

УДК 616.381-002:616.361]-092

© О. В. БІЛООКИЙ, Ю. Є. РОГОВИЙ, В. В. БІЛООКИЙ

Буковинський державний медичний університет

## Роль цитокінів у патогенезі неінфікованого та інфікованого жовчного перитоніту

O. V. BILOOKYI, YU. YE. ROHOVYI, V. V. BILOOKYI

Bukovynian State Medical University

### THE ROLE OF CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF NON-INFECTED AND INFECTED BILE PERITONITIS

Аналіз обстеження 55 хворих показав, що неінфікований жовчний перитоніт характеризується зростанням концентрації прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові та прозапального інтерлейкіну-8 у жовчі. Істотне наростання всіх досліджених цитокінів при розвитку інфікованого жовчного перитоніту є високочутливим тестом діагностики даного захворювання відносно неінфікованого патологічного процесу.

The analysis of investigation of 55 patients has demonstrated that non-infected bile peritonitis is characterized by increased level of pro-inflammatory cytokines of tumor necrosis factor-alpha, interleukine-6, anti-inflammatory interleukine-4 of blood plasma and pro-inflammatory interleukine-8 of the bile. Increase of the studied cytokines level under the infected bile peritonitis is more sensitive marker of the early diagnostics of the disease in comparison with non-infected bile peritonitis.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Відомо, що неінфікований жовчний перитоніт має легкий чи середньої тяжкості перебіг із наявністю місцевого, розповсюдженого серозного перитоніту чи витіканням жовчі в очеревинну порожнину, супроводжується явищами ендотоксикозу із компенсованим порушенням функції внутрішніх органів [7, 10, 14].

Інфікований жовчний перитоніт характеризується тяжким перебігом (при гнійному, жовчному, фібринозному, змішаному перитоніті); вираженням ендотоксикозом, порушенням функції внутрішніх органів на рівні субкомпенсації, що зумовлює необхідність передопераційної підготовки та інтенсивної післяопераційної терапії. Крім того, йому також властивий дуже тяжкий перебіг при задавненому, розповсюдженому (загальному, розлитому, гнійному, жовчному, фібринозному, змішаному) перитоніті; функціонування внутрішніх органів перебуває в стадії декомпенсації, що вимагає особливих заходів як у період підготовки хворих до операції, при виборі методу операційного втручання, так і в післяопераційному періоді [2, 9, 15].

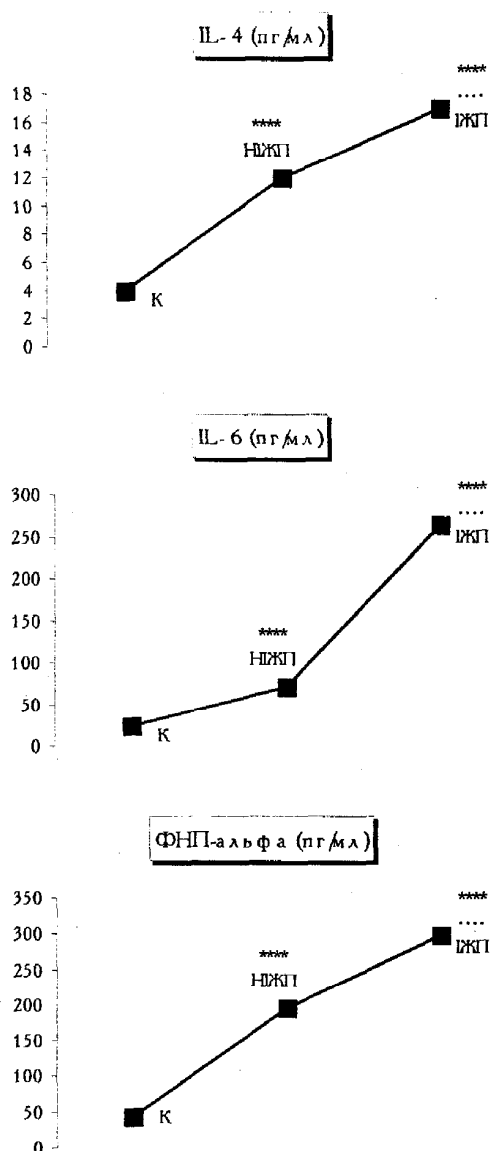
У патогенезі неінфікованого та інфікованого жовчного перитоніту істотну роль можуть відігравати прозапальні цитокіни фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 та протизапального інтерлейкіну-4 [8]. Водночас патофізіологічна роль вищезазначених цитокінів в особливостях перебігу неінфікованого та інфікованого жовчного перитоніту майже не вивчена.

**Мета роботи:** обґрунтувати з позицій патофізіології роль прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8 та протизапального інтерлейкіну-4 в особливостях перебігу неінфікованого та інфікованого жовчного перитоніту.

**Матеріали і методи.** Обстежено 55 хворих із гострим калькульозним холециститом, ускладненим жовчним перитонітом. Чоловіків було 21, жінок – 34 віком від 28 до 74 років. Із них: з неінфікованим жовчним перитонітом було 14 хворих, інфікованим жовчним перитонітом – 41 пацієнт. Контрольну групу склали 12 майже здорових пацієнтів. Дослідження концентрації цитокінів у сироватці крові та жовчі проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів для визначення фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, інтерлейкіну-4 фірми “Diaclone” (Франція).

Статистичну обробку даних виконували за допомогою комп'ютерних програм “Statgrafics” та “Exel 7.0”.

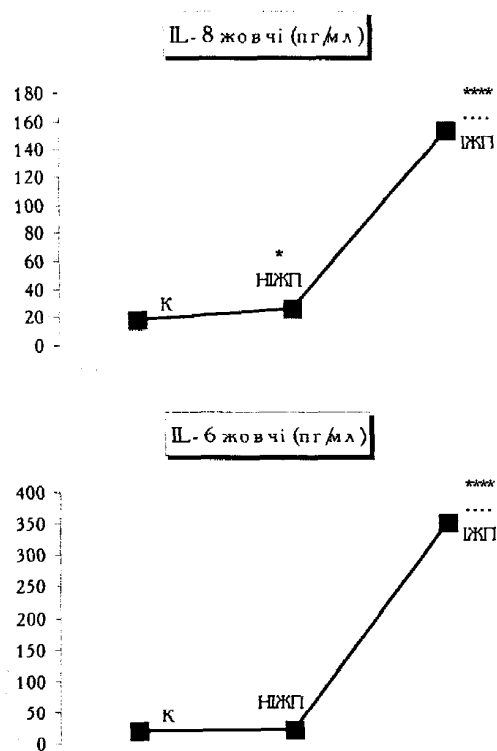
**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати досліджень показали, що у хворих на неінфікований жовчний перитоніт виявлено зростання концентрації фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-4 в сироватці крові (рис. 1). Істотне наростання концентрації вищезазначених цитокінів виявлено за умов інфікованого жовчного перитоніту відносно неінфікованого патологічного процесу.



**Рис. 1.** Концентрація фактора некрозу пухлин-альфа (пг/мл), інтерлейкіну-6 (пг/мл) та інтерлейкіну-4 (пг/мл) у сироватці крові за умов розвитку неінфікованого (НІЖП) та інфікованого (ІЖП) жовчного перитоніту. Вірогідність різниць відзначено: порівняно з контролем \*\*\*\* –  $p < 0,001$ ; порівняно з неінфікованим жовчним перитонітом \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

Дослідження концентрації цитокінів жовчі виявило наростання інтерлейкіну-8 за відсутності змін з боку інтерлейкіну-6 за неінфікованого жовчного перитоніту (рис. 2). Суттєве наростання концентрації вищезазначених цитокінів жовчі виявлено за умов інфікованого жовчного перитоніту відносно неінфікованого патологічного процесу.

Механізм формування неінфікованого жовчного перитоніту зумовлений розвитком холециститу із про-



**Рис. 2.** Концентрація інтерлейкіну-6 (пг/мл) та інтерлейкіну-8 (пг/мл) у жовчі за умов розвитку неінфікованого (НІЖП) та інфікованого (ІЖП) жовчного перитоніту. Вірогідність різниць відзначено: порівняно з контролем \* –  $p < 0,05$ ; \*\*\*\* –  $p < 0,001$ ; порівняно з неінфікованим жовчним перитонітом \*\*\*\* –  $p < 0,001$ .

сяканням у черевну порожнину серозного ексудату, інтоксикацією зі збільшенням утворенням продуктів з середньою молекулярною масою. Останні викликають ушкодження проксимального відділу нефрона [5, 6], міокарда, підсилене використання макроергів АТФ для активації захисних сил організму, має місце компенсаторна активація жовчовидільної та жовчоутворювальної функцій печінки, ушкодження клітинних мембран внутрішніх органів [4, 11, 12]. Ці реакції зумовлені зростанням прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4.

Формування інфікованого жовчного перитоніту пояснюється інфікуванням жовчі з розвитком флегмонозного холециститу із просяканням у черевну порожнину серозного чи жовчного ексудату. Надходження жовчі в очеревинну порожнину призводило до ушкодження стінки кишечника з його паралітичним розширенням, особливо за рахунок впливу гідрофобних жовчних кислот [13]. Це сприяло розвитку дисбактеріозу [1, 3] в просвіті тонкої і товстої кишок та надмірному надходженню жовчних кислот, ендотоксину у ворітну вену. Під впли-

вом ушкоджувальної дії гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на гепатоцити мало місце порушення функцій печінки та початок формування імунodefіциту [8]. Ці реакції зумовлені подальшим зростанням прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4. За інфікованого жовчного перитоніту, який характерний для гострого деструктивного калькульозного холециститу, за рахунок формування приміхурового інфільтрату з істотно ослабленим запальним бар'єром розвивається синдром цитолізу гепатоцитів. Ці реакції зумовлені максимальним зростанням прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4.

Наростання рівня інтерлейкіну-8 у жовчі було більш чутливим, ніж інтерлейкіну-6, оскільки істотний ріст цього показника спостерігали вже при неінфікованому жовчному перитоніті, тоді як інтерлейкін-6 у жовчі істотно зростав тільки за розвитку інфікованого жовчного перитоніту.

Розвиток інфікованого жовчного перитоніту зумовлений подальшим зростанням прозапальних цитокінів жовчі інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8. При цьому інтерлейкін-8 є більш чутливим маркером

інфікованого жовчного перитоніту, ніж інтерлейкін-6, тому що за його істотним приростом можна проводити ранню діагностику не тільки інфікованого, але й неінфікованого перитоніту. Більш раннє наростання рівня інтерлейкіну-8 у жовчі порівняно з інтерлейкіном-6 зумовлено тим, що інтерлейкін-8 є тільки прозапальним цитокіном, а інтерлейкін-6, крім того, виявляє також протизапальні властивості [8].

**Висновки.** 1. Неінфікований жовчний перитоніт характеризується зростанням концентрації прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові та інтерлейкіну-8 у жовчі.

2. Істотне наростання всіх досліджених цитокінів за розвитку інфікованого жовчного перитоніту є високочутливим тестом діагностики даного захворювання відносно неінфікованого патологічного процесу.

**Перспективи подальших досліджень.** Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування взаємозв'язків між показниками рівня цитокінів крові та іншими факторами клітинного і гуморального імунітету за інфікованого та неінфікованого жовчного перитоніту.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білокий В. В. Аналіз популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки за умов експериментального жовчного перитоніту / В. В. Білокий // Вісн. наук. досліджень. – 2007. – № 4. – С. 69–71.
2. Білокий В. В. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий, В. П. Пішак // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 156–159.
3. Білокий В. В. Роль ушкодження кишечника у патогенезі розлитого жовчного перитоніту / В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий // Шпит. хірургія. – 2004. – № 4. – С. 121–124.
4. Білокий В. В. Перекисне окиснення ліпідів і антиоксидантний захист у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок за умов експериментального жовчного перитоніту залежно від дози введення жовчі / В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий, М. В. Халатурник // Гал. лікар. вісник. – 2004. – 11, № 4. – С. 5–8.
5. Гоженко А. І. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрона / А. І. Гоженко, Ю. Є. Роговий, О. С. Федорук // Одес. мед. журн. – 2001. – № 5. – С. 16–19.
6. Нові підходи до оптимізації діагностики гострого панкреатиту / В. В. Максим'юк, І. Ю. Полянський, Ф. В. Гринчук, В. В. Андрієць // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 3 (12). – С. 225–227.
7. Перитоніт як ускладнення гострого холециститу / Б. О. Мільков, О. Л. Кухарчук, А. В. Бочаров, В. В. Білокий. – Чернівці, 2000. – 175 с.
8. Ничитайло М. Ю. Жовчний перитоніт: патофізіологія і лікування / М. Ю. Ничитайло, В. В. Білокий, Ю. Є. Роговий. – Чернівці : БДМУ, 2011. – 296 с.
9. Патент 97619 Україна, МПК G 09В 23/28 (2006.01) Спосіб моделювання інфікованого жовчного перитоніту / О. В. Білокий, Ф. В. Гринчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білокий ; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u201410759 ; заявл. 02.10.2014 р. ; чинний з 25.03.2015, Бюл. № 6.
10. Патент 97060 Україна, МПК (2015.01), A61В 17/00 Спосіб моделювання жовчного перитоніту / О. В. Білокий, Ф. В. Гринчук, Ю. Є. Роговий, В. В. Білокий ; заявник і патентовласник Буковинський державний медичний університет. – № u201410761 ; заявл. 02.10.2014 р. ; чинний з 25.02.2015, Бюл. № 4.
11. Роговий Ю. Є. Патофізіологія вікових особливостей функцій нирок за умов надлишку і дефіциту іонів натрію при сулемовій нефропатії / Ю. Є. Роговий, К. В. Слободян, Л. О. Філіпова. – Чернівці : Медичний університет, 2013. – 200 с.
12. Роговий Ю. Є. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліурічній стадії сулемової нефропатії / Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Л. О. Філіпова. – Чернівці : Медичний університет, 2012. – 200 с.
13. Синельник Т. Б. Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі / Т. Б. Синельник, О. Д. Синельник, В. К. Рибальченко // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 80–93.
14. Lilly J. R. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy / J. R. Lilly, W. H. Weintraub, R. P. Altman // Surgery. – 2002. – Vol. 75, № 664. – P. 542–550.
15. Mc Carthy J. Bile peritonitis: Diagnosis and course / J. Mc Carthy, J. Picazo // J. of Surgery. – 2003. – Vol. 116, № 664. – P. 341–348.

Отримано 11.03.15