

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

DOI: 10.12731/wsd-2017-2-10-23

УДК 616.36:612.017.1

ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ БИЛИРУБИНА

Смирнова О.В., Цуканов В.В., Титова Н.М., Губанов Б.Г.

Цель. Изучить особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой (МЖ) злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина.

Материалы и методы. В группу изучения вошли 50 больных МЖ злокачественного генеза. Контрольная группа, состоящая из 125 практически здоровых добровольцев, была сопоставима по полу и возрасту с группой обследованных больных. При исследовании иммунного статуса использовался метод непрямой иммунофлуоресценции лимфоцитов с помощью моноклональных антител к $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD19^+$, $CD25^+$, $CD95^+$, $HLA-DR^+$. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 и Microsoft Excel, 2007 Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты. У больных МЖ злокачественного генеза имеются следующие особенности клеточного звена иммунитета: увеличены количество лейкоцитов, лейко-Т-клеточный, лейко-В-клеточный индексы, снижены число лимфоцитов, рап-маркеров Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, абсолютное количество НК-клеток, индексы $HLA-DR^+/CD19$, $CD4^+/CD8^+$. При изучении особенностей иммунитета в зависимости от уровня билирубина выявлялись однонаправленные нарушения клеточного звена иммунитета.

Заключение. У всех больных развивался вторичный Т-клеточный иммунодефицит, вероятно обусловленный сочетанным влиянием опухолевого, токсического и инфекционного факторов. Только у больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л появляются дополнительные изменения в виде увеличения относительного количества В-лимфоцитов и снижение соотношения Т-хелперов к цитотоксическим лимфоцитам, за счет уменьшения первых.

Ключевые слова: лимфоциты; клеточное звено иммунитета; механическая желтуха.

PARAMETERS OF CELLULAR IMMUNITY IN PATIENTS WITH MECHANICAL JAUNDICE OF MALIGNANT GENESIS DEPENDING FROM BILIRUBIN LEVEL

Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Titova N.M., Gubanov B.G.

The purpose of the study. To study the features of the cellular immunity in patients with mechanical jaundice (MJ) of malignant genesis, depending on the level of bilirubin.

Materials and methods. The study group included 50 patients with MJ of malignant genesis. The control group, consisting of 125 practically healthy volunteers, was comparable by sex and age with the group of patients examined. In the study of immune status, the method of indirect immunofluorescence of lymphocytes was used with monoclonal antibodies to CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺. Statistical processing of data was carried out with the help of software packages Statistica for Windows 8.0 and Microsoft Excel, 2007 The critical level for checking statistical hypotheses was assumed to be $p < 0.05$.

Results. In patients with MJ of malignant genesis, the following features of the cellular immune system were presented: leukocyte count, leuko-T-cell, leuko-B-cell indices were increased, the number of lymphocytes, pan markers of T lymphocytes, T-helpers, cytotoxic lymphocytes, absolute amount of NK -cells, HLA-DR⁺ / CD19, CD4⁺ / CD8⁺ indices were decreased. When studying the characteristics of immunity, depending on the level of bilirubin, unidirectional disorders of the cellular immunity were detected.

Conclusion. *All patients developed secondary T-cell immunodeficiency, probably due to the combined effect of tumor, toxic and infectious factors. Only in patients with MJ with a level of bilirubin more than 200 $\mu\text{mol} / \text{l}$ there were additional changes in the form of an increase in the relative amount of B lymphocytes and a decrease in the ratio of T-helpers to cytotoxic lymphocytes, due to a decrease in the former.*

Keywords: *lymphocytes; cellular link of immunity; mechanical jaundice.*

Введение

Механическая желтуха (МЖ) злокачественного генеза – тяжелое состояние, обусловленное обструкцией желчевыводящих протоков патологическим опухолевым ростом и сопровождающееся повышенным накоплением билирубина в тканях и жидкостях организма, его токсическим воздействием на все органы и системы со специфическим окрашиванием кожи, склер и слизистых оболочек [1, 2, 3]. Наиболее частой причиной МЖ являются злокачественные процессы в печеночных и общих желчных протоках, рак головки поджелудочной железы, большого дуоденального соска, метастазы в ворота печени [4, 5]. Иммуитет больного МЖ злокачественного генеза страдает от опухолевого, токсического и инфекционного факторов [6, 7]. При этом, по данным литературы, у больных МЖ выявляются различные иммунные нарушения [8, 9, 10, 11, 12]. Вышеизложенное определяет актуальность данной работы, целью которой явилось изучение особенностей клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина.

