наличием желчной гипертензии с нарушением оттока желчи в двенадцатиперстную кишку [24, 28, 39]. Физиологический цикл обмена билирубина и некоторых ферментов при данном синдроме нарушается, и

появляются определенные клинические симптомы [2, 27, 31]. Нарушения оттока желчи из печени часто приводят к синдрому холестаза, связанного с

высокими темпами заболеваемости и смертности у пациентов [32, 36].

Синдром МЖ объединяет довольно обширную группу заболеваний, в которой наиболее ярким и общим клиническим признаком является пожелтение кожных покровов и склер. Это происходит в связи с повышением концентрации билирубина в крови, что является следствием нарушенной проходимости магистральных желчных протоков [15].

МЖ приводит к серьезным функциональным изменениям в почках и печени. Барьерная функция желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) понижается.

Также данный синдром подавляет иммунную функцию и механизмы гемостаза,

а метаболическая активность печени угнетается [19]. В клинической практике,

билиарная обструкция часто приводит к септическим осложнениям, в результате чего возникают системные и печеночные воспалительные реакции [21, 29].

МЖ может быть вызвана гетерогенной группой заболеваний, которая включает как доброкачественные, так и злокачественные заболевания [22, 38].

6

Причины механической желтухи в настоящее время изучены достаточно хорошо. По этиологическому принципу они могут быть объединены в несколько групп:

1. Пороки развития:

- атрезии желчевыводящих путей
- гипоплазия желчных ходов;
- кисты холедоха,

- дивертикулы двенадцатиперстной кишки, расположенные вблизи БДС,

## 2. Доброкачественные заболевания желчных путей:

- желчнокаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом
- вколоченные камни БДС,
- воспалительные стриктуры желчевыводящих путей,
- острый папиллит, стеноз БДС,

## 3. Воспалительные заболевания:

- острый холецистит с перипроцессом,
- холангит,
- панкреатит (особенно хронический индуративный),
- альвеолярный эхинококкоз в области ворот печени;

## 4. Опухоли:

- папилломатоз желчных ходов,
- рак печеночных и общего желчного протоков,
- рак БДС,
- рак головки поджелудочной железы,
- метастазы и лимфомы в воротах печени;

5. Стриктуры магистральных желчных протоков, развивающиеся в результате операционной травмы [9].

За последние десять лет отмечается рост больных с доброкачественной и злокачественной патологией органов ГПДЗ, что естественно приводит к существенному увеличению числа пациентов с синдромом МЖ [9]. Данные 7

злокачественные опухоли составляют 5,4 % в структуре онкологической заболеваемости России [16].

Поражение поджелудочной железы является наиболее встречаемым среди злокачественных опухолей, которые сопровождаются МЖ. Также среди таких

опухолей можно выделить рак желчных протоков и большого дуоденального

сосочка (БДС) и рак желчного пузыря [13]. Для пациентов со злокачественной

МЖ прогрессирование механической желтухи является непосредственной угрозой для выживания в дополнение к значительному сокращению качества жизни [40].

У пациентов пожилого и старческого возраста со злокачественными новообразованиями развитие МЖ может серьезно отяготить течение основного заболевания.

Хирургические вмешательства, которые выполняются при механической желтухе, могут сопровождаться большим числом осложнений. Летальность в

этом случае, по данным ряда авторов, достигает 28-30% у больных со злокачественными новообразованиями, и 4,8-7,2 % у больных с неопухолевым

желтухой. [9, 12, 23]. И это несмотря на достижения современной клинической

хирургии. Одним из методов лечения механической желтухи является резекция

печени. На сегодняшний день проводить этот метод очень рискованно из-

за высокой степени осложнения [33].

Для лечения пациентов с МЖ злокачественного генеза часто в качестве

лечения используют чрескожный трансгепатический билиарный дренаж. Данный метод помогает снизить уровень билирубина [26].

Холангит и печеночная недостаточность являются наиболее опасными из ряда осложнений МЖ. Частота их развития довольно высокая, а летальность по данным разных авторов колеблется от 4,7 до 28,5 % [18].

8

### 1.1.1. Злокачественные новообразования, осложненные механической желтухой

Синдром механической желтухи развивается при большом количестве различных заболеваний, которые объединяет общий и основной признак —

непроходимость желчных путей. Наиболее частая причина этих заболеваний —

первичные и метастатические опухоли гепатобилиарной зоны [7]. МЖ является

серьезным осложнением у больных со злокачественными новообразованиями

[25].

