

© Куюн Л. О.

УДК 616.381-002:577.27

Куюн Л. О.

## ЛОКАЛЬНІ РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА СУПРЕСИВНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ПЕРИТОНІТІ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

ludaalex@ukr.net

Робота виконана в рамках програми кафедри хірургії стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Оптимізація вибору пластичного матеріалу при лікуванні гриж живота», № державної реєстрації – 0104U000450, 2006 рік.

**Вступ.** На початку 90-х від перитоніту та сепсису помирало майже 90% хворих. Досягнення в розумінні етіології розвитку патологічного запального процесу та методів лікування перитоніту та сепсису, а також застосування антибіотиків знизило рівень смертності хворих до 30% [8]. В наш час, рівень загибелі внаслідок післяопераційних втручань у хворих з перитонітом і сепсисом все ще досить високий. Наявність супутніх хронічних захворювань також впливає на тривалість і успішність лікування. Саме тому використання протизапальних цитокінових маркерів дозволить прогнозувати тяжкість перебігу захворювання у післяопераційний період. Крім того, застосування такого методу діагностики та лікування, де використовують біомаркери, допоможе визначити найбільш ефективні методи лікування. Завдяки цьому тривалість госпіталізації хворих буде скорочено і якість їх життя в реабілітаційний період буде значно покращена.

Перитоніт є однією з найчастіших патологій в хірургії, він асоціюється з розвитком запалення на системному та локальному рівнях. Визначення прозапальних медіаторів як в сироватці, так і в перитонеальній рідині та їх співвідношення має важливе діагностичне значення. Високі рівні цих медіаторів можуть свідчити про розвиток ускладнень або летального результату [1].

Об'єктом цитованої роботи стало вивчення перитоніту у хірургічних хворих. В роботі авторів дослідження проводились за участю 202 пацієнтів і було встановлено, що тяжкість перитоніту асоціюється з підвищенням концентрації ІЛ-6 ( $p < 0,025$ ), ФНП- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), СРБ ( $p < 0,033$ ), ІЛ-10 ( $p < 0,0001$ ) та ІЛ-13 ( $p < 0,0001$ ) [3].

В роботі інших авторів були досліджені рівні ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ІФ- $\gamma$  в плазмі та перитонеальній рідині у 66 пацієнтів із вторинним перитонітом. Проведений кореляційний аналіз не встановив зв'язку між рівнями цитокінів в крові та перитонеальній рідині. Рівень ІЛ-10 був достовірно вищим ( $p = 0,04$ ) у пацієнтів без летального результату [9].

В літературі практично відсутні дані про реципрокний зв'язок прозапальних та супресивних цитокінів в перитонеальній рідині, що пов'язано з розвитком перитоніту.

**Мета роботи.** Вивчити локальні рівні прозапальних та супресивних цитокінів в перитонеальній рідині та їх порівняльну характеристику у хворих на перитоніт.

**Об'єкт і методи дослідження.** В наведеній роботі було досліджено 90 пацієнтів з серозно-фібринозним перитонітом. Групу контролю склали 15 пацієнтів, у яких було відсутнє запалення черевної порожнини.

Вміст цитокінів в перитонеальній рідині досліджували імуноферментним методом з використанням реактивів виробництва Вектор-Бест. Оптичну щільність визначали на аналізаторі «STAT FAX 303 PLUS», США. Концентрацію визначали в пг/мл.

Всі отримані результати були піддані статистичній обробці з використанням параметричних і непараметричних критеріїв за допомогою програми «Minitab 16». При аналізі перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова, порівняння центральних тенденцій двох незалежних вибірок з використанням U-критерію Манна-Уїтні і порівняння середніх двох незалежних вибірок за критерієм Ст'юдента. Кількісні змінні представлені у вигляді середніх значень і середньоквадратичних відхилень для параметричних методів і медіани з 1 і 3 квантилем для непараметричних.

Для всіх пацієнтів і волонтерів отримано добровільну письмову згоду на участь в науковому дослідженні, на який є дозвіл комісії з біоетики.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Рівні прозапальних цитокінів перитонеальної рідини в контрольній групі та у хворих на перитоніт представлені в **таблиці 1**.

Результати, які наведені в таблиці 1, свідчать про високу активність запального процесу на локальному рівні. Так концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  (**табл. 1**) були достовірно вищими ( $p < 0,001$ ) значень контрольної групи. Концентрація супресивних цитокінів представлена в **таблиці 2**.

Таблиця 1.

### Рівні прозапальних цитокінів при перитоніті (M $\pm$ SD)

Параметри	Контроль, n=15	Перитоніт, n=90	P
ІЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	27,2 $\pm$ 11,6	111,2 $\pm$ 38,0	<0,001
ІЛ-6 (пг/мл)	12,4 $\pm$ 5,2	108,4 $\pm$ 27,5	<0,001
ФНП- $\alpha$ (пг/мл)	26,7 $\pm$ 7,6	106,1 $\pm$ 26,7	<0,001

**Примітка:** P – достовірність відмінностей показників контрольної та дослідної груп.

Вміст супресивних цитокінів при перитоніті (табл. 2) також був значно підвищений. Концентрація ІЛ-10 та TGF- $\beta$  була достовірно вищою ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з контролем.

Отже, результати, які були отримані нами, вказують про наявність синергізму прозапального та супресивного потенціалу імунної відповіді на локальному рівні при розвитку перитоніту.

Аналогічні дані були отримані при дослідженні рівнів цитокінів в перитонеальній рідині у дітей з перитонітом, який розвинувся після перфорованого апендициту. Результати дослідження показали підвищення рівнів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 в перитонеальній рідині [6].

В експериментальній моделі перитоніту на щурах було встановлено, що високі рівні ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП- $\alpha$  достовірно ( $p < 0,0001$ ) підвищують летальність у цих лабораторних тварин [7].

TAKEDA-143242 (ТАК-242) – експериментальна молекула, яка інгібує ліпополісахарид-індуковану внутрішньоклітинну сигналізацію та запалення. ТАК-242 запобігає вивільненню ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6 з активованих макрофагів. В експериментальній моделі перитоніту на лабораторних тваринах (свинях), які отримували ТАК-242, спостерігалось зниження вивільнення прозапальних цитокінів. Крім цього, даний препарат знижував летальність [5].

ІЛ-10 є одним з основних протизапальних цитокінів, який необхідний для регулювання надмірної активності прозапальних цитокінів та хемокінів [10]. В одному дослідженні було показано, що ІЛ-10 знижує активність макрофагів шляхом пригнічення продукування  $\gamma$ -інтерферону, ІЛ-2, ІЛ-12 та ІЛ-18. Модуляція запальної реакції має важливе значення для збереження балансу імунної системи [4].

Таблиця 2.

Рівні супресивних цитокінів при перитоніті (M $\pm$ SD)

Параметри	Контроль, n=15	Перитоніт, n=90	P
ІЛ-10 (пг/мл)	41,7 $\pm$ 10,1	164,1 $\pm$ 51,2	<0,001
TGF- $\beta$ (пг/мл)	37,6 $\pm$ 10,7	54,0 $\pm$ 12,6	<0,001

Примітка: P – достовірність відмінностей показників контрольної та дослідної груп.

Таким чином, в рамках нашої роботи було встановлено, що локальне запалення при перитоніті асоціюється зі збільшенням концентрації прозапальних та супресивних цитокінів. На нашу думку, такі дані можливо інтерпретувати як збереження супресивної активності імунокомпетентних клітин незважаючи на високу активність запалення при розвитку перитоніту.

**Висновки.** Гостре запалення при перитоніті характеризується медіаторним синергізмом прозапального та супресивного потенціалу імунної відповіді на локальному рівні. У пацієнтів з перитонітом, в порівнянні з контролем, спостерігається достовірно ( $p < 0,001$ ) збільшення локальних рівнів прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) та супресивних (ІЛ-10, TGF- $\beta$ ) цитокінів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними є дослідження по встановленню фенотипів хворих з оптимальною відповіддю з метою виявлення та використання найбільш специфічної та ефективної терапії, так само як і застосування біомаркерів, які визначають терапевтичний фенотип [2]. Тому у майбутньому найбільш успішним стане застосування індивідуального лікування для кожного окремого пацієнта.

## Література

- Badiu D.C. Proinflammatory Cytokines in Peritonitis / D.C. Badiu, V. Paunescu, A. Aungurenci [et al.] // J Med Life. – 2011. – Vol. 4, № 2. – P. 158-162.
- Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // Allergy Clin Immunol. – 2016. – № 138. – P. 16-27.
- Bracho-Riquelme R.L. The grade-response relation between severity of peritonitis and serum cytokine concentrations explains Mannheim Peritonitis Index threshold / R.L. Bracho-Riquelme, M.A. Reyes-Romero, A. Torres-Valenzuela [et al.] // Surg Infect (Larchmt). – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 379-386.
- Dolgachev V.A. Interleukin 10 overexpression alters survival in the setting of gram-negative pneumonia following lung contusion / V.A. Dolgachev, B. Yu, L. Sun [et al.] // Shock. – 2014. – Vol. 41. – P. 301-310.
- Goldfarb R.D. TAKEDA-143242 increased survival via reduced cytokines in porcine peritonitis / R.D. Goldfarb, J.W. Ortegell, J.E. Parrillo [et al.] // J Surg Res. – 2011. – Vol. 166, № 2. – P. 165-173.
- Haecker F.M. Peritonitis in childhood: clinical relevance of cytokines in the peritoneal exudate / F.M. Haecker, E. Fasler-Kan, C. Manasse [et al.] // Eur J Pediatr Surg. – 2006. – Vol. 16, № 2. – P. 94-99.
- Hendriks T. Peritoneal cytokines predict mortality after surgical treatment of secondary peritonitis in the rat / T. Hendriks, R.P. Bleichrodt, R.M. Lomme [et al.] // J Am Coll Surg. – 2010. – Vol. 211, № 2. – P. 263-270.
- Ordóñez C.A. Management of peritonitis in critically ill patients / C.A. Ordóñez, J.C. Puyana // Surg Clin North Am. – 2006. – № 86 (6). – P. 1323-1349.
- Richy F. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis / F. Richy, E. Gayat, C. Collet [et al.] // Crit Care. – 2013. – Vol. 17, № 5. – P. 201.
- Sun L. Dual role of interleukin-10 in the regulation of respiratory syncytial virus (RSV)-induced lung inflammation / L. Sun, T.T. Cornell, A. LeVine [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2013. – Vol. 172. – P. 263-279.

УДК 616.381-002:577.27

### ЛОКАЛЬНІ РІВНІ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА СУПРЕСИВНИХ ЦИТОКІНІВ ПРИ ПЕРИТОНИТІ

Куюн Л. О.

**Резюме.** У дослідження було включено 90 пацієнтів з серозно-фібринозним перитонітом. Групу контролю склали 15 пацієнтів, у яких не було запалення черевної порожнини. Результати дослідження встановили, що перитоніт призводить до високої активності запального процесу на локальному рівні. У пацієнтів з перитонітом в порівнянні з контролем спостерігається достовірне ( $p < 0,001$ ) збільшення локальних рівнів прозапальних (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ ) та супресивних (ІЛ-10, ТФР- $\beta$ ) цитокінів.

**Ключові слова:** перитоніт, цитокіни, локальний імунітет.

УДК 616.381-002:577.27

### ЛОКАЛЬНЫЕ УРОВНИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И СУПРЕССИВНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ

Куюн Л. А.

**Резюме.** В исследование было включено 90 пациентов с серозно-фибринозным перитонитом. Группы контроля составили 15 пациентов, у которых не было выявлено воспаление в брюшной полости. Результаты исследования установили, что перитонит приводит к высокой активности воспалительного процесса на локальном уровне. У пациентов с перитонитом по сравнению с контролем наблюдается достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение локальных уровней провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) и супрессивных (ИЛ-10, ТФР- $\beta$ ) цитокинов.

**Ключевые слова:** перитонит, цитокины, локальный иммунитет.

UDC 616.381-002:577.27

### LOCAL LEVELS OF PROINFLAMMATORY AND IMMUNOSUPPRESSIVE CYTOKINES DURING EXACERBATION OF COPD

Kuyun L. O.

**Abstract.** Peritonitis is the most common pathology in surgery, and is associated with development of an inflammatory process on both local and system levels. Studies have shown that proinflammatory mediators in both the serum and peritoneal fluid and their correlation are very important for diagnostics. High levels of these mediators may be indicators of post-operation complications or of death caused by peritonitis. The authors studied 202 patients and concluded that the seriousness of peritonitis increased with concentration levels  $p < 0,01$  of IL-6 ( $p < 0,025$ ), TNF- $\alpha$  ( $p < 0,01$ ), CRP ( $p < 0,033$ ), IL-10 ( $p < 0,0001$ ) and IL-13 ( $p < 0,0001$ ). Other researchers defined the levels of IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and INF- $\gamma$  in the plasma and peritoneal fluid of 66 patients with secondary peritonitis. Correlation data analysis did not elicit a connection between the levels of cytokines in the blood and in the peritoneal fluid. IL-10 level was considerably high ( $p = 0,04$ ) in patients without causing death. There is practically no data on reciprocal connection between proinflammatory and suppressive cytokines in the peritoneal fluid during post-operative inflammation (peritonitis) in surgery patients. The researchers of this publication to study local level proinflammatory and suppressive cytokines in the peritoneal fluid and conducting comparative analysis of their characteristics in peritonitis patients.

The research involved 90 patients with serofibrinous peritonitis. Control group consisted of 15 people who did not exhibit inflammation in the abdominal region. The research showed that peritonitis exhibits higher activity of the inflammatory process at the local level. Compared to the control group, patients with peritonitis exhibited definite increase ( $p < 0.001$ ) on the level of local proinflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) and suppressive (IL-10, TGF- $\beta$ ) cytokines.

Being able to identify and implement the most suitable and effective treatment for a patient makes it imperative to distinguish the patient's phenotype with an optimal response. Furthermore, it is necessary to discover biomarkers which point to the therapeutic phenotype. Consequently, there is great potential for further research and discovery of a particular treatment for each individual patient.

**Keywords:** peritonitis, cytokines, local immunity.

*Рецензент – проф. Костенко В. О.*

*Стаття надійшла 07.02.2017 року*