Цель исследования

Изучить особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина.

Материалы и методы

В группу изучения вошли 50 больных МЖ злокачественного генеза. Контрольная группа, состоящая из 125 практически здоровых добровольцев, была сопоставима по полу и возрасту с группой обследованных больных. Обследование больных и практически здоровых людей проводилось с разрешения этического комитета НИИ МПС, при этом каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследо-

вание. В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциацией.

При исследовании иммунного статуса использовался метод непрямой иммунофлуоресценции лимфоцитов с помощью моноклональных антител к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD25⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺. (ТОО «Сорбент» г. Москва). Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли соотношение (CD4⁺/CD8⁺), лейко-Т-клеточный (лейкоциты /CD3⁺), лейко-В-клеточный (лейкоциты/CD19⁺) индексы, а также индекс активации Т-лимфоцитов (HLA-DR⁺/CD19⁺) [13, 14].

По результатам исследования на персональном компьютере в пакете электронных таблиц MS Excel 2010 была сформирована база данных. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и персентили (C₂₅-C₇₅). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$.

Результаты исследования

При исследовании состояния клеточного звена иммунитета у больных МЖ до операции показатели общего количества лейкоцитов были повышены по сравнению с практически здоровыми людьми (таблица 1).

У больных МЖ до операции отмечалось статистически значимое уменьшение относительного и абсолютного числа лимфоцитов, CD3⁺-клеток, CD4⁺-клеток, CD8⁺-клеток по сравнению с контрольной группой.

Также, было зарегистрировано снижение абсолютного числа CD16⁺-клеток в группе МЖ злокачественного генеза до операции по сравнению с практически здоровыми людьми.

Лейко-Т-клеточный индекс и лейко-В-клеточный индекс были повышены, а соотношение HLA-DR⁺/CD19⁺ и CD4⁺/CD8⁺ снижено у больных МЖ злокачественного генеза до операции по сравнению с контрольной группой.

Все больные механической желтухой злокачественного генеза были разделены на 3 подгруппы в зависимости от уровня билирубина в сыворотке крови: 13 больных с билирубином менее 60 мкмоль/л, 20 пациентов

с уровнем билирубина 60–200 мкмоль/л и 17 больных с содержанием билирубина более 200 мкмоль/л (табл. 2).

В группе больных механической желтухой злокачественного генеза с уровнем билирубина в крови выше 200 мкмоль/л до операции было повышено количество лейкоцитов в крови по сравнению с практически здоровыми людьми. Относительное и абсолютное число лимфоцитов, CD3⁺-, CD4⁺-клеток было снижено в группах больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л и выше 200 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой.

У больных злокачественного генеза с уровнем билирубина в крови выше 200 мкмоль/л до операции статистически значимо повышено относительное и абсолютное число CD8⁺-клеток по сравнению с группой больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л. В группах больных МЖ злокачественного генеза с уровнем менее 60 мкмоль/л и 60–200 мкмоль/л были снижены относительное и абсолютное число CD8⁺-клеток по сравнению с контрольной группой. У больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина выше 200 мкмоль/л было снижено абсолютное число CD8⁺-клеток по сравнению с практически здоровыми добровольцами.

Таблица 1.