Опухоли органов гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ) составляют около 15% всех злокачественных новообразований пищеварительного тракта и

их количество имеет тенденцию к увеличению [8].

В общей структуре злокачественных опухолей, сопровождающихся механической желтухой, наиболее часто встречается поражение поджелудоч-



ной железы, рак желчных протоков, а также рак большого дуоденального

сосочка (БДС) и рак желчного пузыря [13, 34].

Наиболее опасные осложнения механической желтухи – это холангит и печеночная недостаточность. Частота их развития высока, а летальность по

данным разных авторов колеблется от 4,7 до 28,5 % [13, 18].

### 1.1.2. Патогенез

Синдром механической желтухи возникает при многих заболеваниях, общим осложнением которых является развитие непроходимости желчных

путей. Возникающая гипертензия в желчных путях, отсутствие желчи в кишечнике приводят к развитию воспалительных изменений билиарного тракта, а поступление элементов желчи в кровь вызывает интоксикацию и

развитие тяжелых морфофункциональных нарушений паренхимы печени, почек и других органов и систем [1, 7].

Патогенез поражения печеночных клеток при синдроме механической желтухи заключается в повреждении мембран гепатоцитов за счет снижения

9

содержания в них фосфатидилхолина; в метаболических нарушениях окислительных процессов (накопление в гепатоцитах свободных жирных кислот и триглицеридов), приводящих к оксидантному стрессу; секреции купферовскими клетками провоспалительных цитокинов; трансформации эндотелиальных клеток в фибробласты; развитию инсулинорезистентности,

приводящей к нарушению липогенеза, обмена глюкозы [11, 35].

При непродолжительной (несколько дней) блокаде оттока желчи развивается относительная адаптация гепатоцитов к холестазу, что сопровождается уменьшением секреции желчи и снижением активности некоторых ферментов печени. При длительной обтурации желчевыводящих

путей происходит срыв этих адаптационных механизмов [11].

Одним из важнейших механизмов защиты при механической желтухе является активация системы гемостаза вследствие развития воспаления.

Ответная реакция организма на патогенный стимул, например инфекцию,

характеризуется мощным выбросом медиаторов межклеточного взаимодействия - интерлейкина  $1\beta$ , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли-

$\alpha$ , хемокинов и молекул адгезии. В свою очередь, способность цитокинов

стимулировать эндотелий и привлекать в патологический очаг клетки неспецифического иммунного ответа приводит к лейкоцитарной инфильтрации экстраваскулярного пространства. Последующий выход протеолитических ферментов из гранул активированных лейкоцитов ведет к

необратимой деструкции окружающих тканей. На поверхности эндотелиоцитов, тромбоцитов и моноцитов происходит секреция тканевого фактора,

запускающего коагуляционный каскад. В итоге происходит образование и отложение фибрина, что приводит к появлению тромбов микроциркуляции с

дальнейшим развитием полиорганной недостаточности [20].

### 1.1.3. Ранняя диагностика генеза механической желтухи

Больных с синдромом механической желтухи относят к категории наиболее затруднительных в диагностическом отношении. Это происходит по

причине того, что с симптомом желтухи протекает большая группа заболеваний различного происхождения [6, 15]. Трудность диагностики механической желтухи и причин её возникновения обуславливает затяжной

характер болезни, что отрицательно отражается на её исходе. Большое количество больных поступают в хирургические стационары из инфекционного

отделения после длительной медикаментозной терапии [15].

Диагностика и определение причины механической желтухи базируется на следующих положениях:

- наличие соответствующих клинических проявлений;
- характерные изменения результатов лабораторных методов исследований: общих анализов крови и мочи, биохимических анализов крови, иммунологических, микробиологических исследований;
- характерные изменения при выполнении инструментальных исследований: ультразвукового (УЗИ), фиброхоледоскопии, эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии, компьютерной томографии, магнитно-резонансной и ядерно-магнитно-резонансной томографии [15].

Невзирая на огромный арсенал современных методов исследования, дифференциальная диагностика механической желтухи является сложной задачей, а позднее выявление истинной причины ее приводит к значительной задержке необходимого хирургического вмешательства [15].

Наиболее информативными лабораторными показателями являются определение уровня билирубина и его фракций, белка и его фракций, трансаминаз и щелочной фосфатазы, холестерина и его эфиров, железа. Они

позволяют оценить наличие и выраженность патологических синдромов [15].

