

Directed by Immune-Mediated Estrogen Receptor α and IL-6 Cross-Talk. *Endocrinology*. 2018 Jan 1;159(1):103-18. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2017-00562>

24. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun;96(6):659-67. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>

25. Suschek CV, Schnorr O, Kolb-Bachofen V. The role of iNOS in chronic inflammatory processes in vivo: is it damage-promoting, protective, or active at all? *Curr Mol Med*. 2004 Nov;4(7):763-75.

doi: <https://doi.org/10.2174/1566524043359908>

26. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shigesi N, Terry KL, Harris HR, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021 Feb 19;27(2):393-420.

doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa045>

27. Kielbik M, Szulc-Kielbik I, Klink M. The Potential Role of iNOS in Ovarian Cancer Progression and Chemoresistance. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 9;20(7):1751. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20071751>

Стаття надійшла до редакції
06.04.2023



УДК 616.381-002-089.168-074

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288963>

М.М. Дроняк *,

І.М. Шевчук,

С.С. Сніжко,

І.Я. Садовий,

Н.Б. Федорків,

Р.Т. Кузенко

ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ЦИТОКІНОВОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ВТОРИННОГО ПЕРИТОНІТУ

Івано-Франківський національний медичний університет

вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, 76000, Україна

Ivano-Frankivsk National Medical University

Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, 76000, Ukraine

*e-mail: droniak@i.ua

Цитування: Медичні перспективи. 2023. Т. 28, № 3. С. 61-67

Cited: Medicni perspektivi. 2023;28(3):61-67

Ключові слова: вторинний перитоніт, неспецифічна резистентність, цитокінова регуляція

Key words: secondary peritonitis, non-specific resistance, cytokine regulation

Реферат. Значення показників неспецифічної резистентності та цитокінової регуляції для ранньої діагностики вторинного перитоніту. Дроняк М.М., Шевчук І.М., Сніжко С.С., Садовий І.Я., Федорків Н.Б., Кузенко Р.Т. Мета роботи – вивчення змін показників неспецифічної резистентності та цитокінової регуляції, актуальних для ранньої лабораторної діагностики вторинного перитоніту. За період 2016-2022 рр. у відділенні хірургії комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради» проліковано 192 пацієнти з післяопераційним перитонітом. Серед них зміни показників неспецифічної резистентності та цитокінової регуляції були вивчені в 69 (35,9%) пацієнтів. Ці дослідження проведені в лабораторії кафедри біологічної і медичної хімії Івано-Франківського національного медичного університету.

Вміст у крові $CD3^+$ -лімфоцитів хворих на вторинний перитоніт при надходженні становив $35,49 \pm 3,39\%$, що в 1,8 рази менше, ніж у групі порівняння ($p < 0,002$), з їхнім подальшим зниженням на третю добу захворювання до $31,00 \pm 2,88\%$ ($p < 0,002$). При визначенні $CD4^+$ -лімфоцитів на першу добу спостереження їхні показники були $21,49 \pm 3,11\%$ менше на 56%, ніж у групі порівняння ($p < 0,002$). На третю добу захворювання спостерігалось незначне зростання цього показника – до $23,90 \pm 3,26\%$ ($p < 0,01$). Дослідження рівня $CD8^+$ -лімфоцитів показало, що при надходженні в стаціонар їхній рівень у сироватці крові становив $13,92 \pm 1,05\%$, що в 1,6 рази нижче, ніж у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,002$). Їхнє зниження спостерігалось й надалі, та на третю добу цей показник був $8,08 \pm 2,28\%$ ($p < 0,002$). При вторинному перитоніті вміст $CD11a^+$ -клітин при госпіталізації становив $11,32 \pm 0,54\%$, що в понад 6 разів менше, ніж у групі порівняння ($p < 0,002$). Вміст $CD162^+$ -клітин у крові при госпіталізації був $21,49 \pm 3,11\%$, що в 3,1 рази менше, ніж у групі порівняння ($p < 0,002$). Вміст $CD16^+$ -клітин у крові при госпіталізації становив $10,83 \pm 0,87\%$ ($p < 0,002$). Суттєве зростання вмісту ІЛ у сироватці крові на початковій стадії вторинного перитоніту з подальшим патологічними змінами є сприятливими факторами в порушенні імунної відповіді організму. Вміст ІЛ-6 при надходженні був $759,72 \pm 28,06\%$, що майже в 3,4 рази вище показників у групі порівняння ($p < 0,002$). Після оперативного втручання цей показник поступово знижувався та на сьому добу становив $438,63 \pm 19,84\%$ ($p < 0,002$). Отримані результати за такими показниками неспецифічної резистентності та цитокінової регуляції, як $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD11a$, $CD162$, $CD95$, $CD16$, $HLA-DR^+$, $IL-2$, $IL-4$, $IL-6$, показали їх достовірні відмінності між підгрупами, які досліджували ($p < 0,002$), що вказує на їх високу чутливість для діагностики та прогнозування розвитку вторинного перитоніту.