Показатели клеточного звена иммунитета и иммунологические индексы у больных МЖ злокачественного генеза (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контрольная группа, N=125		Больные МЖ злокачественного генеза, N=50	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,7	4,82 – 7,47	8,35	6,35-10,9
	$p_{1-4}=0,00004$			
Лимфоциты, (%)	38,2	32,2-44,9	18	11-25,25
	$p_{1-4}=0,06*10^{-14}$			
Лимфоциты, (10 ⁹ /л)	2,17	1,55-3,35	1,518	0,897-2,013
	$p_{1-4}=0,000003$			
CD3 ⁺ , (%)	66	60,0 – 72,0	24,5	11,5-38
	$p_{1-4}=0,04*10^{-17}$			
CD3 ⁺ , (10 ⁹ /л)	1,43	0,93-2,41	0,315	0,173-0,433
	$p_{1-4}=0,02*10^{-18}$			

Окончание табл. 1.

CD4 ⁺ , (%)	45,0	34,0 – 48,75	19,25	8-26,68
	$p_{1-4}=0.04*10^{-9}$			
CD4 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,97	0,52– 1,63	0,196	0,093-0,424
	$p_{1-4}=0.01*10^{-12}$			
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0 – 33,75	16	8-28
	$p_{1-4}=0,00004$			
CD8 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,58	0,31 – 1,13	0,25	0,133-0,346
	$p_{1-4}=0.02*10^{-8}$			
CD16 ⁺ , (%)	20,0	17,0 – 23,0	19,45	8,5-25,51
	CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,43	0,26 – 0,77	0,306
$p_{1-4}=0,00009$				
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0 – 15,75	16	8-26,36
	CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,29	0,13-0,52	0,194
Лейкоциты/CD3 ⁺		4,15	3,33-5,22	26,507
	$p_{1-4}=0.02*10^{-20}$			
Лейкоциты/CD19 ⁺	14,65	8,03-31,25	43,04	27,25-69,78
	$p_{1-4}=0.01$			
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	0,93	0,35-3,52	0,32	0,24-0,40
	$p_{1-4}=0.009$			
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,11-1,91	1,09	0,65-1,48
	$p_{1-4}=0.0009$			

Таблица 2.

Показатели клеточного звена иммунитета у больных МЖ злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина (Ме, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=100 (1)		Больные МЖ с уровнем били- рубина менее 60 мкмоль/л, N=13 (2)		Больные МЖ с уровнем би- лирубина 60- 200 мкмоль/л, N=20 (3)		Больные МЖ с уровнем били- рубина более 200 мкмоль/л, N=17 (4)	
	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅	Ме	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, (10 ⁹ /л)	5,7	4,82-7,47	10,5	9,6-15,8	7,55	6,25-11,3	8,2	6,6-9
			$p_{1-2}=0.009$		$p_{1-3}=0.004$		$p_{1-4}=0.005$	
Лимфоциты, (%)	38,2	32,2-44,9	11	6-16	19	12,5-26,25	18	12-25,5
			$p_{1-2}=0.001$		$p_{1-3}=0.0000002$		$p_{1-4}=0.05*10^{-6}$	

Окончание табл. 2.

Лимфоциты, ($10^9/\text{л}$)	2,17	1,55-3,35	1,54	1,4-1,74	1,58	0,8-2,11	1,45	1,09-2,03
			$p_{1-2}=0.02$		$p_{1-3}=0.004$		$p_{1-4}=0.0016$	
CD3 ⁺ , (%)	66	60,0-72,0	33,3	10-36	18	9-36	29,69	19-38,58
			$p_{1-2}=0.002$		$p_{1-3}=0.03*10^{-9}$		$p_{1-4}=0.03*10^{-7}$	
CD3 ⁺ , ($10^9/\text{л}$)	1,43	0,93-2,41	0,204	0,19-0,46	0,31	0,153-0,378	0,376	0,205-0,475
			$p_{1-2}=0.0003$		$p_{1-3}=0.09*10^{-10}$		$p_{1-4}=0.09*10^{-7}$	
CD4 ⁺ , (%)	45,0	34,0-48,75	18,52	6-32	14	8-21,5	24,5	17-32,05
			$p_{1-2}=0.005$		$p_{1-3}=0.000001$		$p_{1-4}=0.00005$	
CD4 ⁺ , ($10^9/\text{л}$)	0,97	0,52-1,63	0,12	0,058-0,449	0,186	0,086-0,38	0,216	0,177-0,529
			$p_{1-2}=0.002$		$p_{1-3}=0.03*10^{-7}$		$p_{1-4}=0.00002$	
CD8 ⁺ , (%)	27,0	20,0-33,75	13,6	8-18	12	6,95-23,2	24,39	14-33,57
			$p_{1-2}=0.002$		$p_{1-3}=0.0001$		$p_{2-4}=0.04$	
CD8 ⁺ , ($10^9/\text{л}$)	0,58	0,31-1,13	0,156	0,067-0,28	0,18	0,091-0,319	0,32	0,21-0,41
			$p_{1-2}=0.001$		$p_{1-3}=0.000003$		$p_{1-4}=0.0002,$ $p_{2-4}=0.04$	