11

Ведущее значение в диагностике данного синдрома имеют инструментальные исследования. Немаловажная роль в выборе необходимого

метода диагностики принадлежит степени инвазивности и доступности процедуры. В диагностике причин МЖ скрининг-методом является УЗИ [15].

Высокую степень достоверности в диагностике хирургических заболеваний печени, билиарного тракта и поджелудочной железы дают компьютерная томография, магнитно-резонансная и ядерно-магнитно-резонансная томография. Они позволяют определить протяженность и причину

обструкции. Возможность построения трехмерного изображения желчных протоков и выяснения соотношения их с портальной системой позволяет определить безопасный доступ и вид декомпрессии билиарного тракта [15].

1.2. Роль нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи злокачественного генеза

Нейтрофильные гранулоциты, являясь ключевыми клетками воспаления, представляют собой высокореперативное звено в иммунной системе. Они первыми реагируют на развивающуюся патологию и служат основным источником свободных радикалов, вызывающим окислительный стресс [4].

От фагоцитарной активности нейтрофилов во многом зависит эффективность противомикробной защиты организма [30]. Воспринимая многочисленные сигналы о дестабилизации внутренней среды, нейтрофилы

модулируют свои функции, нацеленные на ее восстановление.

Активированные

нейтрофилы сами становятся мощными эффекторами пусковых и регуляторных

механизмов каскадных реакций, обеспечивающих воспаление [4].

Нейтрофилы первыми мигрируют к опухоли на ранних стадиях ее формирования, усиленно инфильтрируют очаги опухолевого роста и становятся

активными компонентами стромы. Это говорит о том, что нейтрофилы являются неременными участниками процесса формирования и развития

опухоли. По отношению к опухоли нейтрофилы способны проявлять как противоопухолевую, так и проопухолевую активность, усиливая ангиогенез и

метастазирование [5, 10]. Ключевую роль в регрессии опухолей отводят активным формам кислорода, активным формам азота и цитокинам, продуцируемым нейтрофилами. В ответ на микробные и немикробные стимулы

нейтрофилы активно формируют во внеклеточном пространстве сетеподобные

структуры, состоящие из нуклеиновых кислот и ферментов, – нейтрофильные внеклеточные ловушки (Neutrophil Extracellular Traps, NETs), способные задерживать и убивать микроорганизмы [5].

### 1.2.1. Проопухолевая активность нейтрофила

Цитотоксический потенциал нейтрофила может быть направлен на уничтожение опухолевых клеток и в то же время способствовать прогрессии

опухоли, усиливая процессы мутагенеза, ангиогенеза и метастазирования [10].

Протеолитические ферменты, выбрасываемые нейтрофилами, могут способствовать ангиогенезу, инвазии, метастазированию опухоли. Среди протеолитических ферментов, секретируемых инфильтрующими опухоль нейтрофилами, особое значение имеют матриксные металлопротеиназы (ММП)

-9 и -13, которые активно преобразуют межклеточный матрикс [10].

Существует теория иммуноредактирования или как ее называют в англоязычной литературе, гипотеза «трех Е». Предполагается, что процесс

иммуноредактирования включает в себя 3 стадии: элиминацию, равновесие и избегание. Элиминация характеризуется тем, что иммунные клетки распознают

и удаляют возникающие в организме трансформированные клетки. Во второй фазе (равновесия) иммунные и опухолевые клетки сосуществуют в равновесных отношениях. Опухолевым клеткам свойственна повышенная генетическая нестабильность, а иммунные клетки пытаются распознать и

удалить постоянно мутирующие опухолевые клетки. В этот период агенты,

13

продуцируемые опухолевыми клетками, необратимо модифицируют сами нейтрофилы и другие иммунные клетки. В третьей фазе (избегания) иммунные

клетки становятся некомпетентными по отношению к опухолевым клеткам, что

позволяет последним прогрессировать и распространяться [10].

Смена противоопухолевого действия нейтрофилов на проопухолевое может быть следствием влияния биологически активных веществ, продуцируемых опухолевыми клетками. Существует взаимосвязь между уровнем цитокинов и хемотаксических факторов, выделяемых раковыми клетками, и степенью вовлеченности нейтрофилов в иммунный ответ.

Широкий

спектр продуцируемых опухолью цитокинов и факторов роста создает и поддерживает определенное микроокружение развивающейся опухоли.

