

УДК 577.245+616.381-007.274-036-079

В.А. Дєєв, Л.І. Лисак,  
О.О. Калашніков, К.П. Осипенко**ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЦИТОКІНІВ  
ПРИ СПАЙКОВІЙ ХВОРОБІ  
ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ***Національний інститут хірургії та трансплантології  
імені О.О. Шалімова*

Спайкова хвороба очеревини — одна з найбільш складних і до кінця не вирішених актуальних проблем абдомінальної хірургії (Фомін П.Д., 2004). Вона розвивається у 19% пацієнтів після першої лапаротомії і в 96% — після другого оперативного втручання (Андрющенко В.П., 2004; Шапринський В.О., 2005).

Ця хвороба стала однією із основних причин стійкої непрацездатності. Серед інвалідів внаслідок післяопераційних ускладнень 20,3% пацієнтів хворіють на спайкову хворобу очеревини. Крім цього, 30,4% пацієнтів потребують повторного оперативного втручання у зв'язку зі спайковою непрохідністю тонкої кишки (Василюк М.Д., 2004; Русин В.І., 2004).

Поява нових наукових даних про патогенез утворення спайок, клініко-інструментальних методів діагностики, незадовільні результати хірургічного лікування гострої спайкової кишкової непрохідності, складність корекції травлення в післяопераційному періоді, особливо у хворих, які перенесли великі резекції кишечника, висока післяопераційна летальність, а також необхідність профілактики спайок черевної порожнини при виконанні хірургічних втручань, роблять проблему лікування спайкової хвороби досить актуальною й злободенною.

На думку О.А. Мінбаєва (1997), патофізіологічні механізми утворення післяопераційних спайок обумовлені дією трьох груп факторів: механічних, адгезивних і клітинно-гуморальних.

Механічні фактори викликають локальне уповільнення перистальтики органів черевної порожнини.

Адгезивні фактори створюють умови в черевній порожнині для утворення й персистування фібринозних зрощень.

А клітинно-гуморальні фактори обумовлюють взаємодію і активність перитонеальних фагоцитів, поліморфно-ядерних лейкоцитів, високоактивованих макрофагів, активованих гладких клітин та продукцію різних медіаторів, факторів і т. ін. У цей час відома численна кількість біологічно активних речовин (медіаторів запалення, цитокінів, інтерлейкінів, інтерферонів, факторів некрозу пухлини — ФНП, факторів росту і т.д.) [1].

Провідна роль у регуляції активності й синхронізації дії імунокомпетентних клітин належить розчинним факторам міжклітинної взаємодії — цитокінам. Вони беруть участь в активації запального процесу (прозапальні цитокіни), здійснюють залучення клітинного інфільтрату (хемокіни), регулюють ріст, проліферацію й диференціацію клітин (ростові фактори), зупиняють запалення (протизапальні цитокіни).

До числа найважливіших прозапальних цитокінів відноситься ФНП, продуцентами якого є активовані моноцити та макрофаги. ФНП стимулює утворення лейкоцитами та клітинами ендотелію інших прозапальних цитокінів (наприклад ІЛ-8). Лабораторні експерименти показали, що ФНП- $\alpha$  може мати багато функцій в черевній порожнині. *In vitro* ФНП- $\alpha$  обумовлював виробництво ІЛ (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-8) в мезотеліальних клітинних культурах [3], що дозволяє висловити припущення про його вплив на запальну відповідь. Він також збільшував експресію молекул адгезії в мезотеліальних клітинах, які функціонально взаємодіють з лейкоцитами, а також сприяв коагуляції шляхом індукції тканинного фактору, і збереження фібрину при скороченні виробництва ТАП, та збільшенні синтезу ПАІ-1 [4, 6].