Abstract. The values of indices of non-specific resistance and cytokine regulation for early diagnosis of secondary peritonitis. Droniak M.M., Shevchuk I.M., Snizhko S.S., Sadovyi I.Ya., Fedorkiv N.B., Kuzenko R.T. The aim of the work is to study the changes in indices of non-specific resistance and cytokine regulation, relevant for the early diagnosis of secondary peritonitis. During the period 2016-2022, in the Surgery Department of the Communal Non-Profit Enterprise "Regional Clinical Hospital, Ivano-Frankivsk Regional Council" there were treated 192 patients with postoperative peritonitis. Of them, in 69 (35.9%) patients the changes in indices of non-specific resistance and cytokine regulation were studied. These studies were performed in the laboratory of the Department of Biological and Medical Chemistry of the Ivano-Frankivsk National Medical University. The content of $CD3^+$ -lymphocytes in the blood of patients with secondary peritonitis on admission to the hospital was $35.49 \pm 3.39\%$, which is 1.8-fold less than in the comparison group ($p < 0.002$), with their subsequent drop up to $31.00 \pm 2.88\%$ ($p < 0.002$) during the third day of the disease. When determining $CD4^+$ -lymphocytes during the first day of observation, their indices were $21.49 \pm 3.11\%$, by 56% less than in the comparison group ($p < 0.002$). During the third day of the disease, we observed a slight increase in this index – up to $23.90 \pm 3.26\%$ ($p < 0.01$). The study of the level of $CD8^+$ -lymphocytes showed that, on admission to the hospital, their level in blood serum was $13.92 \pm 1.05\%$, which is 1.6-fold lower than in patients of the comparison group ($p < 0.002$). Their decrease was observed further, and during the third day this index was $8.08 \pm 2.28\%$ ($p < 0.002$). The content of $CD11a^+$ -cells on hospitalization was $11.32 \pm 0.54\%$, which is more than 6-fold less than in the comparison group ($p < 0.002$). The content of $CD162^+$ -cells in the blood on hospitalization was $21.49 \pm 3.11\%$, which is 3.1-fold less than in the comparison group ($p < 0.002$). The content of $CD16^+$ -cells in the blood on hospitalization was $10.83 \pm 0.87\%$ ($p < 0.002$). A significant increase in the content of IL in the blood serum at the initial stage of secondary peritonitis with subsequent pathological changes are contributing factors in the disorder of the body's immune response. The content of IL-6 on admission was $759.72 \pm 28.06\%$, which is almost 3.4-fold higher than the indices in the comparison group ($p < 0.002$). After surgery, this index gradually decreased and during the seventh day was $438.63 \pm 19.84\%$ ($p < 0.002$). The results obtained on such indices of non-specific resistance and cytokine regulation as $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD11a$, $CD162$, $CD95$, $CD16$, $HLA-DR^+$, $IL-2$, $IL-4$, $IL-6$ showed their significant differences between the subgroups studied ($p < 0.002$), indicating their high sensitivity for diagnosing and predicting the development of secondary peritonitis.

Вторинний перитоніт – найбільш часта форма захворювання (до 90% всієї інтраабдомінальної інфекції). Розвивається в результаті запалення або порушення цілісності порожнистих органів після хірургічних втручань [7, 10]. У 80% випадків причиною вторинного перитоніту є порушення цілісності порожнистих органів у результаті травми або захворювання і у 20% – хірургічні втручання. Незалежно від причин виникнення, він належить до полімікробної ендегенної інфекції [6]. Від характеру вмісту черевної порожнини багато в чому залежить ступінь ендегенної інтоксикації і тяжкість перебігу запального процесу. Так, серозно-фібринозний вторинний перитоніт перебігає менш

тяжко, ніж гнійний. При гнійному перитоніті навіть рано розпочате лікування не рятує від численних ускладнень і летального результату.