Активация провоспалительной активности нейтрофилов (высокая продукция

активных форм кислорода, повышенная экспрессия адгезивных молекул) является следствием влияния опухолевых клеток на сигнальные пути нейтрофилов [10].

### 1.2.2. Хемилюминесценция: спонтанная и индуцированная

Спонтанная и индуцированная хемилюминесценции позволяют идентифицировать первичные иммунодефициты фагоцитарной системы [12].

Для больных механической желтухой хемилюминесценция является

самым главным диагностическим критерием. Также определение хемилюминесценции имеет значение для оценки общего состояния больного.

Повышение как спонтанной, так и индуцированной хемилюминесценции обычно является результатом наличия в организме воспалительных процессов

инфекционной, аутоиммунной и аллергической природы [12].

Обострение данных процессов всегда дает повышение показателей хемилюминесценции. В определенных пределах имеется корреляция между

показателями хемилюминесценции и течением заболевания: высокие  
14

показатели совпадают с гладким течением, низкие показатели служат прогностически неблагоприятным признаком [12].

В то же время чрезмерная активация лейкоцитов, выражающаяся в запредельных показателях индуцированной люминолзависимой хемилюминесценции, ведет к истощению защитных функций лейкоцитов и

также служит неблагоприятным прогностическим признаком [12].

15

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Объект и материалы исследований



Было обследовано 42 больных МЖ злокачественного генеза, поступивших в 1 хирургическое отделение БСМП, и 125 практически здоровых людей.

В повторном обследовании принимали участие 15 больных МЖ злокачественного генеза и 125 практически здоровых людей.

Материалом для исследования служила кровь больных механической желтухой (10 мл), забранная утром натощак из локтевой вены, в вакутейнеры с добавлением раствора гепарина натрия (5 ЕД/мл).

## 2.2. Хемилюминесцентный метод определения нейтрофильных гранулоцитов

1. 2 мл менее плотного фикола наслаиваются на 1 мл более плотного фикола. Далее наслаивается 1 мл лейкоцези. Центрифугируется на 1000

оборотов 40 минут.

2. Лейкоцитарное кольцо собирается в пробирку с 1 мл раствора Хенкса.

Лейкоцитарный супернатант дважды отмывается в растворе Хенкса без фенолового красного по 10 минут при 500g.

3. Супернатант сливается, оставшиеся нейтрофильные гранулоциты разводятся в 1мл Хенкса, и получаютя взвесь. Для подсчёта клеток в планшет

добавляются 40 мкл уксусной кислоты, 10 мкл лейкоцези и подсчитывается количество нейтрофильных гранулоцитов в камере Горяева в 5 больших квадратах по диагонали.

4. Количество клеток определяются по формуле

$(X1 \cdot 11 \cdot 1000) / 0,02 = (X2 / 2000000) - 1$  – количество Хенкса, необходимое  
добавить

к 1мл лейкоцитарной суспензии, где X1-суммарное количество клеток в  
5

квадратах, X2-количество нейтрофилов в 1мл суспензии (необходимое  
количество клеток  $2 \cdot 10^6$ ).

16

5. Для проведения хемилюминесценции готовятся следующие пробы: 200  
мкл взвеси нейтрофильных гранулоцитов, 20 мкл донорской сыворотки,  
240

мкл раствора Хенкса, 50 мкл люминола.

6. Концентрацию клеток измеряют на приборе КФК-2 при  $\lambda = 590$  нм  
относительно физиологического раствора.

7. Хемилюминесцентный анализ проводят в 2 кюветах.

8. Получают кривую хемилюминесценции. Определяют величину  $T_{max}$ ,  
 $I_{max}$ ,  $S_{cur}$ .

### 2.3. Статистические методы

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета  
прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Описание выборки  
проводилось с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного  
размаха

в виде 25 и 75 перцентилей (C25 и C75). Достоверность различий  
между

показателями независимых выборок оценивали по критерию Манна-  
Уитни,

при  $p < 0.05$ .

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МЖ – механическая желтуха

ГПДЗ - гепатопанкреато-дуоденальная зона

ПН – печеночная недостаточность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

БДС - большой дуоденальный сосочек

УЗИ - ультразвуковая диагностика

ММП – матриксные металлопротеиназы

ХЛ – хемилюминесценция

НГ – нейтрофильные гранулоциты

T max – время выхода на максимум

I max – максимум интенсивности

S cur – площадь под кривой

28

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асмарян А.Г. Сравнительная оценка различных методов декомпрессии желчных протоков при механической желтухе, вызванной опухолями панкреатобилиарной зоны, применяемых перед лучевой терапией / А.Г. Асмарян [и др.] // Вестник РНЦРР. – 2013.
2. Винник Ю.С. Хирургическая коррекция синдрома механической желтухи /

Ю.С. Винник [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27. - № 3. –

С. 116-119.

