

УДК 612.017.1:616.36

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА

^{1,2}Смирнова О.В., ²Титова Н.М., ¹Манчук В.Т., ¹Елманова Н.Г.,

³Кочетова Л.В., ³Пахомова Р.А.

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»,
Красноярск, e-mail: imprn@imprn.ru;

²ФГАОУ ВПО «Сибирский федеральный университет», Красноярск, e-mail: rector@sfu-kras.ru;

³ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Красноярск, e-mail: rector@krasgmu.ru

Механическая желтуха (МЖ) – это тяжелая хирургическая патология, вызванная обструкцией желче-выводящего протока, требующая немедленного оперативного пособия больному. Авторами изучена роль клеточного звена иммунитета в прогрессировании механической желтухи доброкачественного генеза у 38 больных. В зависимости от уровня билирубина все пациенты были разделены на три группы, с уровнем билирубина менее 60, 60–200 и более 200 мкмоль/л. Для оценки клеточного звена иммунитета использовалась венозная кровь и метод непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами. Авторами было установлено, что у больных механической желтухой доброкачественного генеза развивается вторичный Т-клеточный иммунодефицит, тяжесть которого зависит от уровня билирубина крови. При уровне билирубина в крови более 200 мкмоль/л развивается Т-клеточный иммунодефицит тяжелой степени. Отмечается дисбаланс работы NK-клеток, повышение содержания у больных с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л и снижение при уровне билирубина выше 60 мкмоль/л. Показатели ранней активации лимфоцитов снижаются при уровне билирубина выше 60 мкмоль/л, в то время как показатели поздней активации резко снижены вне зависимости от уровня билирубина в крови. Выявленные изменения свидетельствуют о тяжелых нарушениях в клеточном и врожденном звеньях иммунитета при механической желтухе.

Ключевые слова: механическая желтуха, клеточный иммунитет, вторичный иммунодефицит, билирубин

CELLULAR IMMUNITY FEATURES IN PATIENS WITH BENIGN ORIGIN OBSTRUCTIVE JAUNDICE DEPENDING ON BILIRUBIN

^{1,2}Smirnova O.V., ²Titova N.M., ¹Manchuk V.T., ¹Elmanova N.G.,

³Kochetova L.V., ³Pakhomova R.A.

¹Research Institute of Medical Problems of the North Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, e-mail: imprn@imprn.ru;

²Sibirian Federal University Krasnoyarsk, Krasnoyarsk, e-mail: rector@sfu-kras.ru;

³Krasnoyarsk State Medical University n.a. professor V.F. Voyno-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, e-mail: rector@krasgmu.ru

Obstructive jaundice (OJ) – it is a heavy surgical pathology caused by obstruction of the bile ducts, which requires immediate operational benefit to the patient. The authors investigated the role of cellular immunity in the progression of jaundice benign origin in 38 patients. Patients were divided into three groups, with the level of bilirubin less than 60 mmol/l, 60–200 and 200 mmol/l in depending on the level of bilirubin. To assess cellular immunity venous blood was used and the method of indirect immunofluorescence with monoclonal antibodies. The researchers have found that patients with obstructive jaundice develops genesis benign secondary T cell immunodeficiency, the severity of which depends on the level of bilirubin. When the level of bilirubin in the blood of more than 200 mmol/l T develops severe cellular immunodeficiency. There imbalance work NK-cells, elevated levels in patients with bilirubin levels less than 60 mol/L and a decrease in bilirubin level greater than 60 mmol/l. Indicators early lymphocyte activation bilirubin level reduced at above 60 mmol/l, while the late activation parameters abruptly reduced regardless of the level of bilirubin in the blood. Identified changes indicate severe violations in the cellular and innate immunity links with obstructive jaundice.

Keywords: obstructive jaundice, cellular immunity, secondary immunodeficiency, bilirubin

Механическая желтуха (МЖ) – это тяжелая хирургическая патология, вызванная обструкцией желчевыводящего протока, требующая немедленного оперативного пособия больному. Чаще синдрому МЖ подвержены женщины в возрасте старше 30 лет.

