doi: 10.17116/hirurgia2016415-20

Динамика цитокинов в сыворотке крови и желчи у пациентов с механической желтухой и гнойным холангитом неопухолевого генеза

ДЖ.Н. ГАДЖИЕВ, Э.Г. ТАГИЕВ, Г.С. БАГИРОВ, Н.ДЖ. ГАДЖИЕВ

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Республика Азербайджан

Введение. Изучение уровня цитокинов в сыворотке крови и протоковой желчи является важным для оценки эффективности проводимого лечения у больных холециститом, механической желтухой и гнойным холангитом. **Материал и методы.** Проведено сравнительное изучение содержания цитокинов в сыворотке крови и в желчи у 49 оперированных пациентов с билиарной патологией. Пациентов разделили на три группы. 1-ю группу составили 24 пациента с острым калькулезным холециститом (ОКХ), во 2-ю группу вошли 12 пациентов с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) и в третью группу включили 13 пациентов с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой (МЖ) и гнойным холангитом (ГХ). **Результаты и обсуждение.** У всех пациентов наблюдалось повышение продукции TNF-α, IL-4 и IL-6 на системном уровне по сравнению с нормой. В желчи, взятой во время операции, отмечено заметное повышение содержания изученных цитокинов у больных с МЖ по сравнению с их уровнями у больных с ОКХ и ХКХ. Сравнительная оценка показала наиболее высокую концентрацию изученных цитокинов в сыворотке и желчи у пациентов с МЖ и ГХ. У пациентов с МЖ и ГХ при ХКХ наблюдалось более высокое содержание изученных цитокинов в обеих биосредах, чем при МЖ и ГХ при ОКХ, что объясняется развитием гнойного воспаления на фоне имеющегося цитокинового дисбаланса и хронического воспаления. В целом у пациентов с ОКХ содержание TNF-α и IL-6 было больше в сыворотке, а IL-4 — в желчи. У пациентов с ХКХ концентрация TNF-α и IL-4 была больше в желчи, а IL-6 — в сыворотке крови. **Заключение.** При обеих формах холецистита и их осложнениях отмечается повышение уровня изученных цитокинов в обеих биосредах, уровень которого зависит от формы воспаления и осложнений. Сравнительное изучение цитокинов в обеих биосредах может служить наиболее информативным критерием для мониторинга послеоперационного периода.

Ключевые слова: механическая желтуха, гнойный холангит, интерлейкины, острый калькулезный холецистит.

Serum and bile cytokines dynamics in patients with non-tumoral obstructive jaundice and suppurative cholangitis

J.N. GADZHIYEV, E.G. TAGIYEV, G.S. BAGIROV, N.J. GADZHIYEV

Azerbaijan Medical University, Baku, Republic of Azerbaijan

Aim. To study serum and bile cytokines dynamics in patients with non-tumoral obstructive jaundice and suppurative cholangitis. **Material and methods.** Comparative study of serum and bile cytokines in 49 operated patients with biliary pathology was performed. Patients were divided into 3 groups. The first group included 24 patients with acute calculous cholecystitis (ACCh), the second group consisted of 12 patients with chronic calculous cholecystitis (CCCh) and the third group included 13 patients with choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice and suppurative cholangitis. **Results and discussion.** All patients had increased level of TNF-α, IL-4 и IL-6. There was augmentation of biliary cytokines in patients with obstructive jaundice compared with those with acute and chronic calculous cholecystitis. In patients with obstructive jaundice and suppurative cholangitis the highest levels of cytokines were observed. Patients with obstructive jaundice (OJ), suppurative cholangitis (SCh) and chronic calculous cholecystitis had higher levels of cytokines in both blood and bile than in those with OJ, SCh and acute calculous cholecystitis that is explained by development of purulent inflammation on background of previous cytokines imbalance and chronic inflammation. In general, patients with acute calculous cholecystitis had higher levels of TNF-α and IL-6 in blood serum and IL-4 in bile. Patients with chronic calculous cholecystitis had higher concentration of TNF-α and IL-4 in bile and IL-6 — in blood serum. **Conclusion.** Both forms of cholecystitis and their complications are associated with increased cytokines in serum and bile. The level of augmentation depends on the type of inflammation and complications. Comparative study of cytokines can be the most informative criterion to monitor the postoperative period.