3. Гридасов И.М. Динамика окислительного стресса и состояния антиоксидантного потенциала у больных с механической желтухой опухолевого генеза при коррекции желчеоттока / И.М. Гридасов [и др.] // ФГБУ

«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт».

4. Гринштейн И.Ю. Особенности респираторного взрыва и метаболизма нейтрофилов крови у больных с разной чувствительностью к ацетилсалициловой кислоте при остром коронарном синдроме / И.Ю.

Гринштейн [и др.] // Оригинальные исследования ТМЖ. – 2016. - №4. – С. 61-

65.

5. Долгушин И.И. Функциональная активность нейтрофилов и процессы формирования ими сетей внеклеточной ДНК при встрече с опухолевыми клетками карциномы молочной железы / И.И. Долгушин [и др.] // Медицинский

вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9. - №5. – С. 132-135.

6. Захарова А.В. Усовершенствование диагностической и хирургической тактики у больных с механической желтухой / А.В. Захарова // Практическая медицина. – 2013. – № 2(67). – С. 156-159.

7. Калаханова Б.Х. Современный подход к выбору сроков эндобилиарного

протезирования у больных механической желтухой опухолевого генеза / Б.Х.

Калаханова [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 6. - №4. – С. 97-101.  
29

8. Криворучко И.А. Выбор способа дренирования желчных протоков при лечении больных злокачественными заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны, осложненных механической желтухой / И.А. Криворучко [и др.]

// Современный научный вестник. – 2013. - №17 (156). – С. 13-20.

9. Малков И.С. Малоинвазивные эндоскопические вмешательства в лечении

больных с механической желтухой / И.С. Малков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8. – С. 78-81.

10. Мальцева В.Н. Неоднозначность роли нейтрофила в генезе опухоли / В.Н.

Мальцева [и др.] // Цитология. – 2009. – Т.51. - №6. – С. 467-474.

11. Натальский А.А. Современные представления о печеночной недостаточности

в хирургии / А.А. Натальский [и др.] // Российский медико-биологический

вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. - №4. – С. 138-147.

12. Никольский В.И. Анализ осложнений миниинвазивных технологий лечения

пациентов с синдромом механической желтухи / В.И. Никольский [и др.] //

Медицинский альманах. – 2013. - № 5(29). – С. 108-110.

13. Сайфутдинов И.М. Результаты эндоскопического лечения больных с механической желтухой злокачественного генеза / И.М. Сайфутдинов [и др.] //

Поволжский онкологический вестник. – 2015.

14. Смирнова О.В. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня

билирубина / О.В. Смирнова [и др.] // Биологические науки.

Фундаментальные

исследования. – 2015. - № 2. – С. 2174-2179.

15. Ступин В.А. Лечение нарушений функции печени у больных с механической желтухой доброкачественного генеза / В.А. Ступин [и др.] //

Клиническая медицина. – 2013. - №11. – С. 53-56.

16. Тарасенко С.В. Нозологическая структура синдрома механической желтухи

/ С.В. Тарасенко [и др.] // Анналы хирургии. – 2012. - № 1. – С. 63-66.  
30

17. Тарасов А.Н. Тактика хирургического лечения и особенности предоперационной подготовки больных со злокачественными опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны / А.Н. Тарасов [и др.] // Экспериментальная

и клиническая гастроэнтерология. – 2014. - №11. – С. 51-58.

18. Федоров В.Э. Индивидуализация тактики ведения больных механической

желтухой при остром калькулезном холецистите / В.Э. Федоров [и др.] //

Медицинские науки. – 2015. - №1. – С. 618-622.

19. Фокин Д.В. Декомпрессия билиарного тракта в лечение механической желтухи / Д.В. Фокин [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. - №10. – С. 158-160.

20. Шойхет Я.Н. Интенсивность и взаимодействие протеолитических, гемостатических и воспалительных реакций у больных с механической

желтухой / Я.Н. Шойхет [и др.] // Проблемы клинической медицины. – 2014.

-

№ 3. – С. 22-27.

