



К вопросу об иммунных нарушениях при обтурационной желтухе

Ю.С. Винник, Е.В. Дябкин

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Визитовского»,
кафедра общей хирургии, г. Красноярск, Российская Федерация

В представленной статье проводится литературный обзор по иммунным нарушениям при патологии печени. Обсуждаются вопросы, касающиеся основных причин и механизма развития печёночно-клеточной недостаточности. Описано клиническое значение интегральных гематологических индексов при обтурационной желтухе.

Показано, что происходит снижение системного клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной способности лейкоцитов, бактерицидности сыворотки крови, а также других показателей неспецифической резистентности организма. У пациентов в послеоперационном периоде отмечается снижение иммунного ответа, которое проявляется уменьшением количества Т- и В-лимфоцитов, выраженным снижением фагоцитарной активности лейкоцитов, гипоиmmуноглобулинемией с нарушением соотношения между фракциями за счёт увеличения содержания IgA и IgM и уменьшения уровня IgG в крови и жёлчи.

Ключевые слова: обтурационная желтуха, иммунитет, печёночно-клеточная недостаточность, интегральные гематологические индексы

Проблема диагностики и лечения обтурационной желтухи (ОЖ), объединяющей обширную группу заболеваний, в последние годы приобрела особую актуальность и является одной из стоящих задач хирургии [1,2]. Неуклонный рост числа больных с данной патологией, увеличение среди них числа лиц пожилого и старческого возраста, обостряет необходимость совершенствования методов диагностики и патогенетического лечения [3]. Лечение различных заболеваний, осложнённых обтурационной желтухой, в настоящее время остаётся сложной проблемой, которая в первую очередь связана с развитием печёночно-клеточной недостаточности (ПКН).

Ведущим патогенным фактором в развитии ПКН до недавнего времени считалась гипоксия печёночных клеток в результате снижения гипоксического анаэробного дыхания и окислительного фосфорилирования, снижения биоэнергетических процессов в митохондриях гепатоцитов [4]. Однако сегодня всё больше внимания уделяется изменению иммунного статуса у больных с ПКН [5,6].

Уже в первых работах по иммунопатологии печени был сделан вывод о возможной центральной роли иммунных механизмов в возникновении и поддержании воспалительно-деструктивных процессов в паренхиме органа [7-9]. Но, несмотря на это, сам характер таких патогенетически значимых иммунологических реакций оставался долгое время недостаточно изученным.

Интоксикация, развивающаяся при острых воспалительных заболеваниях в жёлчевыводящих путях, нарушает функционирование иммунной системы. Это проявляется в уменьшении количества циркулирующих клеточных элементов, угнетении роста, созревания и миграции, накоплении избыточного количества циркулирующих комплексов антитело-антиген в сыворотке крови из-за нарушения процессов их элиминации [10,11].

Клинические наблюдения показывают, что для оценки функции печени у пациентов с экстрапечёчным холестазом недостаточно руководствоваться уровнем билирубина [9,12,13]. Обтурация жёлчных путей является лишь пусковым механизмом глубоких патофизиологических изменений в организме, в том числе в системе иммунитета [14,15].

В исследованиях ряда авторов показано, что ведущей причиной снижения фагоцитоза при обтурационной желтухе является холемия [2,6,16,17]. Это проявляется прогрессирующим уменьшением фагоцитарной активности лейкоцитов примерно в 2 раза, угнетением внутриклеточного переваривания микроорганизмов, снижением бактерицидной активности сыворотки крови, которые не имеют тенденции к улучшению в раннем послеоперационном периоде после жёлчеотводящих операций. К нормальным величинам фагоцитарная активность приближается только к концу 2–3 недели послеоперационного



периода. Показатель завершённости фагоцитоза возрастает, но не достигает нормы. Улучшение показателей фагоцитоза идёт параллельно снижению уровня билирубина, уменьшению желтухи, улучшению общего состояния пациентов [2,9,11].

Содержание иммуноглобулинов, особенно IgG, в сыворотке пациентов с жёлчнокаменной болезнью до лечения повышено, что свидетельствует о наличии антигенного раздражения и способности организма к иммунному ответу [18-20]. Установлено, что IgA жёлчи синтезируется преимущественно в слизистой оболочке жёлчных путей, в том числе плазмочитами. Продуцируемый местно IgA играет важную роль в резистентности мельчайших жёлчных ходов к различным повреждениям. При болезнях печени наблюдаются в основном количественные, а не качественные изменения сывороточных иммуноглобулинов [5,21].