Keywords: obstructive jaundice, suppurative cholangitis, interleukins, acute calculous cholecystitis.

© Коллектив авторов, 2016

**Дж.Н. Гаджиев* — д.м.н., ассистент кафедры общей хирургии Азербайджанского мед. университета, Баку-22, ул. Бакиханова, 23; e-mail: novruz.gadjiyev@rambler.ru

Введение

Лечение пациентов с механической желтухой (МЖ) неопухолевого генеза и в наши дни остается актуальной проблемой в связи с неуклонным ростом частоты желчнокаменной болезни. В развитых странах мира холелитиаз встречается у 10—20% населения, и у 30—40% лиц пожилого и старческого возраста [3]. Желчнокаменная болезнь в 8—20% наблюдений осложняется холедохолитиазом, который в 60—70% наблюдений является причиной развития МЖ [2, 3]. Летальность при МЖ составляет 4—28%, а в случае присоединения гнойного холангита (ГХ) достигает 11—88% [3, 8—10]. Причинами смерти при МЖ в основном являются печеночная недостаточность и эндогенная интоксикация [5].

Согласно современным представлениям, развитие печеночной дисфункции, а в последующем печеночной недостаточности при нарастающей желчной гипертензии на фоне гемодинамической портальной и микроциркуляторной дисфункции связано с наличием компонентов застойной желчи и прогрессирующей ишемией тканей [4, 14]. В результате патологического воздействия холатов непосредственно повреждается мембрана клеток, на фоне недостаточности эндогенных антиоксидантов происходят активация процессов перекисного окисления липидов с деструкцией митохондрий, кариолизис, индукция апоптоза и некроз гепатоцитов [12, 13, 15].

На фоне МЖ и эндотоксикоза развивающиеся нарушения иммунной системы и дисбаланс цитокиновой регуляции оказывают существенное влияние на течение и исход заболевания [7, 11]. Как известно, в повседневной практике исследуется сыворотка крови для оценки изменений в различных органах и системах. С целью комплексной оценки происходящих изменений в организме необходимо исследование при различных патологических состояниях ряда других биологических жидкостей — желчи, мочи, патологического экссудата и т.д. С учетом того, что цитокины являются локальными медиаторами и в основном продуцируются в патологическом очаге, по нашему мнению, их уровни в сыворотке крови не могут быть адекватны локальному статусу. В связи с этим сравнительное изучение уровня цитокинов параллельно в сыворотке крови и в протоковой желчи при МЖ является, на наш взгляд, более важным и целесообразным как для выявления их динамики, так и для оценки эффективности лечения. Между тем работы, посвященные изучению цитокинов в разных биосредах у пациентов с МЖ неопухолевой этиологии, немногочисленны [1, 6].

Цель работы — изучение содержания фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-4 (ИЛ-4) в разных биосредах при холедохолитиазе, осложненном механической желтухой и гнойным холангитом.

Материал и методы

Нами проведено сравнительное изучение содержания провоспалительных TNF-α и ИЛ-6, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови и в желчи у 49 оперированных пациентов с заболеваниями органов билиарной системы. Пациентов разделили на три группы. 1-ю группу составили 24 пациента с острым калькулезным холециститом (ОКХ): катаральная форма воспаления была у 10, флегмонозная — у 7 и гангренозная — у 7. Во 2-ю группу вошли 12 пациентов с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ). В 3-ю группу включили 13 пациентов с холедохолитиазом, осложненным МЖ и ГХ. У 6 пациентов МЖ и ГХ были на фоне ОКХ и у 7 — на фоне ХКХ. Возраст пациентов варьировал от 16 до 84 лет. Мужчин было 17, женщин — 32. Группы сопоставимы по полу и возрасту.