21. Abraham S. Consequences of Kupffer cell blockade on endotoxin-induced

inflammatory and hepatic microcirculatory reactions during experimental biliary

obstruction. - 2009. – С. 1-3.

22. Bimal Ch. Etiological Spectrum of Obstructive Jaundice in a Tertiary Care Hospital // Global journal of medical research. – 2015. № 4 (1). – С. 15-17.

23. Chandrashekhara S.H. Current status of percutaneous transhepatic biliary drainage in palliation of malignant obstructive jaundice: a review / S.H.

Chandrashekhara [at al.] // Indian J Palliat Care. – 2016. - № 22(4). – С. 378-387.

24. Chien-Hua Chen. Endosonography for suspected obstructive jaundice with no definite pathology on ultrasonography // Journal of the Formosan Medical

Association. – 2015. – Т.114. - №9. – С. 820-828.

31

25. Chuan Hu. Drainage alone or combined with anti-tumor therapy for treatment of

obstructive jaundice caused by recurrence and metastasis after primary tumor

resection // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2014. - № 15. – С. 2681-2684.

26. Chuan Hu. Internal-external percutaneous transhepatic biliary drainage for patients with malignant obstructive jaundice // Asian Pacific Journal of Cancer

Prevention. – 2014. - № 15. – С. 9391-9394.

27. Chung-Hoon Yu. A Case of Successful Treatment for Obstructive Jaundice in

- Hepatocellular Carcinoma with A Biliary Invasion by Transcatheter Arterial Chemoembolization after Biliary Drainage // Korean J Pancreas Biliary Tract. – 2014. - № 19 (1). – C. 31-36.
28. Hassold N. Pseudoaneurysms of the right hepatic artery causing obstructive jaundice: endovascular management // Vasa. – 2014. - № 43. – C. 298-302.
29. Huang YH. Hepcidin protects against lipopolysaccharide-induced liver injury in a mouse model of obstructive jaundice // j.peptides. – 2012. – C. 4-5.
30. Kobayashi Y. Neutrophil biology: an update // EXCLI J. - 2015. - №14. – C. 220–227.
31. Kunjam Modha. Clinical approach to patients with obstructive jaundice // Techniques in Vascular and Interventional Radiology. – 2015. – T. 18. - №4. – C. 197-200.
32. Li CH. Effects of combined anisodamine and neostigmine treatment on the inflammatory response and liver regeneration of obstructive jaundice rats after hepatectomy / - 2014. – C. 1-2.
33. Li X. Hepatoprotective effect of ulinastatin in a rat model of major hepatectomy after obstructive jaundice / - 2015. – C. 2-3.
- 32
34. Lin L. Intervention of TLR4 signal pathway cytokines in severe liver injury with obstructive jaundice in rats // Int J Sports Med. – 2012.
35. Martinez-Cecilia D. Oxidative stress influence on renal dysfunction in patients with obstructive jaundice: A case and control prospective study // Redox biology. –



2016. - № 8. – C. 160-164.

36. Onder A. The effects of erythropoietin on bacterial translocation and inflammation in rats with obstructive jaundice. – 2014. – C. 1-2.

37. Poduri C. Jaundice: A brief historical perspective // *Apollo Medicine*. – 2016. – T.13. - №2. – C. 76-79.


38. Wei-Feng Yu. Obstructive jaundice and perioperative management // *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. – 2014. – T. 52. - №1. – C. 22-29.

39. Yilmaz E.E. The protective effects of pomegranate on liver and remote organs caused by experimental obstructive jaundice model // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2016. - №20. – C. 767-772.

40. Zheng Zh. Comparison of efficiency and prognostic analysis in four biliary drainages for treatment of malignant obstructive jaundice // *Int J Clin Exp Med*. – 2016. - № 9 (6). – C. 11409-11418.

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
«СИБИРСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
Институт фундаментальной биологии и биотехнологии  
Кафедра медицинской биологии

УТВЕРЖДАЮ

  
Заведующий кафедрой  
Е. И. Шишацкая  
Инициалы, фамилия  
подпись  
« 23 » июня 2017г.

### БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

06.03.01 - Биология

Особенности неспецифического звена иммунитета у больных  
механической желтухой злокачественного генеза

Руководитель

  
подпись, дата

профессор, д.м.н  
должность, ученая степень

О.В. Смирнова  
инициалы, фамилия

Выпускник

  
подпись, дата

А.А. Федченко  
инициалы, фамилия

Красноярск 2017