У людей, актуальність ФНП- $\alpha$  в відновленні черевної тканини були вивчені в деякій мірі. ФНП- $\alpha$  збільшився після операції, коли аналізували рідину, яка витікла з черевної порожнини. Він досяг піку коли максимально збільшився ПАІ-1, що дає можливість стверджувати, що ФНП- $\alpha$  може бути регулятором перитонеального фібринолітичного потенціалу в природних умовах. Цікаво, що експерименти на щурах показали значну кореляцію між тяжкістю спайок і рівнем ФНП- $\alpha$  в сироватці крові та перитонеальній рідині після операції. Хоча ФНП- $\alpha$  є теоретич-

но потенційним модулятором спайок шляхом модуляції запалення, коагуляції і фібринолізу і його запропоновано як потенційний маркер утворення спайок, значення ФНП- $\alpha$  в розвитку адгезії у людей досі не з'ясоване. Зокрема, при його нейтралізації антитілами не вдалося знизити утворення спайок у тварин [8].

Вважається очевидним участь прозапальних цитокінів ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  у формуванні спайок перитонеальних органів. Існують дані, що свідчать про значне зростання вмісту ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  у перитонеальній рідині й підвищення рівня продукції цих цитокінів перитонеальними макрофагами у пацієнток з гострими гінекологічними захворюваннями [2].

З огляду на високий ризик до спайкоутворення при хірургічних втручаннях, можна стверджувати, що підвищена продукція ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$  при запаленні інфекційної або травматичної природи корелює з зростанням кількості й тяжкості спайок.

ІЛ-8 — один з основних прозапальних хемокинів утворюється макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами. Він секретується мезотелієм, є вельми селективним хемоатрактантом для нейтрофілів, і може, у високій концентрації, активувати нейтрофіли для дегрануляції. Мезотелій виділяє ІЛ-8 на стимуляцію ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ . Ці два цитокіни, як відомо, збільшуються в ході операцій при запальних захворюваннях, а також невдовзі після операції при незапальних захворюваннях. Концентрація ІЛ-8 в перитонеальній рідині під час операції була збільшена у 100 разів у хворих з перфорованим апендицитом в порівнянні з неперфорованим. Протягом 12 годин, нейтрофіли є першими клітинами які прибувають на місце ушкодження після операції, і роль ІЛ-8, полягає в регуляції припливу нейтрофілів. Вважається, що ІЛ-8 в основному приймає участь в обороні, а як модуляція інтраабдомінальних ІЛ-8 впливає на формування спайок залишається розслідувати [3].

ІЛ-17 є невід'ємною частиною каскаду прозапальних цитокінів, що входять до складу біологічної мультисистеми (цитокінової мережі) призначеної для регуляції процесів гомеостазу різних систем організму: імунної, кровотворної, нервової, ендокринної та ін. [5]. Основна його дія полягає в активації нейтрофілів і макрофагів в місці запалення, а також в посиленні активності більшості цитокінів, особливо прозапальних (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ін.).

Протизапальну роль грає один з найбільш значимих імуносупресорних факторів — ІЛ-10, який вважається модулятором макрофагів і лімфоцитів у відповідь на прозапальні стимули. Цікаві спостереження були зроблені в тварин, де ІЛ-10 фактично обмежував післяопераційне формування внутрішньо-черевних спайок. Проте, операція не викликає збільшення внутрішньо-очеревинного ІЛ-10, на що був зроблений висновок про те, що виробництво ІЛ-10 не є частиною нормальної відповіді на черевні травми.

Існують дані про участь ІЛ-10 в інгібіції перитонеального запалення. Однак є свідчення й про відсутність взаємозв'язку між продукцією ІЛ-10 і процесом спайкоутворення.

Експерименти, спрямовані на збільшення виробництва ендогенного ІЛ-10, досить актуальні для подальшого вивчення. Вони могли б довести, що саме здатність ІЛ-10 пригнічувати продукцію цитокінів макрофагами, є важливим, але дійсною роль ІЛ-10 в репарації очеревини ще належить встановити. [7].