Исследовали концентрацию TNF-α, ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов до операции, на 3-и и 7-е сутки после операции. У 21 пациента с ОКХ (8 с катаральной формой воспаления, 7 с флегмонозной, 6 с гангренозной) и у 12 пациентов с ХКХ также исследовали эти цитокины в желчи пузыря, взятой во время операции. У 13 пациентов 3-й группы с МЖ и ГХ изучали содержание указанных выше цитокинов в протоковой желчи и еще на 3-и и 7-е сутки после наружной билиарной декомпрессии. Содержание цитокинов в обеих биосредах определяли с помощью иммунофлюоресцентного анализа с использованием реактивов фирмы «Dender Medsistems» (США). Уровни изучаемых цитокинов в сыворотке крови у 15 практически здоровых лиц приняли за норму.

Цифровые данные, полученные в ходе исследований, подвергнуты статистической обработке. Для каждой группы определяли среднее арифметическое значение (M), стандартную ошибку (m), а также минимальные (мин.) и максимальные (макс.) значения рядов. Вариационные ряды были проверены на наличие «выскакивающих» значений величин с последующим их исключением. Для предварительной оценки разницы между вариационными рядами использовали параметрический критерий t Стьюдента. При проверке на нормальность распределений вариационных рядов вычислены асимметрия (A) и эксцесс (E) и их репрезентативные ошибки (S_A, S_E). В некоторых рядах показатели A или E более чем в 2 раза превосходили свои репрезентативные ошибки, поэтому гипотеза о «нормальности» распределений была отвергнута и далее для проверки и уточнения полученных результатов использован непараметрический ранговый критерий — U-критерий Уилкоксона.

Все вычисления проводили с помощью электронной таблицы MS EXCEL-2010.

Таблица 1. **Сравнительное содержание TNF-α, ИЛ-6 и ИЛ-4 в сыворотке крови до операции и в желчи, взятой во время операции (*M±m*; мин.—макс.)**

Показатель	Биосреда	ОКХ	ХКХ	МЖ+ГХ на фоне ОКХ	МЖ+ГХ на фоне ХКХ	Норма
TNF-α, пкг/мл	Сыворотка	106,8±4,5 (66,2—152,6)***	66,1±6,6 (26,1—97,5)***	88,3±6,5 (66,2—113)***	128,5±11,3 (79,6—166)***	40,5±1,7 (28,6—51,2)
	Желчь	94,1±1,8 (76,5—109,6)	78,1±6,5 (28,2—105,6)	111,2±4,1 (98,2—122)	123,8±5,1 (98,2—136)	—
ИЛ-6, пкг/мл	Сыворотка	27,5±2,5 (12,6—59,6)*	23,0±3,4 (10,5—48,6)	17,4±1,9 (12,6—23,2)	70,5±12,2 (25,6—101)***	18,3±1,2 (12,2—26,6)
	Желчь	9,31±0,72 (5,4—17,4)	16,0±2,1 (3,2—25,6)	19,5±3,0 (12,1—27,7)	72,4±15,7 (27,8—133)	—
ИЛ-4, пкг/мл	Сыворотка	32,5±3,7 (14,5—58,1)	36,1±5,8 (12,6—72,5)	30,4±4,6 (12,1—42,6)	60,2±11,8 (29,5—117)***	28,1±1,6 (19,5—37)
	Желчь	34,6±3,9 (18,1—57,8)	44,2±7,4 (18,5—96,8)	44,6±9,2 (18,1—69,5)	62,2±9,9 (32,1—106)	—

Примечание. Статистическая значимость различий с показателями нормы вычислена по U-критерию Уилкоксона: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

Результаты и обсуждение

Сравнительное содержание цитокинов в сыворотке крови и желчи представлено в **табл. 1**.

Как видно из **табл. 1**, содержание провоспалительного цитокина TNF-α в сыворотке крови до операции в 1-й группе было в 2,6 раза, во 2-й — на 63,2% и в 3-й — в 2,7 раза больше нормы. Следует отметить, что у пациентов с ОКХ уровень TNF-α в сыворотке крови также зависел от формы воспаления желчного пузыря. Содержание TNF-α было больше нормы и при катаральной форме ОКХ составило в среднем 126,6±8,6 пкг/мл, при флегмонозной — 108,7±6,8 пкг/мл и при гангренозной — 98,2±6,8 пкг/мл.