Запальна реакція частково викликається клітинами імунітету (такими як нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини, Т-лімфоцити, регуляторні Т-клітини та Т-цитотоксичні клітини), які посилюють або пригнічують запальний процес, продукуючи прозапальні або інгібіторні цитокіни. Багато компонентів імунної відповіді, які зазвичай пов'язані із захистом організму від інфекції, можуть за певних обставин викликати пошкодження клітин і тканин та призвести до

синдрому поліорганної дисфункції або навіть поліорганної недостатності [5, 13].

Смертність зростає зі ступенем системної запальної відповіді, яка є масовою системною реакцією, що складається з утворення цитокинового каскаду (IL-1, IL-6, IL-8) і стійкої активації ретикуло-ендотеліальної системи. Це призводить до вироблення вторинних медіаторів запалення, що спричиняють пошкодження клітин [9]. Ці медіатори включають метаболіти арахідонової кислоти (простагландини, лейкотрієни), оксид азоту, вільні радикали кисню, фактор активації тромбоцитів, що спричиняє збільшення відкладення тромбоцитів, розширення судин, підвищення проникності капілярів та активацію шляхів згортання, що призводить до дисфункції кінцевого органа шляхом утворення мікротромбів [4, 11].

Септичний стан викликає два різні процеси в імунній системі. З одного боку, бактеріальні компоненти викликають прозапальну відповідь, що характеризується місцевим утворенням запальних речовин, які можуть переміщуватися в кровообіг і викликати синдром системної запальної відповіді. З іншого боку, сепсис викликає порушення імунної відповіді, внаслідок чого організм стає нездатним протистояти інфекційному процесу через дисфункцію макрофагів і Т-лімфоцитів [1, 8]. Дані вказують на те, що сепсис може впливати на функцію імунних клітин, включаючи нейтрофіли, лімфоцити та моноцити. На цей час втрата та дисфункція імунних клітин вважаються основним фактором вторинної інфекції та несприятливого прогнозу в пацієнтів із вторинним перитонітом [3, 12].

Отже, стійке підвищення рівня цих цитокинів призводить до різноманітних патологічних реакцій, що призводять до індукції гіпотензії та шоку. Деякі дослідження були розроблені для оцінки ролі вимірювання профілю цитокинів у діагностиці та прогнозі сепсису, проте їхня діагностична роль є суперечливою [15].

Мета роботи – вивчення змін показників неспецифічної резистентності та цитокинової регуляції, актуальних для ранньої лабораторної діагностики вторинного перитоніту.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клініці проліковано 192 хворі на післяопераційний перитоніт, які знаходились на лікуванні у відділенні хірургії комунального підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Україна, у період з 2016 до 2022 року. У 98 (51%) з них діагностовано місцевий, у 94 (49%) – розлитий перитоніт. Причиною вторинного перитоніту в 38

(19,8%) пацієнтів був міжпетельний абсцес, у 33 (17,2%) пацієнтів – лівобічний піддіафрагмальний абсцес, у 27 (14,1%) пацієнтів – підпечінковий абсцес, у 22 (11,5%) пацієнтів – гостра стресова виразка тонкої кишки, ускладнена перфорацією, у 13 (6,8%) пацієнтів – гостра стресова виразка шлунка, ускладнена перфорацією, у 12 (6,3%) пацієнтів – дуоденальна норія, у 10 (5,2%) пацієнтів – товстокишкова норія, у 7 (3,6%) пацієнтів – недостатність швів пілоропластики, у 7 (3,6%) пацієнтів – гостра стресова виразка товстої кишки, ускладнена перфорацією, у 6 (3,1%) пацієнтів – недостатність швів міжкишкового анастомозу, у 4 (2,1%) пацієнтів – жовчна норія, у 4 (2,1%) пацієнтів – абсцес правої здухвинної ділянки, у 4 (2,1%) пацієнтів – недостатність кліпси міхурової протоки, у 2 (1,05%) пацієнтів – недостатність швів кукси дванадцятипалої кишки, у 2 (1,05%) пацієнтів – недостатність швів ілеотрансверзоанастомозу та в 1 (0,4%) – недостатність швів сигмосигмоанастомозу.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були вік 18 років і старше та діагностований вторинний перитоніт. Середній вік пацієнтів становив $51,42 \pm 3,29$ року, серед яких чоловіків – 102 (53,2%) та жінок – 90 (46,8%) ($p > 0,05$) осіб.