Спайковий процес є результатом зриву нормального плинного запально-репаративних процесів, про що можуть свідчити фактори місцевої резистентності (фагоцитарна активність нейтрофілів, інтерлейкіни, ФНП та ін.). Крім того, цитокіни регулюють функціональну активність фібробластів, що є необхідними клітинами при побудові сполучнотканинних спайок.

Визначення цитокінового статусу має важливе прогностичне значення, оскільки рівень про- та протизапальних цитокінів, їх співвідношення відображують інтенсивність альтеративно-деструктивних та регенераторно-відновних процесів, динаміку та прогресування хвороби. Дослідження цитокінів може надати істотну допомогу в прогнозуванні утворення й рецидиву післяопераційних спайок.

Метою нашого дослідження є визначення рівня цитокінів за різного ступеня розповсюдженості спайкового процесу черевної порожнини в сироватці крові та перитонеальній рідині хворих спайковою хворобою.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В основу даної роботи покладено результати комплексного обстеження і хірургічного лікування 106 хворих які перенесли в анамнезі оперативні втручання із серединного лапаротомного доступу, віком від 43 до 74 років, чоловіків — 47, жінок — 59, які знаходилися на лікуванні

у відділенні хірургії травного каналу та трансплантації кишечника Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова Національної академії медичних наук України з 2009 по 2012 роки.

Середній вік хворих становив (чоловіків —  $62,8 \pm 13,7$ ; жінок —  $56,3 \pm 9,5$ ) —  $60,5 \pm 12,7$  роки.

У віковій структурі хворих, частка пацієнтів літнього та старечого віку становила 35,3%.

Хворі були розподілені на три групи згідно ступеня розповсюженості спайкового процесу в черевній порожнині.

I група — локальний спайковий процес, який відмежований ділянкою післяопераційного рубця та локальний спайковий процес в поєднанні з поодинокими рідкими спайками в інших ділянках.

II група — спайковий процес займає один поверх черевної порожнини

III група — спайковий процес займає 2/3 черевної порожнини й більше.

Хворим III групи ітраопераційно введено гель етікон. Гель ETNICON Intercoat використовується як допоміжна речовина при виконанні операцій в черевній порожнині для зменшення утворення, поширеності і тяжкості післяопераційного спайкового процесу в області хірургічного втручання.

Контрольну групу склали 20 практично здорових донорів відділення переливання крові.

Для вивчення цитокінів при спайковій хворобі був проведений експериментальні дослідження на білих щурах породи Вістар вагою від 250 до 300 г.

Дослідження, що полягали у виконанні хірургічних операцій з дотриманням умов Гельсінського акту гуманного поводження з експериментальними тваринами та вимог асептики і антисептики, проводились у відділі експериментальної хірургії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України.

Тварини утримувались в індивідуальних клітках за контрольованої кімнатної температури з природною зміною темряви та світла. Знеболення здійснювалось шляхом комбінованого інтраперитонеального введення розчину тіопенталу та оксибутирату натрію в дозі 10 мг/кг.

Суть дослідження полягає у створенні експериментальної моделі спайкової хвороби, яка дозволяє виконати оцінку біохімічних параметрів, які в свою чергу можуть служити прогностичними критеріями спайкоутворення.

Для вирішення поставленої задачі було використано методику гострого експерименту, суть якого полягала в наступному. Лабораторним тваринам виконували серединну лапаротомію, в черевну порожнину вводилось 3–4 мл 0,9% хлориду натрію з тальком. Черевну порожнину ушивали вузловими швами пошарово.

В контрольній групі (10 щурів) виконували лапаротомію без введення в черевну порожнину фізіологічного розчину з тальком.

На 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 15-ту, 21-шу добу тварин виводили із експерименту шляхом передозування 10% розчину тіопенталу натрію. Кров для дослідження цитокінів брали шляхом декапітації.

У сироватці крові хворих та експериментальних щурів був визначений вміст цитокінів: ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- $\alpha$ , а також в перитоніальній рідині хворих — вміст ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$ . Вміст цитокінів визначався спектрофотометричним методом з використанням наборів реактивів для імуноферментного аналізу виробництва ТОВ “Укрмед-Дон” (Донецьк).

Дослідження проводилися при  $37^\circ\text{C}$ , для оцінки результатів ІФА використовувалася довжина хвилі 450 нм, референтна 620 нм. Вимір проводили на імуноферментному аналізаторі “SUNRISE” фірми “TECAN”, Австрія, де за графіком лінійної залежності концентрації досліджуваних розчинів від оптичної щільності визначали вміст досліджуваних речовин в експериментальних зразках. Вимір проводили з дублюванням стандартів. Для побудови калібрувальних кривих використовували метод регресійного аналізу. Для визначення статистичної значущості (p) зміни від вихідного рівня та кореляції між показниками використовували комп’ютерну програму “Excel”, що входить до складу пакету Microsoft Office.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Кожен цитокін володіє перекресною або інгібуючою активністю щодо інших цитокінів. Завдяки цьому здійснюється оптимальний розвиток імунної відповіді в межах так званої цитокінової мережі.

В експерименті на лабораторних тваринах було досліджено прозапальні цитокіни Т-хелпери I типу (ФНП- $\alpha$ ), Т-хелпери 17 типу (ІЛ-17), хемокіни (ІЛ-8) та протизапальні цитокіни Т-хелпери II типу (ІЛ-10), їх взаємодія в розвитку спайкової хвороби черевної порожнини.

Динаміка рівня цитокінів при розвитку спайкової хвороби в експерименті

Цитокіни, пг/мл	Строки дослідження сироватки крові після операції, доба			
	контроль, n=10	4–5, n=14	6–7, n=12	7–9, n=11
ФНП- $\alpha$	77,51 $\pm$ 11,25	86,06 $\pm$ 14,26	115,3 $\pm$ 23,07	130,19 $\pm$ 19,34*
ІЛ-8	7,75 $\pm$ 0,51	10,66 $\pm$ 0,89	11,03 $\pm$ 1,10	18,85 $\pm$ 1,14*
ІЛ-17	5,32 $\pm$ 1,12	7,13 $\pm$ 1,12	9,18 $\pm$ 1,00	14,23 $\pm$ 1,24*
ІЛ-10	7,15 $\pm$ 1,07	3,25 $\pm$ 0,88	3,00 $\pm$ 0,99	2,77 $\pm$ 0,56*

\* —  $p < 0,05$  достовірно щодо контролю.

Стадії розвитку спайкової хвороби в експерименті, ступінь розповсюженості спайкового процесу підтвержені візуально ітраопераційно та морфологічними даними. За цими даними процес формування спайок починався на 4–5 добу після операції і завершувався утворенням сполучно-тканинних зрощень на 8–9 добу. Тому дослідження цитокінів проведено в такі періоди. Результати досліджень представлені в табл. 1.

Аналіз цитокінового статусу виявив його достовірну відмінність від контролю. При цьому вміст ФНП- $\alpha$  на 9 добу підвищувався в 2 рази відносно контролю, що вказувало на активацію імунної системи.

Відомо, що підвищення рівня ФНП- $\alpha$ , який має найбільші прозапальні властивості викликає ефекти, що обумовлюють етапи запалення та гострофазну відповідь з наступним формуванням цитокінактивованими фібробластами рубцевої тканини. Вважають, що гіперпродукція ФНП- $\alpha$  є ключовим моментом в розвитку спайок черевної порожнини.

Експериментальні дослідження цитокінового профілю показали, що в сироватці крові достовірно збільшувалась концентрація прозапального хемокіну ІЛ-8 порівняно з контролем в 2,5 рази. При тяжкому перебігу спайкової хвороби (на 7–9 добу) спостерігались більш виразні підвищення вмісту хемокіну.

В експерименті встановлено відмінності у концентрації прозапального ІЛ 17 на різних етапах спайкового процесу. Так в період формування спайок відмічено поступове його зростання від 5,32 до 14,23 пг/мл.

Дослідження протизапального цитокіну ІЛ-10, який вважається інгібітором прозапальних цитокінів показало його зменшення в 2 рази порівняно з контролем. Зменшення концентрації ІЛ-10 може обумовлювати пролонгацію запального процесу.

Згідно даних літератури, в перші 6–12 годин після операції продукуються прозапальні цитокіни, які в свою чергу сприяють синтезу інгібіторів 1-го та 2-го типу, (ПАІ 1 та ПАІ 2), які пригнічують тканинний активатор плазміногену, що призводить до порушення фібринолізу. Блокування інгібіторами фібринолітичної функції мезотелію очеревини веде до стабілізації фібрину, а через 2–3 доби після інвазії фібробластів в черевну порожнину до початку його організації.

Тривалий запальний процес в черевній порожнині призводить до пролонгованої депресії фібринолітичної активності, дозволяючи безперервно утворюватись сполучній тканині в черевній порожнині.

Таким чином, в експерименті показано, що посилення синтезу прозапальних цитокінів може свідчити про тісну взаємодію між індукцією запалення та активацією росту сполучної тканини при спайковому процесі.

Наступним етапом нашої роботи був аналіз змін рівня цитокінів в сироватці крові до операції та в ранньому післяопераційному періоді хворих 3-х груп з різним ступенем тяжкості спайкового процесу в черевній порожнині в різні строки від моменту операції.

Обстеження хворих до операції показало, що середній рівень продукції цитокінів у хворих І групи був вищим ніж у здорових донорів; це пов'язано з основними захворюваннями пацієнтів (табл. 2).

В післяопераційному періоді на 1-2 добу після операції цитокіновий статус хворих І групи характеризувався підвищенням рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-8, ІЛ-17, ФНП- $\alpha$ ) Таке підвищення рівня цитокінів є відповіддю на тканинне ушкодження, так як цитокіни на місцевому рівні регулюють всі послідовні етапи розвитку адекватної відповіді на вторгнення патогену, забезпечення його локалізації та видалення з подальшим відновленням пошкодженої структури тканин.

**Показники продукції цитокінів в сироватці крові хворих I групи  
в різні строки після планового оперативного втручання**

Цитокіни, пг/мл	Строки дослідження сироватки крові після операції, доба				
	контроль, n=20	до операції, n=30	1–2, n=35	3–5, n=31	6–9, n=25
ІЛ-8	1,7±0,33	2,38±0,54	11,67±1,08	10,19±1,21	4,62±0,56*
ФНП-α	5,52±1,36	8,75±1,34	15,88±1,45	14,30±2,08	9,14±1,02*
ІЛ-17	2,0 ±0,47	3,31±0,90	16,08±1,78	12,90±1,01	9,66±0,89*
ІЛ-10	4,37±2,53	38,63±13,14	13,13±2,33	6,56±1,82	5,38±0,45*

\* — p<0,05 достовірно щодо показників на 1–2 добу.

Підвищений вміст ІЛ-17 виявлено у всіх пацієнтів I групи. Даний факт свідчить про системність імунозапального процесу при порушенні адаптаційних резервів організму. Так як ІЛ-17 відіграє роль у вродженому імунитеті [5] його підвищення можна пояснити спадковою схильністю хворих до спайкової хвороби.

В подальшому в I групі рівень цих цитокінів в сироватці крові знижувався, але не досягав доопераційного рівня.

В I групі концентрація інгібітору прозапальних цитокінів ІЛ-10 до операції знаходилась на високому рівні 38,63 пг/мл, що вірогідно сприяло обмеженню післяопераційного формування спайок. В післяопераційному періоді до 6–9 доби він знижувався до 5,38 пг/мл, що свідчило про

наявність дисбалансу в цитокіновій мережі та можливе формування імунodefіциту.

Динаміка змін цитокінів II групи хворих в післяопераційному періоді була аналогічна динаміці цих показників в I групі, але ФНП-α на 6–9 добу не знижувався, а підвищувався з 10,25 до 13,95 пг/мл, що свідчило про більш активні прозапальні процеси в II групі хворих (табл. 3).

Протизапальний ІЛ-10 до операції був на нижчому рівні, ніж I групі (24,36 пг/мл), що поглиблювало дисбаланс цитокінів.

В III групі хворих рівень прозапальних цитокінів підвищувався від 1-2 доби після операції до 6-9 доби, що може бути пов'язане як з реакцією організму на запальний процес, та і з перебігом процесу формування спайок (табл.4).

Таблиця 3

**Показники продукції цитокінів в сироватці крові хворих II групи  
в різні строки після оперативного втручання**

Цитокіни, пг/мл	Строки дослідження сироватки крові після операції, доба				
	контроль, n=20	до операції, n=27	1–2, n=27	3–5, n=21	6–9, n=16
ІЛ-8	1,7±0,33	4,52±0,44	8,95±0,56	7,11±0,56	6,93±0,50*
ФНП-α	5,52±1,36	9,68±0,89	10,25±0,87	12,08±1,09	13,95±1,12*
ІЛ-17	2,0 ±0,47	7,69±0,67	12,09±0,90	11,18±0,66	11,71±0,78*
ІЛ-10	4,37±2,53	24,36±10,23	17,07±1,22	16,64±8,12	12,11±1,02*

\* — p<0,05 достовірно щодо показників на 1–2 добу.

Таблиця 4

**Показники продукції цитокінів в сироватці крові хворих III групи  
в різні строки після оперативного втручання**

Цитокіни, пг/мл	Строки дослідження сироватки крові після операції, доба				
	контроль, n=21	до операції, n=16	1–2, n=21	3–5, n=20	6–9, n=18
ІЛ-8	1,7±0,33	8,51±0,56	11,44±0,65	12,75±1,23	12,85±1,22*
ФНП-α	5,52±1,36	7,75±0,44	8,41±0,54	10,44±0,56	12,43±0,43*
ІЛ-17	2,0 ±0,47	10,75±0,98	16,37±0,87	16,06±2,03	12,52±0,76*
ІЛ-10	4,37±2,53	10,08±0,78	14,45±0,65	17,56±1,89	24,67±4,45*

\* — p<0,05 достовірно щодо показників на 1–2 добу.

**Показники продукції цитокінів (пг/мл) в сироватці крові та перитонеальній рідині хворих I групи в різні строки після планового оперативного втручання**

Строки дослідження	ІЛ-8 в сироватці крові, n=35	ІЛ-8 перитонеальній рідині, n=40	ФНП-α в сироватці крові, n =35	ФНП-α перитонеальній рідині, n=40
1–2 доба	11,67±1,08	188,15±22,12	15,88±1,45	449,16±34,00
3–5 доба	10,19±1,21	221,03±18,46	14,30±2,08	402,12±28,03
6–9 доба	4,62±0,56	244,59±25,07	9,14±1,02	329,58±11,56

В III групі хворих рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 до операції був нижчим (10,08 пг/мл), ніж I та II групах, що можливо сприяло пролонгації запального процесу.

До 6–9 доби рівень ІЛ-10 збільшується в 2 рази вірогідно завдяки тому, що його продукція фібробластами зі спайок підвищена в порівнянні з нормальними перитонеальними фібробластами.

Паралельно було проведено порівняння рівня ФНП-α, ІЛ-8 в сироватці крові та перитонеальній рідині хворих в різні періоди після операції (табл. 5).

Встановлено, що концентрація ФНП-α, ІЛ-8 в перитонеальній рідині хворих I групи в післяопераційному періоді вища в середньому в 30 та 20 раз відповідно, ніж в сироватці крові, що пояснюється тим, що цитокіни, як розчинні фактори міжклітинної взаємодії, проявляють свою дію на місцевому рівні [7].

З табл. 5 видно, що ФНП-α в сироватці крові та перитонеальній рідині знижувався до

6–9 доби, в той час, як ІЛ-8 в сироватці знижувався, а в перитонеальній рідині підвищувався.

Підвищення ІЛ-8 в перитонеальній рідині спостерігалось і в II групі хворих (табл. 6).

ФНП-α у хворих II групи підвищувався не тільки в перитонеальній рідині, а і в сироватці крові. Це вказувало на його значну активність і прояви на системному рівні.

У хворих III групи спостерігалось підвищення ФНП-α та ІЛ-8 в сироватці крові та перитонеальній рідині, що вказувало на активацію цитокінової системи та дисбаланс прозапальних та протизапальних цитокінів (табл. 7).

Деяким хворим III групи (n=23) була проведена профілактика спайок інтраопераційно введенням гелю етікон. Гель ETHICON Intercoat використовується як допоміжна речовина при виконанні операцій в черевній порожнині для зменшення утворення, поширеності і тяжкості післяопераційного спайкового процесу при хірургічних втручаннях.

Таблиця 6

**Показники продукції цитокінів (пг/мл) в сироватці крові та перитонеальній рідині хворих II групи в різні строки після планового оперативного втручання**

Строки дослідження	ІЛ-8 в сироватці крові, n=27	ІЛ-8 перитонеальній рідині, n=42	ФНП-α в сироватці крові, n=27	ФНП-α перитонеальній рідині, n=42
1–2 доба	8,95±0,56	166,04±16,16	10,25±0,87	228,94±15,14
3–5 доба	7,11±0,56	216,77±22,34	12,08±1,09	402,79±18,63
6–9 доба	6,93±0,50	301,70± 20,37	13,95±1,12	492,14±29,67

Таблиця 7

**Показники продукції цитокінів (пг/мл) в сироватці крові та перитонеальній рідині хворих III групи в різні строки після планового оперативного втручання**

Строки дослідження	ІЛ-8 в сироватці крові, n=21	ІЛ-8 перитонеальній рідині, n=34	ФНП-α в сироватці крові, n=21	ФНП-α перитонеальній рідині, n=34
1–2 доба	11,44±0,65	8,41±0,54	103,81±10,78	227,72±19,55
3–5 доба	12,75±1,23	10,44±0,56	117,48±12,23	340,97±26,01
6–9 доба	12,95±1,22	12,43±0,43	190,10±17,77	606,55±44,32

Цим хворим були проведені дослідження ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 в сироватці та перитонеальній рідині в різні строки від моменту операції.

Відмічено такі зміни цитокінового статусу:

- ФНП- $\alpha$ , у хворих, яким вводили гель понижувався до 6–9 доби в сироватці і перитонеальній рідині, а у хворих без гелю підвищувався в сироватці і перитонеальній рідині;
- ІЛ-8 у перитонеальній рідині понижувався до 6–9 доби, а у хворих, яким не вводили гель, підвищувався, що свідчили про меншу інтенсивність запальних процесів.

Зниження гіперпродукції прозапальних цитокінів зменшує активацію імунної системи, тим самим сприяє профілактиці спайкової хвороби.

### ВИСНОВКИ

1. Гіперпродукція прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-17 в сироватці крові і перитонеальній рідині корелює із зростанням кількості і тяжкості спайок.

2. Концентрація ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 в перитонеальній рідині хворих в післяопераційному періоді вища ніж в сироватці крові в середньому в 30 та 20 раз відповідно.

3. Введення інтраопераційно гелю ETHICON Intercoat з метою профілактики утворення спайок зменшує продукцію прозапальних цитокінів.

4. Отримані результати дають підстави для використання кількісного визначення цитокінів як один з додаткових критеріїв в діагностиці розвитку спайкової хвороби.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Верхулецький І.Е., Верхулецький Е.І. Аспекти морфології й класифікації спайкового процесу органів черевної порожнини // *Укр. журн. хірургії* — 2009 — № 3. — С. 30.
2. Хусаїнова В.Х., Федорова Т.А., Волков Н.І. Діагностика, лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазе у женщин с трубно-перitoneальной формой бесплодия // *Гинекология*. — 2003. — Т. 5, № 2. — С. 117–122.
3. Betjes M.G., Tuk C.W., Struijk D.G. et al. Interleukin-8 production by human peritoneal mesothelial cells in response to tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1, and medium conditioned by macrophages cocultured with staphylococcus epidermidis // *J. Infect. Dis.* — 1993. — Vol. 168. — P. 1202–1210.
4. Whawell S.A., Scott-Coombes D.M., Vipond M.N., Terbutt S.J., Thompson J.N. Tumor necrosis factor-mediated release of plasminogen activator inhibitor 1 by human mesothelial cells // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. — P. 214–216.
5. Endogenous IL 17 as a mediator of neutrophil recruitment caused by endotoxine exposure in mouse airways / M. Miyamoto, O. Prause, M. Sjostrand et al. // *J. Immunol.* —

2003. — Vol. 170. — P. 4465–4472.

6. Ivarsson M.-L., Holmdahl L., Falk P., Mölne J., Risberg B. Characterization and fibrinolytic properties of mesothelial cells isolated from peritoneal lavage // *Scand. J. Clin. Invest. Laboratory.* — 1998. — Vol. 58. — P. 195–204.
7. Kaidi A.A., Nazzal M., Gurchumelidze T., Ali M.A., Dawe E.J., Silva Y.J. Preoperative administration of antibodies against tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-1 (IL-1) and their impact on peritoneal adhesion formation // *Am. Surg.* — Vol. 1995, № 61. — P. 569–572.
8. Holmdahl L., Ivarsson M.-L. The Role of Cytokines, Coagulation, and Fibrinolysis in Peritoneal Tissue Repair // *European Journal Surgery.* — 1999. — Vol. 165. — P. 1012–1019.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

В.А.Деев, Л.И.Лысак, А.А.Калашников, Е.П.Осипенко

В эксперименте и клинике исследовано участие провоспалительных цитокинов ФНП- $\alpha$ , ИЛ-17, хемокина ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в формировании спаек перитонеальных органов. Установлено, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов при воспалении травматической природы коррелирует с ростом количества и тяжести спаек.

### THE LEVEL OF CYTOKINES IN ADHESIVE DISEASE OF THE ABDOMEN DETERMINING

V.A. Deyev, L.I. Lysak, O.O. Kalashnikov, K.P. Osypenko

In experiment and clinic was researched participation of inflammatory cytokines of the TNF- $\alpha$ , IL-17, chemokine IL-8 and anti inflammatory cytokine IL-10 in the formation of peritoneal adhesions bodies. It was found that the increased production of proinflammatory cytokines in inflammation of the traumatic nature correlates with increasing number and severity of adhesions.

УДК 612.397+616.381-007.279-092.4-089

В.А. Деев, К.П. Осипенко,  
Л.І. Лисак, Н.І. Роздобудько

### ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ НА ЩУРАХ ТА ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ НА СПАЙКОВУ ХВОРОБУ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова АМН України, м. Київ

Спайкова хвороба є однією з мало вивчених проблем сучасної хірургії. Вже понад 100 років всесвітнє хірургічне товариство впритул стикається з проблемою спайкової хвороби черевної порожнини.

За даними різних авторів, процент спайкоутворення після операцій коливається в широ-