Концентрация TNF-α в сыворотке крови у пациентов 3-й группы также зависела от формы воспаления. Так, у пациентов с МЖ и ГХ на фоне ОКХ содержание TNF-α в сыворотке крови в среднем было в 2,2 раза больше нормального значения. Наиболее высокая концентрация этого цитокина наблюдалась у пациентов с ХКХ на фоне МЖ с ГХ — в 3,2 раза больше показателя у здоровых.

В целом у пациентов 1-й группы с ОКХ уровень TNF-α в желчи был ниже, чем у больных 3-й группы. Следует отметить, что концентрация TNF-α в желчи у пациентов с ОКХ также зависела от формы воспаления желчного пузыря и наиболее высокой была при катаральной форме ОКХ — в среднем 100,7±2,5 пкг/мл, при флегмонозной и гангренозной формах — статистически значимо ниже, чем при катаральной форме. Уровень этого цитокина в желчи во 2-й группе при ХКХ в среднем составил 78,1 пкг/мл, т.е. был меньше по сравнению с показателем в 1-й группе. У пациентов 3-й группы содержание TNF-α в протоковой желчи, взятой во время операции, было наиболее высоким. У пациентов с МЖ и ГХ на фоне ОКХ содержание TNF-α в желчи было повышено, однако наиболее высокий его уровень в желчи отмечен у пациентов с ХКХ, осложненным МЖ и ГХ.

В дооперационном периоде концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови у пациентов 1-й группы была в среднем на 50,6% ($p<0,05$), во 2-й группе — на 25,6% выше нормы. У пациентов с ОКХ содержание ИЛ-6 в сыворотке крови оказалось наиболее высоким при флегмонозном воспалении — в 2,5 раза выше нормального показателя ($p<0,001$). Уровень этого цитокина в сыворотке крови у пациентов 3-й группы с МЖ и ГХ до операции в среднем был в 2,5 раза больше нормы ($p<0,01$). Необходимо отметить, что уровень ИЛ-6 в сыворотке крови зависел от формы воспаления желчного пузыря, на фоне которого развивались МЖ и ГХ. У пациентов с МЖ и ГХ содержание его на фоне ОКХ незначительно меньше нормы, тогда как у больных ХКХ, осложненным МЖ и ГХ, в 3,9 раза ($p<0,001$) больше нормы.

Таблица 2. **Сравнительная динамика TNF-α, ИЛ-6 и ИЛ-4 в биосредах у пациентов 3-й группы с МЖ и ГХ в послеоперационном периоде**

Показатель	Биосреда	Срок исследования		
		интраоперационно	3-и сутки	7-е сутки
TNF-α, пкг/мл	Сыворотка	109,9±8,7 (66,2—166)***	130,5±11,1 (74,9—193)***	123,0±10,6 (72,6—187)***
	Желчь	118,5±3,8 (98,2—136)	138,9±8,9 (102—195)****	111,7±4,1 (95,5—144)
IL-6, пкг/мл	Сыворотка	46,0±10,0 (12,6—101)**	64,4±9,8 (29,9—136)***	55,5±10,9 (16,1—131)**
	Желчь	50,4±11,9 (12,1—133)	62,1±11,8 (14,6—138)	57,1±8,5 (28,2—124)
IL-4, пкг/мл	Сыворотка	46,4±7,7 (12,1—117)*	53,9±9,2 (18,1—137)**	51,8±9,2 (11,6—141)*
	Желчь	54,9±7,1 (18,1—106)	64,8±10,1 (20,5—140)	49,6±8,6 (11,6—115)

Примечание. Статистическая значимость различий вычислена по U-критерию Уилкоксона (Манна—Уитни): с показателями нормы: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$ и с показателями до операции: **** — $p_0<0,05$.

Концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 в желчи у пациентов 1-й группы с ОКХ была значительно ниже по сравнению с таковой во 2-й группе пациентов с ХКХ. Исследование содержания ИЛ-6 в желчи у пациентов с МЖ и ГХ выявило его повышение по сравнению с показателями у больных 1-й и 2-й групп **(см. табл. 1)**. При этом наиболее высокая концентрация этого цитокина в желчи отмечалась при МЖ и ГХ на фоне ХКХ.

До операции уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов 1-й группы с ОКХ был на 70,5% ($p<0,01$) и 2-й группы с ХКХ — на 28,4% выше по сравнению с нормальным показателем. Наибольшее содержание ИЛ-4 в сыворотке крови отмечено у пациентов с катаральной ОКХ — в 2,1 раза больше нормы ($p<0,01$). При сравнительном анализе установлено, что у пациентов с МЖ и ГХ на фоне ХКХ содержание ИЛ-4 в сыворотке крови было в 2,1 раза больше показателя у здоровых лиц ($p<0,001$) и значительно превышало его уровень у пациентов с ОКХ, осложненным МЖ и ГХ.

Исследование концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-4 в желчи выявило ее повышение у пациентов с ОКХ и ХКХ **(см. табл. 1)**. У пациентов при ОКХ с катаральной и флегмонозной формами воспаления уровень ИЛ-4 в желчи был больше, чем с гангренозной. Однако наибольшая его концентрация в желчи отмечалась у пациентов с катаральной формой воспаления — 58,8 пкг/мл. Уровень ИЛ-4 в желчи в целом у пациентов с МЖ и ГХ на фоне ХКХ и ОКХ был больше, чем у больных с ОКХ и ХКХ **(см. табл. 1)**. У пациентов с ОКХ, осложненным МЖ и ХГ, содержание ИЛ-4 в желчи было меньше, чем у пациентов с МЖ и ГХ на фоне ХКХ.

Сравнительная динамика показателей изученных цитокинов после наружной билиарной декомпрессии в обеих биосредах у 13 пациентов с МЖ и ГХ представлена в **табл. 2**.

Как видно из **табл. 2**, еще до операции в сыворотке крови у пациентов с МЖ и ГХ зарегистрировано повышенное в 2,7 раза по сравнению с нормой ($p<0,001$) содержание TNF-α. К 3-м суткам после операции содержание TNF-α в 3,2 раза ($p<0,001$) превышало показатель у здоровых лиц. К 7-м суткам после операции наблюдалось статистически достоверное снижение концентрации этого цитокина. Аналогичная закономерность отмечалась и в отношении динамики показателя этого цитокина в желчи.

В сыворотке крови статистически достоверно повышенная концентрация ИЛ-6 до операции в 2,5 раза по сравнению с нормальным показателем к 3-м суткам послеоперационного периода увеличивается и в 3,5 раза ($p<0,001$) превышает норму, в дальнейшем наблюдается статистически достоверное снижение уровня этого цитокина. У этих же пациентов также установлено увеличение содержания ИЛ-6 в желчи после билиарной декомпрессии в первые сутки с дальнейшим снижением на 7-е сутки после операции.

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в сыворотке крови у пациентов с МЖ и ГХ в первые дни после операции имело тенденцию к статистически достоверному увеличению по сравнению с нормой с дальнейшим снижением. Концентрация ИЛ-4 в желчи на 3-и сутки после наружного дренирования общего желчного протока по сравнению с исходной повышалась, а на 7-е сутки снижалась до уровня ниже исходного.

Снижение уровня изученных цитокинов в сыворотке крови и желчи сопровождалось улучшением состояния больных.