Для оцінки стану хворих проводили динамічне визначення в комплексному обстеженні лабораторних маркерів ендогенної токсемії та синдрому системної запальної відповіді – кількість лейкоцитів крові та імунологічні зміни організму хворих шляхом дослідження клітин крові, які експресують кластери CD3+, CD4+, CD8+, CD11a, CD162, CD95, CD16 [5], а також молекули головного комплексу гістосумісності HLA-DR+ та рівнем інтерлейкінів IL-2, IL-4, IL-6 [10] у лабораторії кафедри біологічної і медичної хімії Івано-Франківського національного медичного університету. Імунологічні дослідження проведені в 69 хворих на вторинний перитоніт, які були розподілені на 3 групи: пацієнти, яким проводили дослідження при госпіталізації ($n=23$), пацієнти, яким проводили дослідження на першу добу після релапаротомії ($n=23$), та пацієнти, яким проводили дослідження на 7 добу після релапаротомії ($n=23$). Контрольну групу ($n=23$) склали практично здорові пацієнти, середній вік яких становив $50,08 \pm 1,85$ року, серед яких чоловіків – 12 (52,2%) та жінок – 11 (47,8%) ($p > 0,05$) осіб.

Робота є фрагментом комплексної НДР «Удосконалення хірургічної тактики при захворюваннях органів нейроендокринної системи з метою покращення результатів лікування та поліпшення якості життя пацієнтів» (№ держ-

реєстрації 0122U001740). Права пацієнтів були дотримані згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей», розробленою Всесвітньою медичною асоціацією, «Загальною декларацією про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)». Усі пацієнти оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні». Дизайн проведеної роботи схвалено комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 84/22 від 31.08.2022 року).

Статистичну обробку матеріалу (розрахунок середніх величин, їх похибок) виконували шляхом створення електронної бази даних у програмі. Дані оброблялися з використанням пакетів прикладних програм MS Office Excel 2010, STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США) (ліцензійний № AGAR909 E415822FA). Оцінку достовірності різниці отриманих даних у групах порівняння проводили за допомогою критерію хі-квадрат (χ^2) [14]. Статистично достовірною вважали різницю при $p < 0,05$, де p – рівень достовірності цього критерію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження лабораторно-імунологічних показників у пацієнтів із вторинним перитонітом показало, що на першу добу спостереження у хворих на вторинний перитоніт вміст у крові CD3⁺-лімфоцитів (35,49±3,39%) був достовірно ($p < 0,002$) меншим, ніж у пацієнтів з групи порів-

няння, в 1,8 раза, з їхнім подальшим зниженням на третю добу захворювання на 50% ($p < 0,002$) від контрольного рівня (62,34±2,53%) (табл. 1).

При визначенні в крові CD4⁺-лімфоцитів на першу добу хвороби спостерігалось їхнє зниження ($p < 0,002$) на 56% від контрольного рівня (38,52±2,66%). На третю добу захворювання відмічене незначне зростання цього показника – до 23,90±3,26% проти 21,49±3,11% на першу добу спостереження.

Дослідження рівня CD8⁺-лімфоцитів показало, що при надходженні в стаціонар їхній рівень у крові (13,92±1,05%) в 1,6 раза нижчий, ніж у пацієнтів контрольної групи (23,10±2,26%). Їхнє зниження ($p < 0,002$) спостерігалось й надалі, та на третю добу цей показник (8,08±2,28%) був у 2,9 раза менший, ніж у пацієнтів контрольної групи (23,10±2,26%).

T-клітинний імунодефіцит характеризувався достовірно ($p < 0,002$) нижчими рівнями в крові CD3⁺ та CD8⁺-лімфоцитів, ніж у пацієнтів з групи порівняння.

Для більш детального аналізу імунної відповіді в пацієнтів із вторинним перитонітом після ранньої релапаротомії хворі на вторинний перитоніт розподілені на групи, відповідно до ускладнень, що розвинулися в післяопераційному періоді. Досліджувався вміст CD11a⁺, CD162⁺, CD95⁺ і CD16⁺ (табл. 2).