У больных МЖ злокачественного генеза вне зависимости от уровня билирубина до операции зарегистрировано снижение абсолютных показателей CD16⁺-клеток по сравнению с практически здоровыми людьми (таблица 3). В группе больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина выше 200 мкмоль/л было уменьшено относительное количество CD19⁺-клеток по сравнению с контрольной группой.

В группе больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина в крови 60–200 мкмоль/л был повышен лейко-Т-клеточный индекс по сравнению с практически здоровыми людьми до операции. У больных с уровнем билирубина выше 200 мкмоль/л лейко-Т-клеточный индекс был снижен по сравнению с группой больных с уровнем билирубина в крови менее 60 мкмоль/л до операции. Лейко-В-клеточный индекс был увеличен у всех больных МЖ злокачественного генеза по сравнению с контрольной группой. Индекс соотношения CD4⁺/CD8⁺ был снижен у больных МЖ злокачественного генеза с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой.

Заключение

В целом, у больных МЖ злокачественного генеза имеются следующие особенности клеточного звена иммунитета: увеличены количество

лейкоцитов, лейко-Т-клеточный, лейко-В-клеточный индексы, снижены число лимфоцитов, рап-маркеров Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, абсолютное количество НК-клеток, индексы активации Т-лимфоцитов и CD4⁺/CD8⁺.

Таблица 3.

Содержание НК – и В – лимфоцитов и иммунологические индексы у больных МЖ злокачественного генеза в зависимости от уровня билирубина (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль, N=100 (1)		Больные МЖ с уровнем билирубина менее 60 мкмоль/л, N=13 (2)		Больные МЖ с уровнем билирубина 60-200 мкмоль/л, N=20 (3)		Больные МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л, N=17 (4)	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
CD16 ⁺ , (%)	20,0	17,0-23,0	11,48	10-24	16,5	3-26,2	25	13,5-28,86
CD16 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,43	0,26-0,77	0,194	0,054-0,337	0,296	0,057-0,442	0,32	0,15-0,39
			p _{1,2} =0,04		p _{1,3} =0,002		p _{1,4} =0,016	
CD19 ⁺ , (%)	13,5	9,0-15,75	8	6-13,5	16	7-25,5	18,75	13,38-28,73
							p _{1,4} =0,04	
CD19 ⁺ , (10 ⁹ /л)	0,29	0,13-0,52	0,112	0,084-0,117	0,16	0,068-0,448	0,23	0,16-0,34
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,8	3,13-5,13	51,47	34,35-55,5	24,35	18,89-40,8	21,81	18,95-32,2
			p _{1,2} =0,0002		p _{1,3} =0,01*10 ⁻⁹		P _{1,4} =0,05*10 ⁻⁹ , P _{2,4} =0,02	
Лейкоциты/CD19 ⁺	14,65	8,03-31,25	93,75	84,29-135,04	47,19	25,2-91,9	35,65	26,5-41,25
			p _{1,2} =0,04		p _{1,3} =0,00001		p _{1,4} =0,00001	
HLA-DR ⁺ /CD19 ⁺	0,93	0,35-3,52	0,5	0,46-0,59	0,39	0,25-0,46	0,41	0,05-0,54
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,52	1,11-1,91	1,36	0,8-1,6	1,1	0,58-1,7	0,92	0,65-1,3
							p _{1,4} =0,001	