Проведенные нами исследования позволили выявить выраженные сдвиги цитокинового статуса на локальном и системном уровне у пациентов с заболеваниями органов билиарной системы. Сравнительный анализ исследуемых показателей свидетельствует, что в обеих биосредах они зависели от формы воспаления желчного пузыря и МЖ с ГХ. Более высокое содержание изученных цитокинов в обеих биосредах у пациентов с МЖ и ГХ при ХКХ, по нашему мнению, объясняется тем, что присоединение гнойной инфекции на фоне длительного хронического воспаления приводит к значительному повышению уровня TNF-α — представителя цитокинов Th1-поляризованного иммунного ответа, который приводит к увеличению синтеза ИЛ-6. Повышение концентрации ИЛ-6 в свою очередь активи-

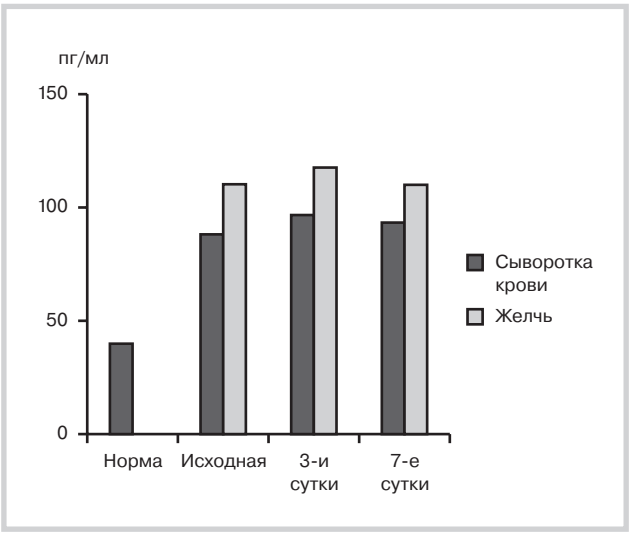


Рис. 1. **Динамика концентрации TNF-α в сыворотке и желчи у пациентов с МЖ и ГХ на фоне ОКХ после дренирования.**

Норма — для сыворотки крови.

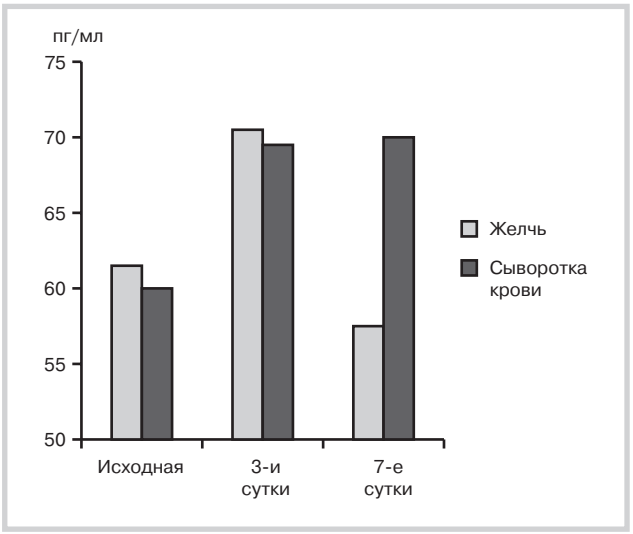


Рис. 2. **Динамика содержания ИЛ-4 в сыворотке и желчи пациентов с МЖ и ГХ на фоне ХКХ после декомпрессии желчных путей.**

рует гуморальное звено иммунитета. Динамика уровней TNF-α, ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови и протоковой желчи в целом у пациентов с МЖ и ГХ после билиарной декомпрессии показала однотипные по направленности изменения.

Сравнительная оценка динамики показателей изученных цитокинов в разных биосредах у пациентов с ГХ свидетельствовала о том, что тип направленности изменений зависит от формы воспаления желчного пузыря. Так, при МЖ и ГХ на фоне ОКХ и ХКХ концентрация TNF-α в обеих средах характеризовалась однотипными по направленности изменениями **(рис. 1)**. При МЖ и ГХ на фоне ОКХ в обеих биосредах ИЛ-6, а на фоне ХКХ ИЛ-4 имели разнонаправленные изменения **(рис. 2)**. Такие изменения показателей ИЛ-4 и ИЛ-6 в обеих биосредах свидетельствуют о различии по времени протекания компенсаторных механизмов на местном и системном уровне.

Таким образом, у пациентов с механической желтухой и гнойным холангитом дооперационные изменения показателей цитокинового профиля в сыворотке крови и желчи зависят от формы воспаления желчного пузыря. У пациентов с механической желтухой и гнойным холангитом в послеоперационном периоде динамика показателей TNF-α, ИЛ-4 и И-6 в обеих биосредах имеет одинаковую направленность. Изменения содержания провоспалительного цитокина ИЛ-6 на фоне острого калькулезного холецистита, а противовоспалительного ИЛ-4 на фоне хронического калькулезного холецистита на локальном и системном уровне имеют разнонаправленный характер. Сравнительная оценка уровней TNF-α, ИЛ-4 и ИЛ-6 в сыворотке крови и протоковой желчи может служить наряду с другими клинико-лабораторными данными одним из наиболее информативных критериев для оценки течения послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджиев Дж.Н., Тагиев Э.Г., Гусейналиев А.Г., Гаджиев Н.Дж., Талышинская Л.Р. Профиль цитокинов у больных при остром калькулезном холецистите и коррекция его нарушений. *Клін хірургія*. 2013;4:17-19.
2. Ермаков Е.А., Лищенко А.Н. Диагностика стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки у больных с холедохолитиазом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007;4:80-83.
3. Завада Н.В., Груша В.В. Хирургическое лечение механической желтухи у пациентов с высокой степенью операционного риска. *Медицинская панорама*. 2007;7:9-12.
4. Кузьменко А.Е., Дудин А.М., Греджев Ф.А. и др. Кровообращение в портальной системе печени у больных с обтурационной желтухой. *Харк хірург школа*. 2009;4.1(36):233-235.
5. Липницкий Е.М. Роль декомпрессии желчных протоков и коррекции дисбиоза кишечника в лечении механической желтухи. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;12:46-49.
6. Стаценко А.А., Ничитайло М.Е., Скумс А.В., Огородник П.В., Павловская М.Н. Содержание интерлейкина-6 в протоковой желчи и сыворотке у больных с обтурационной желтухой неопухолевого генеза. *Український медичний часопис*. 2003;6(38):123-125.
7. Ступин В.А., Лаптев В.В., Цкаев А.Ю., Гивировская Н.Е. Показатели иммунной системы при механической желтухе доброкачественного генеза. *Анналы хирургической гепатологии*. 2008;13:2:69-75.

8. Харнас С.С., Синицын В.Е., Шехтер А.И и др. Диагностический подход при механической желтухе, осложненной гнойным холангитом. *Хирургия*. 2003;6:36-41.
9. Хожибаев А.М., Атаджанов Ш.К., Хакимов Б.Б., Хошимов М.А. Малоинвазивные вмешательства при остром холецистите, осложненном механической желтухой, у больных пожилого и старческого возраста. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007;166:3:66-69.
10. Шойхет Я.Н., Фокеев С.Д., Кулешова И.В. Влияние локальной непрерывной внутриартериальной антимикробной терапии на течение послеоперационного периода у больных при холангите. *Хирургия*. 2008;1:18-25.
11. Dawiskiba J, Zimecki M, Kwiatkovska D et al. The effect of endotoxin administration on cytokine production in obstructive jaundiced rats. *Arch Immunol Ther Exp*. 2001;49(5):391-395.
12. Grintsalis K, Papapostolou I, Assimakopoulos S et al. Time related alterations of superoxide radical levels in diverse organs of bile duct ligated rates. *Free Radic Res*. 2009;43:9:803-808.
13. Karadeniz G, Acikgoz I, Tekin S et al. Oxidized low density lipoprotein accumulation is associated with liver fibrosis in experimental cholestasis. *Clinics*. 2008;63:4:2008.
14. Kloek J, Vander Gaag N, Aziz Y et al. Endoscopic and percutaneous preoperative biliary drainage in patients with suspected hilar cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:1:119-125.
15. Younes RN, Poggetti RS, Fontes B et al. Obstructive jaundice induces early depression of mitochondrial respiration in rat hepatocytes. *Acta Chir Bras*. 2007;22:4:99-103.