Таблиця 1

Зміни вмісту в крові T-лімфоцитів та їх субпопуляцій у хворих на вторинний перитоніт ($\bar{x} \pm Sx$)

Обстежені групи	CD3+, %	CD4+, %	CD8+, %
Група порівняння, n=23	62,34±2,53	38,52±2,66	23,10±2,26
Вторинний перитоніт, 1 доба n=69	35,49±3,39 $p < 0,002$	21,49±3,11 $p < 0,002$	13,92±1,05 $p < 0,002$
Вторинний перитоніт 3 доба n=57	31,00±2,88 $p < 0,002$ $p1 > 0,05$	23,90±3,26 $p < 0,01$ $p1 > 0,05$	8,08±2,28 $p < 0,002$ $p1 > 0,05$

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; $p1$ – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних при надходженні; n – кількість спостережень.

У хворих на вторинний перитоніт при надходженні вміст CD11a⁺-клітин був у 6 разів меншим ($p < 0,002$), ніж у контрольній групі (71,23±3,11). На першу добу після релапаротомії цей показник становив 29,73±1,26 та 68,15±3,49%

на сьому добу хвороби, що практично наближалося до меж норми.

Вміст CD162⁺-клітин у крові при госпіталізації виявився в 3,1 раза менше ($p < 0,002$), ніж у практично здорових осіб (68,12±2,98%). Проте вже на

першу добу після релапаротомії цей показник практично сягав норми ($58,39 \pm 2,47\%$), а на сьому добу він не відрізнявся від контрольних значень ($61,92 \pm 2,87\%$).

У пацієнтів при госпіталізації вміст CD16⁺-клітин у крові виявився в 1,8 раза менше ($p < 0,002$), ніж у контрольній групі ($10,83 \pm 0,87\%$). На першу добу після релапаротомії цей показник практично

сягав норми ($17,25 \pm 1,32\%$), проте на сьому добу спостерігалось його різке зниження ($p < 0,002$) до значень у 2,8 раза менших ($7,05 \pm 1,06\%$), ніж у хворих контрольної групи спостереження.

Вміст CD95⁺-лімфоцитів у крові хворих на вторинний перитоніт протягом усього терміну спостереження достовірних змін не зазнавав та залишався на рівні норми ($20,41 \pm 1,14\%$).

Таблиця 2

Характеристика показників імунної відповіді в пацієнтів із вторинним перитонітом після ранньої релапаротомії ($x \pm Sx$)

Обстежені групи	CD11a, %	CD162, %	CD95, %	CD16, %
Група порівняння, n=23	71,23±3,11	68,12±2,98	20,41±1,14	19,68±2,05
При госпіталізації, n=23	11,32±0,54 p<0,002	21,71±1,46 p<0,002	16,85±1,04 p>0,5	10,83±0,87 p<0,002
Перша доба після релапаротомії, n=23	29,73±1,26 p<0,002 p1<0,002	58,39±2,47 p>0,05 p1<0,002	21,98±1,21 p<0,05 p1<0,01	17,25±1,32 p<0,05 p1<0,002
Сьома доба після релапаротомії, n=23	68,15±3,49 p>0,05 p1<0,002 p2<0,002	61,92±2,87 p>0,05 p1<0,002 p2>0,05	21,02±1,04 p>0,05 p1<0,01 p2>0,05	7,05±1,06 p<0,002 p1<0,01 p2<0,002

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць показників відносно контролю; p1 – ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; p2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після релапаротомії; n – число спостережень.

Аналіз показників HLA-DR⁺ і цитокінів у крові пацієнтів із вторинним перитонітом після раннього повторного оперативного втручання показав експресію на імунокомпетентних клітинах молекул, незначне ($p > 0,05$) зниження кількості молекул HLA-DR⁺ та IL-6 (відповідно $18,42 \pm 1,07\%$ і $641,19 \pm 29,35\%$). Вміст у крові IL-2 збільшувався ($p < 0,002$) в 5,1 раза – $275,71 \pm 13,85\%$ проти $53,60 \pm 2,49\%$ при госпіталізації. Разом з тим у 4 рази зменшувався ($p < 0,002$) вміст у крові IL-4 ($75,29 \pm 6,54\%$) (табл. 3).