При изучении особенностей иммунитета у больных МЖ в зависимости от уровня билирубина выявлялись однонаправленные нарушения клеточного звена иммунитета. У всех больных развивался вторичный Т-клеточный иммунодефицит, вероятно обусловленный сочетанным влиянием опухолевого, токсического и инфекционного факторов, имеющих место при данном заболевании [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Только у больных МЖ с уровнем билирубина более 200 мкмоль/л появляются дополнительные из-

менения в виде увеличения относительного количества В-лимфоцитов и снижение соотношения Т-хелперов к цитотоксическим лимфоцитам, за счет уменьшения первых. Таким образом, можно предположить, что уровень билирубина 200 мкмоль/л и выше является крайне токсичным для организма, и приводит к максимальным нарушениям в иммунной системе.

Список литературы

1. Александров Л.В., Ачкасов Е.Е., Негребов М.Г. Нарушение трофического статуса и его коррекция у больных с механической желтухой, обусловленной желчнокаменной болезнью // Московский хирургический журнал. 2010. №1. С. 27–31.
2. Герасимов А.В., Розен В.В., Давыдова О.В. Результаты применения чрескожных чреспечёночных вмешательств у больных механической желтухой и холангитом // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 505–506.
3. Натальский А.А., Тарасенко С.В., Зайцев О.В., Песков О.Д. Оценка качества жизни у больных с синдромом механической желтухи // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 126, № 3. С. 51–54.
4. Кубачев К.Г., Борисов А.Е., Кочнев В.В. Осложнённый рак панкреатодуоденальной зоны // Анналы хирургической гепатологии. 2007. Т. 12, № 3. С. 80–81.
5. Кубышкин В.А., Щеголев А.И., Балукова О.В., Кочатков А.В. Отдалённые результаты лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы: факторы, влияющие на прогноз течения заболевания // Анналы хирургической гепатологии. 2004. Т. 9, № 1. С. 129–134.
6. Баширов А.Б., Алибеков А.Е. Иммунокоррекция при хирургическом лечении механической желтухи // Сборник тезисов докладов III конгресса ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. М., 2006. С. 181–182.
7. Гальперин Э.И., Моцунова О.Н. Классификация тяжести механической желтухи // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2013. № 1. С. 5–9.
8. Гивировская Н.Е., Ступин В.А., Лаптев В.В., Цкаев А.Ю. Изменения и коррекция показателей иммунной системы при механической желтухе доброкачественного генеза // Анналы хирургической гепатологии. 2008. №2. С. 69–75.
9. Смирнова О.В., Титова Н.М., Елманова Н.Г. Особенности хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов больных механической желтухой доброкачественного генеза // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9., № 2(1) (18). С. 313–315.