Титр комплемента до и после лечения существенно не изменяется, хотя у пациентов с умеренно выраженным процессом он обычно возрастает, а при деструктивных формах холецистита понижается [15,22-24].

Иммунные реакции, обусловленные клеточными и гуморальными факторами, при поражении печени коррелируют в большинстве случаев с биохимическими показателями активности процесса, такими как увеличение щелочной фосфатазы, повышение содержания гамма-глобулинов, снижение содержания альбумина, и могут служить критериями [4,5,22].

Обтурационная желтуха является одним из наиболее тяжёлых осложнений при заболевании органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Частота осложнений и летальность при ОЖ остаются высокими, что в значительной мере обусловлено развивающейся интоксикацией [17,18,25]. Оценка этого показателя у пациентов с данной патологией во многом ещё субъективна, основывается на жалобах и неспецифических симптомах (общее состояние, окраска кожных покровов, тахикардия, снижение диуреза). Качественная оценка степени интоксикации необходима для контроля эффективности проводимого лечения, оценки динамики патологического процесса и выбора сроков и методов оперативного лечения [1,12,15,26].

Присоединение ОЖ утяжеляет состояние пациента, вызывая более выраженный иммунодефицит клеточного звена на протяжении всего времени после операции: снижено общее количество Т-лимфоцитов на 25–35% и В-лимфоцитов на 30–40%, снижен фагоцитарный индекс до $42,0 \pm 0,3\%$ при увеличенном в 1,7 раза фагоцитарном числе. В холедохеальной жёлчи, начиная с первых суток послеоперационного периода, происходит постепенное увеличение показателей

IgA и IgM, которые к 10–11 суткам превышают контрольные значения на 40% и 30%, соответственно. Количество IgG на протяжении всего послеоперационного периода снижено на 20–22% [10,21].

Следовательно, при ОЖ происходит снижение системного клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарной способности лейкоцитов, бактерицидности сыворотки крови и других показателей неспецифической резистентности организма [11].

На разных стадиях воспалительного процесса регуляторное действие исполняют различные типы компетентных клеток; то есть, по изменению лейкоцитарной формулы с учётом интегральных гематологических индексов можно судить о выраженности воспалительного процесса и степени нарушения иммунной системы [4,27-29].

Интегральные гематологические индексы (ИГИ) по отношению отдельных клеточных популяций характеризуют состояние иммунологической реактивности и уровень воспалительного процесса в организме. Использование математических интегральных показателей, часть которых изменяется уже в предпатологическом периоде или на самых ранних стадиях заболевания, позволяет, не прибегая к специальным методам исследования, оценить в динамике состояние различных звеньев иммунной системы [30-32].

Наибольшее распространение получила методика определения токсичности путём вычисления интегральных гематологических индексов: лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу (ЛИИ-1), лейкоцитарный индекс интоксикации по Островскому (ЛИИ-2), абсолютный лимфоцитоз (АЛ), индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ), повышение которых свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности организма, а также являются маркерами тканевой дегенерации; индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ), индекс стресса (ИС), которые отражают взаимоотношения гуморального и клеточного звеньев иммунной системы; индекс соотношения сегментоядерных нейтрофилов к лимфоцитам (ИСЛ), индекс соотношения лимфоцитов к эозинофилам (ИСЛЭ), индекс соотношения лимфоцитов к скорости оседания эритроцитов (ИЛСОЭ), которые позволяют судить об уровне эндогенной интоксикации, связанной с инфекционным или воспалительным процессом; индекс соотношения лимфоцитов к гранулоцитам (ИЛГ), который позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию [19,27,30,33].

Клиническое значение расчёта ИГИ заключается в определении тяжести воспалительного процесса, а также возможности применения их как критериев,



помогающих, наряду с клиническими и лабораторными исследованиями, диагностировать прогрессирование процесса и развитие гнойных осложнений [10,19,27].