На сьому добу після релапаротомії відмічається підвищений рівень експресії на імунокомпетентних клітинах молекул HLA-DR⁺ ($30,78 \pm 2,60\%$). Разом з тим відбувалося зменшення ($p < 0,002$) рівня в плазмі крові інтерлейкіну-2 в 3,9 раза на фоні збільшення на 28% вмісту інтерлейкіну (IL)-4 ($701,12 \pm 39,82\%$) і зростання ($p < 0,002$) вмісту IL-6 удвічі ($438,63 \pm 19,84\%$).

Проведені в останні роки наукові дослідження [2, 16, 17] свідчать про те, що розвиток септичного шоку у хворих на перитоніт пов'язаний із системними ефектами прозапальних цитокінів, які виробляються активованими лейкоцитами й

ендотеліальними клітинами (ендотоксин, фактор некрозу пухлини- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6) та такими механізмами: зниженням периферичного судинного тону; розвитком ранньої міокардіальної дисфункції і зниженням об'єму циркулюючої крові внаслідок підвищення судинної проникності й секвестрації рідини в мікроциркуляторному руслі.

У випадках, коли регулюючі системи не здатні підтримувати гомеостаз, починають переважати деструктивні ефекти цитокінів та інших медіаторів запалення, що призводить до порушення проникності й дисфункції ендотелію, формування віддалених вогнищ системного запалення, що підтверджується нашими дослідженнями. При вторинному перитоніті порушується адгезивно-кооперативна взаємодія імунокомпетентних клітин [9, 15]. Крім того, виявляється підвищена готовність активованих лімфоцитів до Fas-залежного апоптозу, відносна кількість CD95⁺-клітин у периферичній крові зростає [11, 13]. Повторна операція та інтенсивна терапія нормалізують вміст у крові CD11a⁺, CD162⁺ і CD95⁺-клітин і збільшують рівень CD16 лейкоцитів, що забезпечує належний імунологічний контроль

процесів репаративної регенерації [12], про що свідчать і дані цього дослідження. На сьому добу післяопераційного періоду в пацієнтів на вторинний перитоніт, яких ми обстежували, спостерігалось зниження всіх кластерів детермінації на

імунокомпетентних клітинах. Це є свідченням глибокого порушення міжклітинної костимуляційної взаємодії в імунній відповіді. Зменшення відносної кількості CD95+ клітин є непрямою ознакою порушення процесів активації лімфоцитів [8].

Таблиця 3

Характеристика показників HLA-DR+ і цитокінів у крові пацієнтів із вторинним перитонітом після раннього повторного оперативного втручання ($\bar{x} \pm Sx$)

Обстежені групи	HLA-DR+ %	IL-2 пг/мл	IL-4 пг/мл	IL-6 Пг/мл
Група порівняння, n=23	15,94±1,03	207,43±9,86	218,16±10,85	221,12 ±10,13
При госпіталізації, n=23	20,08±0,93 p<0,01	53,60±2,49 p<0,002	303,86±15,77 p<0,002	759,72±28,06 p<0,002
Перша доба після релапаротомії, n=23	18,42±1,07 p>0,05 p1>0,05	275,71±13,85 p<0,01 p1<0,002	75,29±6,54 p<0,002 p1<0,002	641,19±29,35 p<0,002 p1<0,01
Сьома доба після релапаротомії, n=23	30,78±2,60 p<0,002 p1<0,002 p2<0,002	526,03±19,90 p<0,002 p1<0,002 p2<0,002	701,12±39,82 p<0,002 p1<0,002 p2<0,002	438,63±19,84 p<0,002 p1<0,002 p2<0,002

Примітки: p – ступінь вірогідності різниць даних відносно контролю; p1 – ступінь вірогідності різниць даних відносно вихідного рівня; p2 – ступінь вірогідності різниць показників відносно даних на першу добу після повторного оперативного втручання; n – число спостережень.

Таким чином, результати цього дослідження підтверджують дані провідних наукових досліджень про те, що у хворих на вторинний перитоніт тимчасово посилюється стан імуносупресії внаслідок операційної травми, прослідковується помірний дисбаланс цитокінової регуляції імунної відповіді, яка характеризується тривалим зменшенням вмісту в крові IL-6 при незначному прогресивному підвищенні рівня IL-4.

ВИСНОВКИ

1. Отримані результати дослідження за показниками неспецифічної резистентності та цитокінової регуляції, такими як: CD3+, CD4+, CD8+, CD11a, CD162, CD95, CD16, HLA-DR+, IL-2, IL-4, IL-6 показали їх достовірні (p<0,002) відмінності між підгрупами, які досліджували, що вказує на їхню високу чутливість для діагностики та прогнозування розвитку вторинного перитоніту.