10. Смирнова О.В., Титова Н.М., Каспаров Э.В., Елманова Н.Г. Хемилиоми-несцентная активность нейтрофильных гранулоцитов в прогрессировании механической желтухи в зависимости от уровня билирубина и генеза желтухи // *Медицинская иммунология*. 2016. Т. 18., № 3. С. 269–278.
11. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой различного генеза // *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. С. 425.
12. Смирнова О.В., Титова Н.М., Манчук В.Т., Елманова Н.Г., Кочетова Л.В., Пахомова Р.А. Особенности клеточного звена иммунитета у больных механической желтухой доброкачественного генеза в зависимости от уровня билирубина // *Фундаментальные исследования*. 2015. № 2–10. С. 2174–2179.
13. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования инфекционных осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами // Патент на изобретение RUS 2315305 от 08.11.2005.
14. Савченко А.А., Смирнова О.В., Манчук В.Т., Москов В.И. Способ прогнозирования геморрагических осложнений после химиотерапии у больных острыми лейкозами // Патент на изобретение RUS 2324190 от 15.02.2006.
15. Попова Ю.А. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика. СПб.: Крылов, 2008. 192 с.
16. Migita K., Watanabe A., Yoshioka T., Kinoshita S., Ohyama T. Clinical outcome of malignant biliary obstruction caused by metastatic gastric cancer // *World J. Surgery*. 2009. Vol. 33, № 11, pp. 2396–2402.
17. A case report of renal cell carcinoma with metastatic intraductal tumor thrombus of the common bile duct / N. Masuda, Y. Shiraishi, K. Okubo [et al.] // *Hinyokika kyo*. 2009. Vol. 55, № 2, pp. 99–102.
18. Clinical features and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma complicated with bile duct invasion / An J., Lee K. S., Kim K.M. [et al.] // *Clin Mol Hepatol*. 2017 May 16. doi: 10.3350/cmh.2016.0088.
19. Two synchronous malignant tumors of the pancreas: a case report / De Silva W.S., Pathirana A.A., Prematilleke I. [et al.] // *J Med Case Rep*. 2017 Mar 28;11(1):84. doi: 10.1186/s13256-017-1244-0.
20. A single institution report of 19 hepatocellular carcinoma patients with bile duct tumor thrombus / Chotirosniramit A., Liwattanakun A., Lapisatepun W. [et al.] // *J Hepatocell Carcinoma*. 2017 Mar 7;4:41-47. doi: 10.2147/JHC.S126308. eCollection 2017.

References

1. Aleksandrov L.V., Achkasov E.E., Negrebov M.G. Violation of the trophic status and its correction in patients with mechanical jaundice caused by cholelithiasis. *Moskovskiy khirurgicheskiy zhurnal* [Moscow Surgical Journal. 2010]. № 1, pp. 27–31.
2. Gerasimov A.V., Rozen V.V., Davydova O.V. Results of application of percutaneous transhepatic interventions in patients with mechanical jaundice and cholangitis. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* [Bulletin of medical Internet conferences]. 2013. Vol. 3, No. 3, pp. 505–506.
3. Natalsky A.A., Tarasenko S.V., Zaitsev O.V., Peskov O.D. Assessment of the quality of life in patients with mechanical jaundice syndrome. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2014. V. 126, No. 3, pp. 51–54.
4. Kubachev K.G., Borisov A.E., Kochnev V.V. Complicated cancer of pancreatoduodenal zone. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of surgical hepatology]. 2007. V. 12, No. 3, pp. 80–81.
5. Kubyshkin V.A., Schegolev A.I., Balukova O.V., Kochatkov A.V. Long-term results of treatment of ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas: factors affecting the prognosis of the course of the disease. *Annaly khirurgicheskoy. Gepatologii* [Annals of the surgical. Hepatology]. 2004. V. 9, No. 1, pp. 129–134.
6. Bashirov A.B., Alibekov A.E. Immunocorrection in the surgical treatment of mechanical jaundice. *Sbornik tezisev dokladov III kongressa assotsiatsii khirurgov im. N.I. Pirogova* [Collection of abstracts of the III Congress of the Association of Surgeons]. M., 2006, pp. 181–182.
7. Galperin E.I., Momunova O.N. Classification of severity of mechanical jaundice. *Khirurgiya. Zhurnal im. N. I. Pirogova* [Surgery. Journal of them. NI Pirogov]. 2013. № 1, pp. 5–9.
8. Givirovskaya N.E., Stupin V.A., Laptev V.V., Tskaev A.Yu., Changes and correction of indices of the immune system under mechanical jaundice of benign genesis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of surgical hepatology]. 2008. № 2, pp. 69–75.
9. Smirnova O.V., Titova N.M., Elmanova N.G. Features of chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in patients with mechanical jaundice of benign genesis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal* [Russian Immunological Journal]. 2015. V. 9, No. 2 (1) (18), pp. 313–315.
10. Smirnova O.V., Titova N.M., Kasparov E.V., Elmanova N.G. Chemiluminescent activity of neutrophilic granulocytes in the progression of mechanical