Хирургическое лечение жёлчнокаменной болезни, особенно её осложнённых форм (острый холецистит, холедохолитиаз, обтурационная желтуха, гнойный холангит), является одной из наиболее сложных и во многом не решённых проблем абдоминальной хирургии, что связано с большим количеством послеоперационных осложнений (24–35%) [16,33–35]. Осложнения, возникающие у пациентов, перенёвших оперативное лечение, в значительной мере предопределены объективными факторами: характером основного заболевания, особенностями клинической картины, затрудняющими диагностику и увеличивающими длительность послеоперационного периода, сопутствующей патологией, шоком, кровопотерей, состоянием иммунитета [11,26,29].

Установлено, что обширная операция на печени сопровождается увеличением экспрессии лейкоцитарного CD 11b, и это увеличение в первый день послеоперационного периода может предсказывать развитие сепсиса. Другой важный маркёр лейкоцитарных клеток – CD16, рецептор для Fc – фракции IgG. Взаимное соединение этих рецепторов стимулирует активацию кислородного голодания [24,36].

Кроме хирургической агрессии, на состояние организма огромное влияние оказывает характер обезболивания. Наркоз, так или иначе, вызывает иммунодепрессию [9,23]. Операция длительностью более двух часов и сопровождающаяся кровопотерей, превышающей 1000 мл, даже при адекватном обезболивании приводит к выраженному изменению иммунитета, проявляющемуся в снижении количества розеткообразующих клеток, особенно в популяции В-лимфоцитов, уменьшении уровня иммуноглобулинов (более выраженные изменения происходят с IgM). Эти изменения наблюдаются сразу после операции и достигают максимума к третьему дню послеоперационного периода [1,26]. Применение кортикостероидов в процессе оперативного вмешательства усугубляет иммунодефицит и замедляет процесс восстановления иммунного ответа [25,29,37].

В послеоперационном периоде происходит угнетение иммунного ответа, проявляющееся уменьшением абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, значительным снижением фагоцитарной активности лейкоцитов, гипоиmuноглобулинемией с нарушением соотношения между фракциями за счёт увеличения содержания IgA и IgM и уменьшения уровня IgG в крови и жёлчи. МЖ усиливает эти неблагоприятные сдвиги в послеоперационном периоде [10,37–40].

Необходимость в улучшении результатов хирургического лечения осложнённых форм жёлчнокаменной болезни требует дальнейшего изучения особенностей нарушений местного и системного иммунитета и способов их коррекции, а также разработки методов профилактики послеоперационных осложнений [5,6,41–43].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что у больных с обтурационной желтухой имеется выраженная иммунная недостаточность, причём основные изменения происходят в клеточном звене иммунитета, а так же в периферических гематологических индексах. Операционный стресс в сочетании с наркозом приводят к выраженной иммунодепрессии, коррекция которой требует более глубокого патогенетического изучения данной патологии. Проблема лечения больных обтурационной желтухой и её осложнённых форм продолжает быть весьма актуальной и требует проведения дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) / П.С. Ветшев // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 3. – С. 50–57.
2. Захарова А.В. Усовершенствование диагностической и хирургической тактики у больных с механической желтухой / А.В. Захарова // Практическая медицина. – 2013. – Т. 67, № 2. – С. 156–159.
3. Кононенко С.Н. Диагностика механической желтухи и пути повышения эффективности миниинвазивных технологий, направленных на её ликвидацию / С.Н. Кононенко, С.В. Лимончиков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – №9. – С. 4–10.
4. Lahmann B. E. Cholelithiasis – principles of diagnosis and management / B.E. Lahmann, G. Adrales, R.W. Schwartz // Current Surgery. – 2004. – Vol. 61, № 3. – P. 290–293.
5. Wagner M. New molecular insights into the mechanisms of cholestasis / M. Wagner, G. Zollner, M. Trauner // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 51, № 3. – P. 565–580.
6. Оптимизация комплексного лечения печёночной недостаточности при механической желтухе / Е.М. Липницкий, А.Е. Котовский, А.В. Чжао [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №1. – С. 40–42.
7. Изменения иммунного статуса при печёночной недостаточности / А.Н. Плеханов, Н.И. Соболева, А.И. Товаршинов [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2004. – Т. 49, № 8. – С. 8–12.
8. Jaundice as a presenting manifestation of giant cell arteritis / A. Pauwels, D. Nezri-Perez, S. Demmane [et al.] // Journal of Hepatology. – 2003. – Vol. 39, № 2. – P. 295–296.



9. Kelly E. A history of the dissolution of retained choledocholithiasis / E. Kelly, J. D. Williams, C. H. Organ Jr. // *American Journal of Surgery*. – 2000. – Vol. 180, № 2. – P. 86-98.
10. Natural history of asymptomatic bile duct stones at time of cholecystectomy / G. R. Caddy, J. Kirby, S. J. Kirk [et al.] // *Ulster Medical Journal*. – 2005. – Vol. 74, № 2. – P. 108-112.
11. Role of liver function tests in predicting common bile duct stones in acute calculous cholecystitis / W. K. Peng, Z. Sheikh, S. Paterson-Brown [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2005. – Vol. 92, № 10. – P. 1241-1247.
12. Иммунокоррекция тимогеном при хирургическом лечении осложнённых форм желчнокаменной болезни / В.Ф. Сухарев, В.Г. Медведев, Л.П. Пивоварова [и др.] // *Вестник хирургии*. – 1994. – № 153 (7-12). – С. 18-21.
13. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии / В.П. Шичкин // *Иммунология*. – 1998. – № 2. – С. 9-13.
14. Boyer J.L. New perspectives for the treatment of cholestasis: lessons from basic science applied clinically / J.L. Boyer // *Journal of Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, № 3. – P. 365-371.
15. Schirmer B. Cholelithiasis and cholecystitis / B. Schirmer, K.L. Winters, R.F. Edlich // *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 329-338.
16. Enhanced endothelial cell injury by activated neutrophils in patients with obstructive jaundice / Y. Shimizu, M. Miyazaki, H. Nakagawa [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1997. – Vol. 27, № 5. – P. 803-809.
17. Serum lipid spectrum in patients with calculous cholecystitis complicated by obstructive jaundice / I. Rusin, J. Levich, P. Garelik [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1998. – Vol. 28. – P. 218.
18. Иванов Ю.Б. Механическая желтуха: диагностический алгоритм лечения / Ю.В. Иванов, С.М. Чудных // *Лечащий врач*. – 2002. – № 7-8. – С. 76-78.
19. Дябкин Е.В. Особенности развития иммунодефицита у пациентов с механической желтухой неопухолевого генеза / Е.В. Дябкин, С.С. Винник, С.С. Дунаевская // *Новости хирургии*. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 30-35.
20. Макаров В.К. Новый способ диагностики поражения печени / В.К. Макаров // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2002. – № 12. – С. 8-10.
21. Луцевич О.Э. Эндовидеохирургические методики в лечении больных желчнокаменной болезнью / О.Э. Луцевич, С.А. Гордеев, Ю.А. Прохоров // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2007. – № 7. – С. 16-20.
22. Торгунаков А.П. Оценка индекса Кальф-Калифа / А.П. Торгунаков // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2008. – № 2. – С. 73-74.
23. Effectiveness and long-term results of laparoscopic common bile duct exploration / R. Ricciardi, S. Islam, J.J. Canete [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 19-22.
24. Long-term prognosis after treatment of patients with choledocholithiasis / K. Uchiyama, H. Hishiki, M. Tani [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2003. – Vol. 238, № 1. – P. 97-102.
25. Гейниц А.В. Применение временного магнитно-инфракрасного излучения в профилактике и в комплексном лечении печеночной недостаточности при механической желтухе / А.В. Гейниц, А.А. Мамедов, М. Мамедов // *Анналы хирургии*. – 2004. – № 4. – С. 41-48.
26. Freitas M. L. Choledocholithiasis: evolving standards for diagnosis and management / M.L. Freitas, R.L. Bell, A.J. Duffy // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12, № 20. – P. 3162-3167.
27. Synthesis and release of a neutrophil Fc gamma receptor / C. H. Wakefield, P. D. Carey, S. Foulds [et al.] // *American Journal of Surgery*. – 1995. – Vol. 170, № 3. – P. 277-284.
28. Improved cardiac function in patients with obstructive jaundice after internal biliary drainage: hemodynamic and hormonal assessment / J. Padillo, J. Puente, M. Gómez [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2001. – Vol. 234, № 5. – P. 652-656.
29. Дябкин Е.В. Состояние иммунной системы при патологии печени / Е.В. Дябкин, С.С. Дунаевская, Ю.С. Винник // *Новости хирургии*. – 2011. – Т. 19, № 1. – С. 112-116.
30. Дябкин Е.В. Интегральный анализ динамического изменения гематологических индексов и ферментов печени при механической желтухе доброкачественного генеза / Е.В. Дябкин // *Врач-аспирант*. – 2010. – Т. 41, № 4.2. – С. 317-324.
31. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В.К. Островский, А.В. Машенко, Д.В. Янголенко [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2006. – № 6. – С. 50-53.
32. Дябкин Е.В. Изменение интегральных гематологических показателей при перитоните / Е.В. Дябкин // *Врач-аспирант*. – 2012. – Т. 55, № 6.3. – С. 424-428.
33. Чистякова Г.Н. Использование интегральных гематологических индексов для оценки степени аутоинтоксикации организма при осложненной гестозом беременности / Г.Н. Чистякова, И.А. Газиева, И.И. Ремизова // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2005. – № 12. – С. 35-38.