2. Найвищу діагностичну цінність для ранньої діагностики вторинного перитоніту представляли CD8+ (p<0,002), CD16 (p<0,002), HLA-DR+ (p<0,01) та IL-4 (p<0,002).

Внесок авторів:

Дроняк М.М. – концептуалізація, методологія, дослідження, курація даних;

Шевчук І.М. – концептуалізація, методологія, перевірка, ведення;

Сніжко С.С.,

Федорків Н.Б. – написання – рецензування та редагування, адміністрування проекту;

Садовий І.Я., Кузенко Р.Т. – написання – початковий проєкт, написання – рецензування та редагування.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Dumitrascu CO, Gherghe M, Costache M, Cretu B, Cirstoiu C. The Role of Serum and Peritoneal Biomarkers in Predicting Sepsis and Septic Multiorgan Failure in Patients With Secondary Peritonitis. *Cureus*. 2023;15(7):e41724. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.41724>

2. Grondman I, Pirvu A, Riza A, Ioana M, Netea MG. Biomarkers of inflammation and the etiology of sepsis. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20190029>

3. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:51-76.



doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-061020-053702>

4. Tolonen M, Kuuliala K, Kuuliala A, et al. The Association Between Intra-abdominal View and Systemic Cytokine Response in Complicated Intra-abdominal Infections. *J Surg Res.* 2019;244:436-43.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.06.081>

5. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res.* 2022;9(1):56.

doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>

6. Clements TW, Tolonen M, Ball CG, Kirkpatrick AW. Secondary Peritonitis and Intra-Abdominal Sepsis: An Increasingly Global Disease in Search of Better Systemic Therapies. *Scand J Surg.* 2021;110(2):139-49.

doi: <https://doi.org/10.1177/1457496920984078>

7. Montravers P, Assadi M, Gouel-Cheron A. Priorities in peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 2021;27(2):201-7.

doi: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000805>

8. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, Kluger Y, Coccolini F, Ansaloni L, et al. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. *World J Emerg Surg.* 2019;14:34.

doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0253-2>

9. Martin-Loeches I, Timsit JF, Leone M, de Waele J, Sartelli M, Kerrigan S, et al. Clinical controversies in abdominal sepsis. Insights for critical care settings. *Crit Care.* 2019;53:53-8.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.05.023>

10. Koshelev RV, Vatazin AV, Zulkarnayev AB, Faenko AP. The state of the immune system in abdominal sepsis. *Ter Arkh.* 2019;91(2):82-6.

doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000064>

11. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404(3):257-71.

doi: <https://doi.org/10.1007/s00423-019-01752-7>

12. Hanslin K, Sjölin J, Skorup P, Wilske F, Frithiof R, Larsson A, et al. The impact of the systemic inflammatory response on hepatic bacterial elimination in experimental abdominal sepsis. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(1):52.

doi: <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0266-x>

13. Godínez-Vidal AR, Verónica RH, Montero-García PJ, Martínez-Martínez AR, Zavala-Castillo JC, Gracida-Mancilla NI. Evaluation of the serum procalcitonin level as an indicator of severity and mortality in abdominal sepsis due to secondary peritonitis. *Cir Cir.* 2019;87(3):255-9.

doi: <https://doi.org/10.24875/CIRU.18000301>

14. Bensken WP, Ho VP, Pieracci FM. Basic Introduction to Statistics in Medicine, Part 2: Comparing Data. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(6):597-603.

doi: <https://doi.org/10.1089/sur.2020.430>

15. Coccolini F, Sartelli M, Sawyer R, et al. Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. *World J Emerg Surg.* 2023;18(1):41.

doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-023-00509-4>

16. Ho VP, Kaafarani H, Rattan R, Namias N, Evans H, Zakrisson TL. Sepsis 2019: what surgeons need to know. *Surg Infect (Larchmt).* 2020;21(3):195-204.

doi: <https://doi.org/10.1089/sur.2019.126>

17. Kao AM, Cetrulo LN, Baimas-George MR, Prasad T, Heniford BT, Davis BR, et al. Outcomes of open abdomen versus primary closure following emergent laparotomy for suspected secondary peritonitis: a propensity-matched analysis. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;87(3):623-9.

doi: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002345>

Стаття надійшла до редакції
17.02.2023