Этиологически механическая желтуха может быть доброкачественного

(60–80 %) и опухолевого генеза (20–40 %) [12, 13]. Наиболее частой причиной МЖ доброкачественного генеза является желчекаменная болезнь, которая по оценкам разных авторов диагностируется до 10 % взрослого населения развитых стран. Данные, опубликованные зарубежными и отечественными хирургами, показывают, что

синдром МЖ возникает у 15–40% больных с желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и у всех больных, имеющих опухолевое поражение желчных путей [3].

Механическая желтуха может прогрессировать и приводить к летальному исходу из-за развившихся осложнений, появления клеточно-печеночной недостаточности. По данным профессора Э.И. Гальперина [1, 2], наиболее важными факторами в прогрессировании механической желтухи являются: уровень билирубина в крови, этиопатогенез состояния, наличие или отсутствие осложнений, сопутствующие заболевания пациента, при этом доказана патогенетическая роль уровня билирубина в крови в развитии печеночной недостаточности. Также не исключается роль клеточного звена иммунитета в прогрессировании механической желтухи.

В связи с этим **целью нашей работы** было изучить закономерности изменений состояния клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина в крови.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 38 больных МЖ в возрасте от 42 до 65 лет ($53,5 \pm 3,7$), 15 мужчин и 23 женщины, поступившие в первое хирургическое отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича» г. Красноярск в 2013 году с диагнозом механическая желтуха доброкачественного генеза. Контрольную группу составили 100 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Обследование больных и практически здоровых людей проводилось с разрешения этического комитета ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», при этом каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование. Оценка клеточного иммунитета проводилась при поступлении больных в стационар до патогенетической терапии. Материалом исследования была кровь из локтевой вены, которая забиралась утром натощак при поступлении больного до оперативного вмешательства.

Оценка клеточного звена иммунитета проводилась методом непрямой иммунофлюоресценции с участием моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺ и HLA-DR⁺-клеткам (ООО «Сорбент» г. Москва) [7, 8, 9, 10, 11, 1, 2, 12].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормальному распределения проводился с использованием критерия Шапиро – Уилка. 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 ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование были включены 38 больных механической желтухой: 3 человека с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л (2-я группа), 14 человек с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л (3-я группа) и 21 человек с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л (4-я группа).

У больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л отмечалось статистически значимое уменьшение абсолютного числа лейкоцитов по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л и контрольной группой. Также у больных с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л выявлялось снижение относительного уровня лимфоцитов по сравнению с практически здоровыми людьми. При этом регистрировалось значимое повышение абсолютного числа лимфоцитов у больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л.

Содержание относительного количества CD3⁺-клеток снижалось у всех групп больных по сравнению с практически здоровыми людьми. А у больных с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л наблюдалось их снижение и по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л. Абсолютное число CD3⁺-клеток было снижено у больных с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л и с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой.

Содержание относительного количества CD4⁺-клеток было статистически значимо снижено у больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л и контрольной группой, при этом абсолютное число CD4⁺-клеток было снижено у больных с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л и с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л по сравнению с практически здоровыми людьми.

У больных механической желтухой с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л снижалось содержание относительного количества CD8⁺-клеток по сравнению с контрольной группой, при этом абсолютное число CD8⁺-клеток было снижено у больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л, по сравнению с практически здоровыми людьми.

Содержание относительного количества CD16⁺-клеток было статистически значимо повышено у больных с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л, а у больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л оно было снижено по сравнению с контрольной группой.

Содержание относительного количества CD25⁺-клеток было статистически значимо снижено у у больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л и контрольной группой. Абсолютное число CD25⁺-клеток было снижено у всех групп больных механической желтухой по сравнению с практически здоровыми людьми.