- jaundice, depending on the level of bilirubin and the genesis of jaundice. *Meditinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2016. Vol. 18, No. 3, pp. 269–278.
11. Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Elmanova N.G. Features of cytokine regulation in patients with mechanical jaundice of different genesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015. № 4. P. 425.
 12. Smirnova O.V., Titova N.M., Manchuk V.T., Elmanova N.G., Kochetova L.V., Pakhomova R.A. Features of the cellular immunity in patients with mechanical jaundice of benign genesis, depending on the level of bilirubin. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2015. № 2-10, pp. 2174–2179.
 13. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moscov V.I. Method for predicting infectious complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. Patent for invention RUS 2315305 dated 08.11.2005.
 14. Savchenko A.A., Smirnova O.V., Manchuk V.T., Moscov V.I. Method for predicting hemorrhagic complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. Patent for invention RUS 2324190 from 15.02.2006.
 15. Popova Yu.A. *Bolezni pecheni i zhelchnogo puzrya. Diagnostika, lechenie, profilaktika* [Diseases of the liver and gallbladder. Diagnosis, treatment, prevention]. SPb.: Krylov, 2008. 192 p.
 16. Migita K., Watanabe A., Yoshioka T., Kinoshita S., Ohyaama T. Clinical outcome of malignant biliary obstruction caused by metastatic gastric cancer. *World J. Surgery*. 2009. Vol. 33, No. 11, pp. 2396–2402.
 17. Masuda N., Shiraishi Y., Okubo K. [et al.] A case report of renal cell carcinoma with metastatic intraductal thrombus of the common bile duct. *Hinyokika kyo*. 2009. Vol. 55, No. 2, pp. 99–102.
 18. An J., Lee K.S., Kim K.M. [Et al.] Clinical features and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma complicated with bile duct invasion. *Clin Mol Hepatol*. 2017 May 16. doi: 10.3350/cmh.2016.0088.
 19. De Silva W.S., Pathirana A. A., Prematilleke I. [et al.] Two synchronous malignant tumors of the pancreas: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 Mar 28; 11 (1): 84. Doi: 10.1186 / s13256-017-1244-0.
 20. Chotirosniramit A., Liwattanakun A., Lapisatepun W. [et al.] A single institution report of 19 hepatocellular carcinoma patients with bile duct tumor thrombus. *J Hepatocell Carcinoma*. 2017 Mar 7; 4: 41-47. doi: 10.2147/JHC.S126308. ECollection 2017.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Ольга Валентиновна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической патофизиологии НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН, профессор кафедры медицинской биологии СФУ
НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН; СФУ
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация; пр. Свободный, 79, 660041, г. Красноярск, Российская Федерация
ovsmirnova71@mail.ru

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей
НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Титова Надежда Митрофановна, кандидат биологических наук, профессор кафедры медицинской биологии СФУ
пр. Свободный, 79, 660041, г. Красноярск, Российская Федерация
Губанов Борис Геннадьевич, соискатель
НИИ МПС ФИЦ КНЦ СО РАН
ул. Партизана Железняка, 3г, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

DATA ABOUT THE AUTHORS

Smirnova Olga Valentinovna, MD, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Professor of the Department of Medical Biology SFU
Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Siberian Federal University
3d, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; 79, Svobodny pr-t, 660041, Krasnoyarsk, Russian Federation
ovsmirnova71@mail.ru

Tsukanov Vladislav Vladimirovich, MD, Professor, Head of the Clinical Department of the Pathology of the Digestive System in Adults and Children
Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian

*an Branch of the Russian Academy of Sciences
3d, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*

Titova Nadezhda Mitrofanovna, Candidate of Biological Sciences, Professor of the Department of Medical Biology of SFU
*Siberian Federal University
79, Svobodny pr-t, 660041, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Gubanov Boris Gennadievich, Candidate of Ph.D.
*Federal Research Center «Krasnoyarsk Science Center» of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
3d, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation*