

УДК 616.381-002:616.361]-092

Роль фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів-6, -4 у патогенезі ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту

В.В. БІЛООКИЙ, Ю.Є. РОГОВИЙ

Буковинський державний медичний університет

THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA, INTERLEUKINS-6, -4 IN PATHOGENESIS OF SEVERITY STAGES OF BILE PERITONITIS

V.V. BILOOKY, YU.YE. ROHOVY

Bucovynian State Medical University

Аналіз дослідження крові у 67 хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений жовчним перитонітом, показав, що найбільш високий рівень прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6 має місце при III А ступені тяжкості перебігу цього захворювання. Подальше зниження рівня цих цитокінів є раннім діагностичним критерієм початку III Б ступеня тяжкості захворювання. Зростання рівня протизапального інтерлейкіну-4 слід розглядати як фактор захисту за цих умов, ефективність якого є недостатньою.

The analysis of blood investigation in 67 patients with acute calculous cholecystitis, complicated with bile peritonitis has demonstrated that degree IIIA of this disease severity is characterized by the highest level of proinflammatory cytokines of tumor necrosis factor-alpha, interleukine-6. Further lowering of level of these cytokines is the early diagnostical criterium of commencement degree IIIB of disease severity. Increase of level of proinflammatory cytokine interleukine-4 should be considered as a factor of the protection in this condition but its effectiveness is insufficient.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Відомо, що I ступінь жовчного перитоніту має легкий перебіг із наявністю місцевого серозного запального процесу, супроводжується незначними явищами ендотоксикозу. II ступінь – перебіг середньої тяжкості – місцевий гнійний, жовчний, розповсюджений серозний перитоніт, що є причиною ендотоксикозу із компенсованим порушенням функції внутрішніх органів. III А ступінь характеризується тяжким перебігом (при гнійному, жовчному, фібринозному, змішаному перитоніті); вираженим ендотоксикозом, порушенням функції внутрішніх органів на рівні субкомпенсації, що зумовлює необхідність передопераційної підготовки та інтенсивної післяопераційної терапії. III Б ступеню властивий дуже тяжкий перебіг, має місце при занедбаному, 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 оперативного втручання, так і в післяопераційному періоді. IV ступінь – термі-

нальний стан, який виникає внаслідок задоволеного розповсюдженого перитоніту, коли порушення функціонування внутрішніх органів не піддаються корекції та виведенню із стану стійкої декомпенсації [1, 3, 14, 15]. У патогенезі цих ступенів тяжкості жовчного перитоніту істотну роль можуть відігравати прозапальні цитокіни фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкін-6 та протизапальний інтерлейкін-4 [8]. Водночас патофізіологічна роль вищезазначених цитокінів в особливостях перебігу досліджуваних стадій практично не вивчена.

Метою дослідження було обґрунтувати з позицій патофізіології роль прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4 в особливостях перебігу ступенів тяжкості жовчного перитоніту.

Матеріали і методи. Обстежено 55 хворих із гострим калькульозним холециститом, ускладненим жовчним перитонітом. Чоловіків – 21, жінок – 34 віком від 28 до 74 років. Із них: з першим ступенем тяжкості перебігу цього захворювання – 6 хворих, другим ступенем тяжкості – 8 пацієнтів, III А ступенем – 16 хворих і III Б ступенем – 18 хворих,

IV ступенем – 7 хворих. Контрольну групу склали 12 практично здорових пацієнтів. Дослідження концентрації цитокінів у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів для визначення фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-4 фірми “Diaclone”(Франція).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп’ютерних програм “Statgrafics” та “Excel 7.0”.

Результати досліджень та їх обговорення. Результати дослідження показали, що у хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений жовчним перитонітом, виявлено зростання концентрації фактора некрозу пухлин-альфа при I, II, III А ступенях тяжкості перебігу жовчного перитоніту із зниженням цього показника при III Б ступені тяжкості та подальшим наростанням при IV ступені (рис.1).

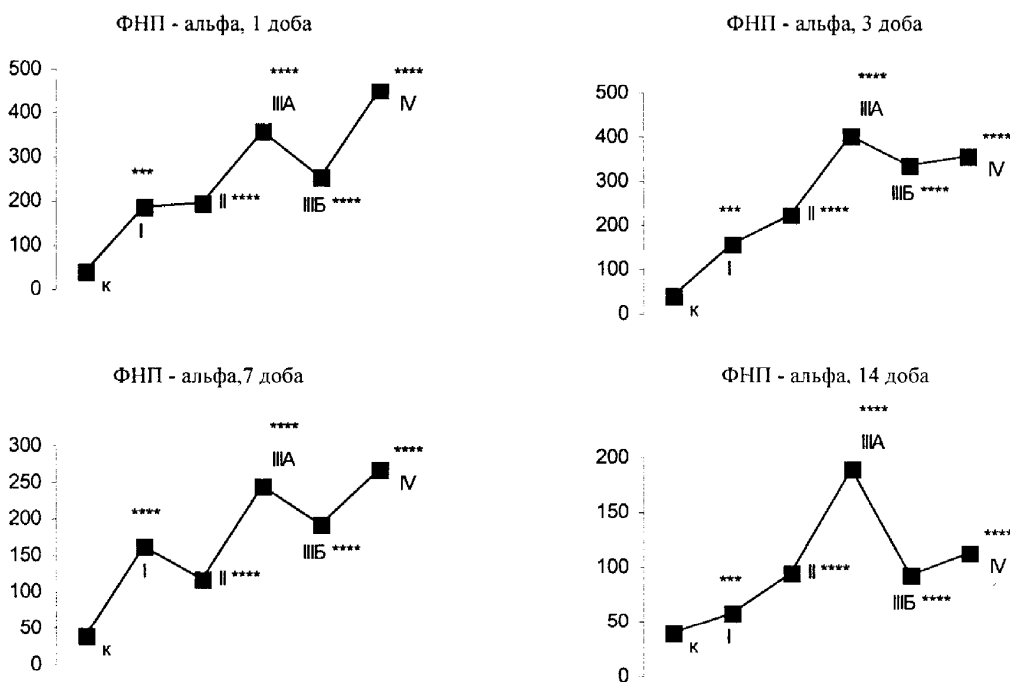
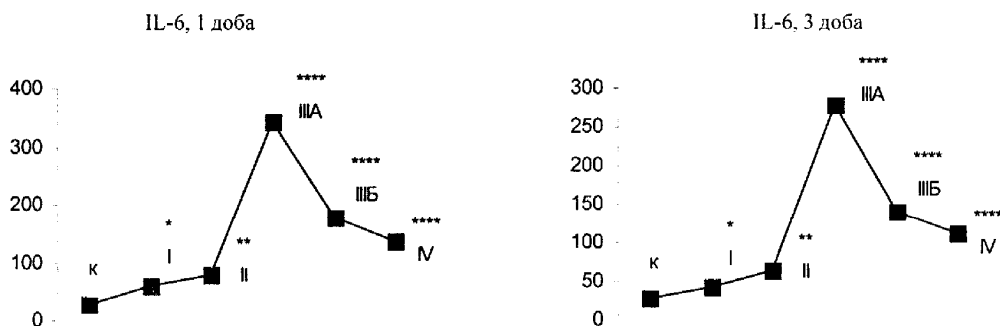


Рис. 1. Концентрація фактора некрозу пухлин-альфа (пг/мл) у сироватці крові на 1, 3, 7, 14 доби патологічного процесу залежно від стадії (I, II, III А, III Б, IV) розвитку жовчного перитоніту. Вірогідність різниць відзначено порівняно з контролем. *** – $p < 0,01$; **** – $p < 0,001$.

Така закономірність мала місце на 1, 3, 7 та 14 доби перебігу жовчного перитоніту. У цих хворих виявлено зростання концентрації інтерлейкіну-6 при

I, II, III А ступенях тяжкості перебігу жовчного перитоніту із зниженням цього показника при III Б та IV ступенях (рис. 2).



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

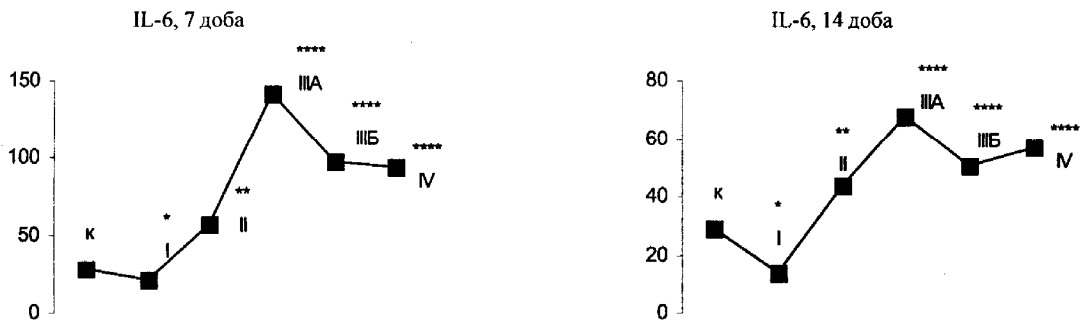


Рис. 2. Концентрація інтерлейкіну-6 (нг/мл) у сироватці крові на 1, 3, 7, 14 добу патологічного процесу залежно від стадії (I, II, III A, III B, IV) розвитку жовчного перитоніту.

Вірогідність різниць відзначено порівняно з контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; **** – $p < 0,001$.

Така закономірність мала місце на 1, 3, 7 доби перебігу жовчного перитоніту за винятком 14 доби, коли концентрація інтерлейкіну-6 дещо зростала при IV ступені порівняно зі ступенем III A. У хворих на

гострий калькульозний холецистит, ускладнений жовчним перитонітом, виявлено зростання концентрації інтерлейкіну-4 при I, II, III A, III B, IV ступенях тяжкості перебігу жовчного перитоніту (рис. 3).

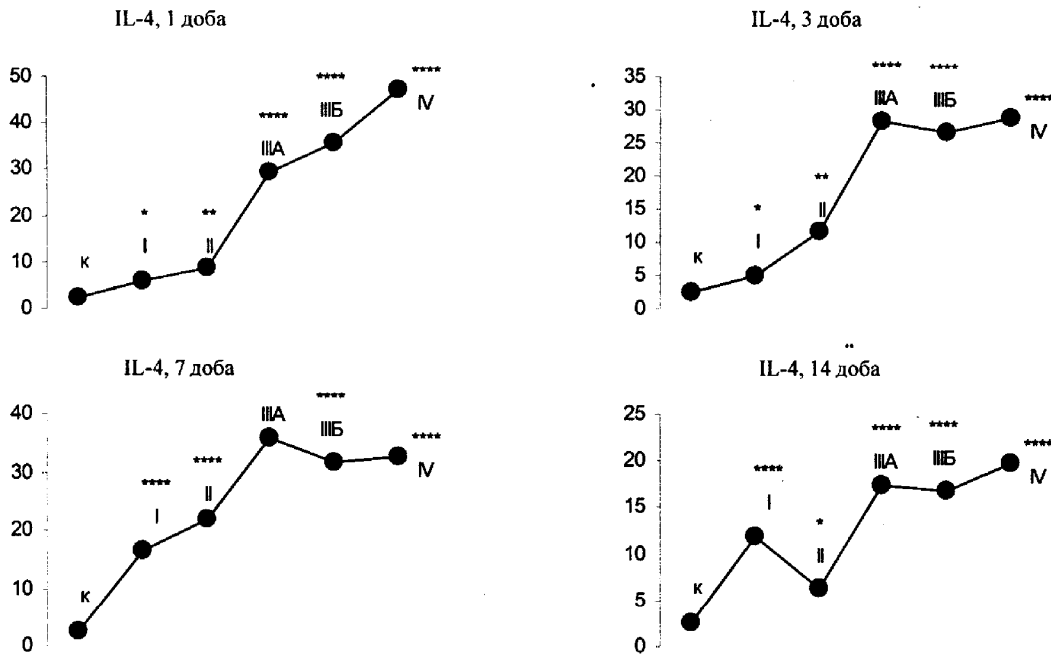


Рис. 3. Концентрація інтерлейкіну-4 (нг/мл) у сироватці крові на 1, 3, 7, 14 доби патологічного процесу залежно від стадії (I, II, III A, III B, IV) розвитку жовчного перитоніту.

Вірогідність різниць відзначено порівняно з контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$; **** – $p < 0,001$.

Така закономірність мала місце на 1, 3, 7 та 14 доби перебігу жовчного перитоніту. Водночас наростання рівня інтерлейкіну-4 було не таким істотним, як фактора некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6.

Механізм формування I ступеня тяжкості жовчного перитоніту зумовлений розвитком хо-

лециститу із просяканням у черевну порожнину серозного ексудату, інтоксикацією зі збільшеним утворенням продуктів із середньою молекулярною масою. Останні викликають ушкодження проксимального відділу нефрону [5,6], міокарда, підсилене використання макроергів АТФ для активації захисних сил організму, має місце ком-

пенсаторна активація жовчовидільної та жовчотворювальної функцій печінки, ушкодження клітинних мембран внутрішніх органів [3, 12, 13]. Ці реакції зумовлені зростанням прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4. Формування II ступеня тяжкості жовчного перитоніту пояснюється інфікуванням жовчі з розвитком флегмонозного холецистититу з 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 [7]. Це сприяло розвитку дисбактеріозу [2] в просвіті тонкої і товстої кишок та надмірному надходженню жовчних кислот, ендотоксину в ворітну вену. Під впливом ушкоджувальної дії гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на гепатоцити [9] мали місце порушення функцій печінки та початок формування імунodefіциту [11]. Ці реакції зумовлені подальшим зростанням прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4. При III А ступені, який характерний для гострого деструктивного калькульозного холецистититу, формується приміхуровий інфільтрат з істотно ослабленим запальним бар'єром. Характерним для цього ступеня тяжкості є розвиток синдрому цитолізу гепатоцитів. Ці реакції зумовлені максимальним зростанням прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4. III Б ступеню властивий дуже тяжкий перебіг із розповсюдженим жовчним перитонітом, що можна розглядати як метаболічну стадію шоку із синдромом поліорганної недостатності [4, 10], при цьому внутрішні органи в стані декомпенсації. До вищеперерахованих реакцій ушкодження додавалось істотне наростання синдрому цитолізу гепатоцитів, розвиток синдрому холестазу [9]. Зни-

ження рівня прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 є раннім діагностичним критерієм початку III Б ступеня тяжкості захворювання. Це можна пояснити тим, що стан декомпенсації внутрішніх органів зумовлений розвитком реакцій альтерації, коли продукти перекисного окиснення ліпідів ушкоджують не тільки структури органів і тканин, але і самі прооксидантні ферменти. При цьому виникає ситуація, за якої істотні реакції ушкодження будуть перебігати за умов зниження інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та прозапальних цитокінів, оскільки інтерлейкін-6 є стимулятором генерації супероксид-аніон-радикала-ініціатора реакцій перекисного окиснення ліпідів [8].

Висновки. 1. Перший та другий ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту характеризуються зростанням концентрації прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові.

2. Для III А ступеня властивим є максимальне наростання рівня прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6.

3. Раннім діагностичним критерієм розвитку III Б ступеня тяжкості жовчного перитоніту є більш низький рівень концентрацій прозапальних цитокінів фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 порівняно зі ступенем III А.

4. Зростання протизапального інтерлейкіну-4 за умов жовчного перитоніту слід розглядати як прояв реакцій захисту, які є недостатніми через неістотне збільшення рівня цього цитокіну.

Перспектива наукового пошуку. Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування взаємозв'язків між показниками рівня цитокінів крові та іншими факторами клітинного і гуморального імунітету залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Білоокій В.В., Роговий Ю.Є., Пішак В.П. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т.8, №1. – С. 156-159.
2. Білоокій В.В., Роговий Ю.Є. Роль ушкодження кишечника у патогенезі розлитого жовчного перитоніту // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 121-124.
3. Мільков Б.О., Білоокій В.В. Біліарний перитоніт. – Чернівці: Прут, 2003. – 151 с.
4. Мільков Б.О., Бочаров А.В., Білоокій В.В. Класифікація жовчного перитоніту // Клінічна хірургія. – 2000. – № 4. – С. 17-19.
5. Пішак В.П., Білоокій В.В., Роговий Ю.Є. Вплив введення

- стерильної жовчі в очеревинну порожнину на функціональний стан нирок // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 172-176.
6. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 94-100.
7. Синельник Т.Б., Синельник О.Д., Рибальченко В.К. Жовчні кислоти в процесах утворення каналцевої жовчі // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 6. – С. 80-93.
8. Стасенко А.А., Саєнко В.Ф., Діброва Ю.А. та ін. Місцевий імунітет травного тракту. – К.: Три крапки, 2005. – 200 с.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 864 с.
10. Шерман Д.М. Контуры общей теории шока // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2003. – № 3. – С. 9-12.
11. Шифман Ф.Д. Патопфизиология крови. – М., С.Пб.: Бинном-Невский Диалект, 2000. – 448 с.
12. Lilly J.R., Weintraub W.H., Altman R.P. Spontaneous perforation of the extrahepatic bile ducts and bile peritonitis in infancy // *Surgery.* – 2002. – V. 75, № 664. – P. 542-550.
13. Mc Carthy J., Picazo J. Bile peritonitis: Diagnosis and course // *J. of Surgery.* – 2003. – V. 116, № 664. – P. 341-348.
14. Mentzer S.H. Bile peritonitis // *Arch. Surgery.* – 2002. – V. 29, № 227. – P. 248-252.
15. Wangenstein O.H. On the significance of the escape of sterile bile into the peritoneal cavity // *Ann. Surgery.* – 2001. – V. 84, № 691. – P. 835-841.