Содержание относительного количества и абсолютного числа CD95⁺-клеток статистически значимо снижалось у всех групп больных по сравнению с контрольной группой, при этом абсолютное число CD95⁺-клеток у больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л имело значительное отличие по сравнению с больными механической желтухой с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л.

У всех групп больных механической желтухой статистически значимо снижалось содержание относительного количества и абсолютного числа клеток с HLA-DR⁺ по сравнению с контрольной группой.

Лейко-Т-клеточный индекс был повышен во всех группах больных по сравнению с практически здоровыми людьми, а у больных с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л было зарегистрировано статистически значимое увеличение и по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л.

Индекс соотношения HLA-DR⁺/CD19⁺ был статистически значимо снижен во всех группах больных по сравнению с контрольной группой. При этом у больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и более 200 мкмоль/л наблюдалось повышение данного коэффициента по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л.

У больных механической желтухой группы № 2 наблюдалось статистически значимое повышение содержания относительного количества CD16⁺-клеток и индекса соотношения HLA-DR⁺/CD19⁺ по сравнению с контрольной группой. При этом регистрировалось снижение содержания относительного и абсолютного количества CD4⁺-клеток, CD95⁺-клеток и клеток

с HLA-DR⁺ по сравнению с практически здоровыми людьми. Также происходило снижение абсолютного числа лимфоцитов, CD8⁺-клеток, CD25⁺-клеток и содержания относительного количества CD3⁺-клеток и индекса соотношения HLA-DR⁺/CD19⁺ по сравнению с контрольной группой.

У группы больных группы № 3 было зарегистрировано повышение абсолютного числа лейкоцитов по сравнению с практически здоровыми людьми и группой больных с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л. Также наблюдалось статистически значимое повышение абсолютного числа лимфоцитов в группе больных с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой и абсолютного числа CD95⁺-клеток по сравнению с группой больных уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л. Лейко-Т-клеточный индекс в данной группе был более высок по сравнению с практически здоровыми людьми, а индекс (HLA-DR⁺/CD19⁺) был повышен по сравнению с группой больных уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л. Кроме того, регистрировалось статистически значимое понижение содержания относительного количества лимфоцитов, CD3⁺-клеток, CD4⁺-клеток, CD16⁺-клеток, CD25⁺-клеток, CD95⁺-клеток, клеток с HLA-DR⁺ и индекс (HLA-DR⁺/CD19⁺) по сравнению с контрольной группой, а относительные количества CD4⁺-, CD16⁺-клеток и CD25⁺-клеток были снижены и по сравнению с группой больных уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л. Также, абсолютное число CD25⁺-клеток, CD95⁺-клеток и клеток с HLA-DR⁺ было понижено по сравнению с контрольной группой.

В группе больных механической желтухой № 4 были статистически значимо повышены абсолютные числа лейкоцитов, лимфоцитов по сравнению с практически здоровыми людьми и абсолютное число CD95⁺-клетки по сравнению с больными группы № 2. Кроме того, в данной группе был повышен лейко-Т-клеточный индекс и по сравнению с практически здоровыми людьми и по сравнению с больными с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л. Было зарегистрировано снижение содержания относительного количества лимфоцитов, CD3⁺-клеток, CD4⁺-клеток, CD8⁺-клеток, CD16⁺-клеток, CD25⁺-клеток, CD95⁺-клеток и клеток с HLA-DR⁺ по сравнению с контрольной группой, а относительное количество CD4⁺-, CD16⁺-клеток и CD25⁺-клеток также было снижено по сравнению с группой больных № 2. У больных группы № 4 было снижено абсолютное

число CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD25⁺-, CD95⁺-клеток и клеток с HLA-DR⁺ по сравнению с практически здоровыми людьми, а CD95⁺-клетки были понижены и по сравнению с группой больных № 2. Индекс соотношения HLA-DR⁺/CD19⁺ в данной группе был статистически значимо снижен по сравнению с контрольной группой и с группой больных № 2.

У больных группы с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л отмечалось увеличение NK-клеток и снижение зрелых Т-лимфоцитов, CD4⁺-клеток и цитотоксических клеток относительно группы практически здоровых людей. Кроме того, наблюдалось снижение показателей ранней и поздней активации лимфоцитов. Индекс соотношения HLA-DR⁺/CD19⁺ снижен за счет уменьшения клеток с HLA-DR-рецептором, вероятно Т-лимфоцитов. Лейко-Т-клеточный индекс был повышен за счет снижения уровня зрелых Т-лимфоцитов.

У больных группы с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л регистрировалось снижение зрелых Т-лимфоцитов, CD4⁺-клетки и NK-клетки по сравнению с контрольной группой. Также параметры ранней и поздней активации лимфоцитов были статистически значимо снижены. Лейко-Т-клеточный индекс был повышен за счет снижения уровня зрелых Т-лимфоцитов и выраженного лейкоцитоза. Индекс соотношения HLA-DR⁺/CD19⁺ снижен за счет уменьшения количества клеток с HLA-DR-рецептором, вероятно Т-лимфоцитов.

У больных группы с уровнем билирубина в крови более 200 мкмоль/л были статистически значимо снижены показатели зрелых Т-лимфоцитов, CD4⁺-клеток, цитотоксических клеток и NK-клеток по сравнению с практически здоровыми людьми. Параметры ранней и поздней активации лимфоцитов также были снижены. Лейко-Т-клеточный индекс был повышен за счет снижения уровня зрелых Т-лимфоцитов и лейкоцитоза. Индекс соотношения HLA-DR⁺/CD19⁺ снижен за счет уменьшения кровяных клеток с HLA-DR-рецептором, скорее всего Т-лимфоцитов.

Заключение

У больных механической желтухой доброкачественного генеза развивается вторичный Т-клеточный иммунодефицит, тяжесть которого зависит от уровня билирубина крови. При уровне билирубина в крови более 200 мкмоль/л развивается Т-клеточный иммунодефицит тяжелой степени. Отмечается дисбаланс работы NK-клеток, повышение содержания у больных с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л и снижение при уровне билирубина выше 60 мкмоль/л. Показатели ранней активации лимфоцитов снижаются при уровне билирубина выше 60 мкмоль/л, в то время как показатели поздней активации резко снижены вне зависимости от уровня билирубина в крови. Выявленные изменения свидетельствуют о тяжелых нарушениях в клеточном и врожденном звеньях иммунитета при механической желтухе.

Состояние клеточного звена иммунитета у больных МЖ в зависимости от уровня билирубина в крови (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N = 100 (1)		Содержание билирубина менее 60 мкмоль/л, N = 3 (2)		Содержание билирубина 60–200 мкмоль/л, N = 14 (3)		Содержание билирубина более 200 мкмоль/л, N = 21 (4)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,7	4,82–7,47	6,8	6,05–7	9,95	8,32–10,95	14,5	12,9–17,3
					p _{1,3} < 0,05, p _{2,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	
Лимфоциты, (%)	38,2	32,2–44,9	34,7	28,15–38,33	26,35	22,9–32,6	18,1	13,1–20,9
							p _{1,4} < 0,05	
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,05	1,52–3,44	0,78	0,69–0,91	2,52	2,06–3,59	2,5	2,1–3,25
			p _{1,2} < 0,05		P _{2,3} < 0,05		P _{2,4} < 0,05	
CD3 ⁺ , (%)	66	60,0–72,0	34,05	34,02–35,02	20	10–41	18	12–27
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,19	0,94–2,46	0,27	0,24–0,31	0,73	0,21–1,42	0,36	0,26–0,71
			p _{1,2} < 0,05				p _{1,4} < 0,05	
CD4 ⁺ , (%)	45,0	34,0–48,75	40	34,7–44	16	11,77–29,7	12	6–28
					p _{1,3} < 0,05, p _{2,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,70	0,50–1,76	0,29	0,24–0,41	0,66	0,31–1,09	0,31	0,16–0,64
			p _{1,2} < 0,05				p _{1,4} < 0,05	
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0–33,75	27,41	22,71–29,93	16	10–25,4	13	6–26,75
							p _{1,4} < 0,05	
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,50	0,30–1,11	0,21	0,17–0,25	0,52	0,31–0,81	0,27	0,15–0,55
			p _{1,2} < 0,05				p _{1,4} < 0,05	
CD16 ⁺ , (%)	20,0	17,0–23,0	36	35–47	10	6–22	13	6–23,9
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05, p _{2,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,38	0,26–0,85	0,27	0,24–0,44	0,24	0,12–0,44	0,32	0,13–0,54
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0–15,75	15	14–17,5	14	6–30	14	5,5–29
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,25	0,15–0,57	0,23	0,2–0,33	0,35	0,14–0,62	0,31	0,19–0,77
CD25 ⁺ , (%)	22	14,8–27,6	17	11–21	6	2–16	8	6–19
					p _{1,3} < 0,05, p _{2,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	
CD25 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,41	0,23–0,67	0,22	0,21–0,38	0,19	0,07–0,39	0,23	0,13–0,41
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05	
CD95 ⁺ , (%)	56	34–67	10,6	7,3–14,3	10	4–20	8	4–10
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05	
CD95 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,99	0,61–1,51	0,07	0,05–0,1	0,21	0,3–0,34	0,16	0,07–0,28
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05, p _{2,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	
HLA-DR ⁺ , (%)	15,00	12,00–20,00	5	4–11	3	2–10	4	2–7,5
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05	
HLA-DR ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,26	0,17–0,68	0,12	0,081–0,16	0,08	0,05–0,21	0,09	0,04–0,19
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05	
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,06	3,06–5,46	23,87	21,69–24,56	14,35	8,01–41,83	31,95	25,32–55,04
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	
Лейкоциты/CD19 ⁺	19,23	14,58–32,43	29,31	22,7–29,81	20,42	12,68–56,62	36,32	20,77–60,04
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	1,21	1,07–1,55	0,133	0,115–0,265	0,33	0,29–0,52	0,42	0,05–0,7
			p _{1,2} < 0,05		p _{1,3} < 0,05, p _{2,3} < 0,05		p _{1,4} < 0,05, p _{2,4} < 0,05	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,58	1,28–1,72	1,75	1,32–1,98	1,09	0,65–1,96	1,17	0,66–1,4

Список литературы

1. Гальперин Э.И. Классификация тяжести механической желтухи // *Анналы хирургической патологии*. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 26–33.

2. Гальперин Э.И., Момунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи // *Хирургия*. – 2014. – № 1. – С. 5–9.

3. Данилов М.В., Глабай В.П., Кустов А.Е. и др. Хирургическое лечение больных механической желтухой опухолевой этиологии // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1997. – Т. 2. – С. 110–116.

4. Манчук В.Т., Смирнова О.В. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных острыми лейкозами // *Медицинская иммунология*. – 2012. – Т. 14, № 4–5. – С. 403–408.

5. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования геморрагических осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами // – Патент России RUS 2324190 15.02.2006.

6. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования инфекционных осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами // Патент России RUS 2315305 08.11.2005.

7. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Хронические лейкозы // *Клинические и иммунологические особенности возникновения и развития*. – Новосибирск, 2012. – 127 с.

8. Смирнова О.В. Хронический миелолейкоз – клинические и иммунологические особенности у взрослых больных // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2012. – № 3–2. – С. 185–189.

9. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // *Медицинская иммунология*. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 543–550.

10. Смирнова О.В., Савченко А.А., Манчук В.Т. Клинико-иммунологические проявления и нарушения метаболизма внутриклеточных ферментов лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом // *Сибирский онкологический журнал*. – 2007. – № 2. – С. 15–21.

11. Beckingham I.J., Ryder S.D. Investigation of liver and biliary disease // *BMJ (Clinical research ed.)* 2001. – 322 (7277). – P. 33–6.

12. Gracanin A.G., Kujundžić M., Petrovecki M., Romić Z., Rahelić D. Etiology and epidemiology of obstructive jaundice in Continental Croatia // *Coll Antropol.* – 2013. – 37(1). – P. 131–3.

13. Smirnova O.V., Manchouk V.T., Savchenko A.A. Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages of acute lymphoblastic leukaemia // *Indian Journal of Medical Research*. – 2011. – Vol. 133, № 3. – P. 280–286.

References

1. Galperin Je.I. Klassifikacija tjazhesti mehanicheskoj zheltuhi // *Annaly hirurgicheskoj patologii*. 2012. T 17, no. 2. pp. 26–33.

2. Galperin Je.I., Momunova O.N. Klassifikacija tjazhesti mehanicheskoj zheltuhi // *Hirurgija*. 2014. no. 1. pp. 5–9.

3. Danilov M.V., Glabaj V.P., Kustov A.E. i dr. Hirurgicheskoe lechenie bolnyh mehanicheskoj zheltuhoy opuholevoj jetiologii // *Annaly hirurgicheskoj gepatologii*. 1997. T. 2. pp. 110–116.

4. Manchuk V.T., Smirnova O.V. Osobennosti prognozirovaniya vozniknovenija infekcionnyh oslozhenij posle provedeniya himioterapii u bolnyh ostrymi lejkozami // *Medicinskaja immunologija*. 2012. T. 14, no. 4–5. pp. 403–408.

5. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moskov V.I. Sposob prognozirovaniya gemorragicheskikh oslozhenij posle himioterapii u bolnyh ostrymi lejkozami // *Patent Rossii RUS 2324190 15.02.2006*.

6. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moskov V.I. Sposob prognozirovaniya infekcionnyh oslozhenij posle himioterapii u bolnyh ostrymi lejkozami // *Patent Rossii RUS 2315305 08.11.2005*.

7. Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T. Hronicheskie lejkozy // *Klinicheskie i immunologicheskie osobennosti vozniknovenija i razvitija*. Novosibirsk, 2012. 127 p.

8. Smirnova O.V. Hronicheskij mielolejkoz klinicheskie i immunologicheskie osobennosti u vzroslyh bolnyh // *Bjulleten Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. 2012. no. 3–2. pp. 185–189.

9. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Sostojanie immunnogo statusa i aktivnost fermentov v limfocitah krvi u bolnyh na raznyh stadijah ostrogo limfoblastnogo lejkoza // *Medicinskaja immunologija*. 2008. T. 10, no. 6. pp. 543–550.

10. Smirnova O.V., Savchenko A.A., Manchuk V.T. Kliniko-immunologicheskie pojavlenija i narusheniya metabolizma vnutrikletochnyh fermentov limfocitov u bolnyh hronicheskim limfolejkozom // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. no. 2. pp. 15–21.

11. Beckingham I.J., Ryder S.D. Investigation of liver and biliary disease // *BMJ (Clinical research ed.)* 2001. 322 (7277). pp. 33–6.

12. Gracanin A.G., Kujundžić M., Petrovecki M., Romić Z., Rahelić D. Etiology and epidemiology of obstructive jaundice in Continental Croatia // *Coll Antropol.* 2013. 37(1). pp. 131–3.

13. Smirnova O.V., Manchouk V.T., Savchenko A.A. Immune status & enzymes activity in blood lymphocytes in adult patients at different stages of acute lymphoblastic leukaemia // *Indian Journal of Medical Research*.

Рецензенты:

Зайцева О.И., д.м.н., руководитель лаборатории клинической мембранологии и иммунохимических исследований, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск;
Игнатова И.А., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии и аллергологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск.
Работа поступила в редакцию 18.03.2015.