34. Obstructive jaundice impairs hepatic sinusoidal endothelial cell function and renders liver susceptible to hepatic / H. Yoshidome, M. Miyazaki, H. Shimizu [et al.] // Journal of Hepatology. – 2000. – Vol. 33, № 1. – P. 59-67.
35. Кажина М.В. Интегрально-математические показатели гемограммы как критерии оценки тяжести течения хронического аднексита и эффективности терапии при традиционном методе лечения / М.В. Кажина, В.С. Васильев, Н.Н. Карпович // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 42-45.
36. Сухоруков В.П. Интегральные гематологические индексы как критерий тяжести и эффективности терапии преэклампсии / В.П. Сухоруков, С.А. Дворянский, Д.В. Попов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 11. – С. 47-50.
37. Carr-Locke D.L. Cholelithiasis plus choledocholithiasis: ERCP first, what next? / D.L. Carr-Locke // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130, №1. – P. 270-272.
38. Predictors of common bile duct lithiasis in laparoscopic era / G. Sgourakis, G. Dedemadi, A. Stamatelopoulou [et al.] // World Journal of Gastroenterology – 2005. – Vol. 11, № 21. – P. 3267-3272.
39. Value of magnetic resonance cholangiography in the preoperative diagnosis of common bile duct stones / A. Laopessi, P. Bouillet, D. Durr [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2001. – Vol. 96, № 8. – P. 2354-2359.
40. Ярема И.В. Предоперационная иммунная подготовка / И.В. Ярема, В.И. Сидоров, Н.Н. Сильманович // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 47-49.
41. Назаров Ш.К. Нейнфекционная диагностика механической желтухи / Ш.К. Назаров, Д.Р. Абдурахмонов, М.Т. Зулпиев // Вестник Авиценны. – 2012. – Т. 50, № 1. – С. 35-39.
42. Endobiliary stents in the human common bile duct in patients with obstructive jaundice / M.V. Gulubov, P. Hadjipetkov, D. Sivrev, G. Ilieva // Hepato-gastroenterology. – 2012. – Vol. 113, № 59. – P. 26-30.
43. Winger J. Diagnostic approach to the patient with jaundice / J. Winger, A. Michelfelder // Primary Care. – 2011. – Vol. 38, № 3. – P. 469-482.

Summary

To the issue of immune disturbance in obstructive jaundice

Yu.S. Winnick, E.V. Dyabkyn

State Educational Institution of Higher Professional Education «Krasnoyarsk State Medical University named of prof. V.F. Yezno-Yasenetsky», Chair of General Surgery, Krasnoyarsk, Russian Federation

In the present article is provided a literature review on immune disturbances in liver pathology. The discussed issues concerning the underlying causes and mechanisms of hepatocellular insufficiency development, the clinical significance of integral haematological indices in obstructive jaundice is described.

It is shown that there is a reduction of cellular and humoral immunity system, the phagocytic ability of leukocytes, bactericidal action of serum, as well as other indicators of non-specific resistance of organism. In postoperative period is noted reducing of immune response, which is manifested in decreasing number of T- and B-lymphocytes, pronounced decrease of phagocytic activity in leukocytes, hypoglobulinemia with disturbance of ratio between the fractions is due by increasing the content of IgA and IgM, and decreasing level of IgG in the blood and bile.

Key words: obstructive jaundice, immunity, hepatocellular insufficiency, integral hematological indices

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Винник Юрий Семёнович – заведующий кафедрой общей хирургии КрасГМУ;
Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
E-mail: dyabkyn@mail.ru