

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

АКІМОВА ВІОРИКА МИКОЛАЇВНА

УДК: 616-002-092:612.017.1:616.346.2-002:617.55:616-002.5

**ІМУННІ МЕХАНІЗМИ В ПАТОГЕНЕЗІ
ЗАПАЛЕННЯ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ**

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

14.03.04 – патологічна фізіологія

Суми -2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор,
Лаповець Любов Євгенівна,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач
кафедри клінічної лабораторної діагностики

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор
Гарбузова Вікторія Юріївна,
Сумський державний університет МОН України,
професор кафедри фізіології і патофізіології з курсом
медичної біології;

доктор медичних наук, професор
Клименко Микола Олексійович,
Чорноморський національний університет
імені Петра Могили МОН України (м. Миколаїв),
проректор з науково-педагогічної роботи та питань
розвитку, професор кафедри медичної біології та хімії,
біохімії, мікробіології, фізіології, патофізіології та
фармакології

доктор медичних наук, професор
Савицький Іван Володимирович,
Одеський національний медичний університет МОЗ
України, професор кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології.

Захист відбудеться «8» листопада 2019 р. об 11⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 Сумського державного університету (40018, м. Суми, вул. Санаторна, 1)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Сумського державного університету (40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2)

Автореферат розісланий «7» жовтня 2019 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент



Погорелова О.С.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Запалення, як пристосувально-захисна реакція організму на пошкодуючі фактори різного генезу, є типовим патологічним процесом, який лежить в основі більшості хвороб людини. Медична й соціальна значущість запальних захворювань серед інших патологій продовжує зростати, незважаючи на всебічне і глибоке вивчення запалення (Маянский Д.Н., 2001; Гусев Ю.Л., Черешнев В.А., 2008; Косульников С.О. та ін., 2012). Все частіше гострі запальні процеси набувають затяжного й ускладненого перебігу; зростає кількість первинно та вторинно хронічних захворювань (Клименко М.О., Шелест М.О., 2013; Шевченко О.М., 2016) Тому вивчення молекулярних та клітинних механізмів запалення залишається актуальною науковою проблемою.

Найчастішою причиною звернення до лікувального закладу є абдомінальний біль (Emmanuel A. et al., 2011; Fields J.M., Dean A.J., 2011). Серед гострих запальних захворювань органів черевної порожнини (ОЧП), які супроводжуються гострим абдомінальним болем, найпоширенішими є жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) та гострий апендицит (ГА) (Щербиніна М.Б., Бабець М. І., 2008; Степанов Ю.М., Скірда І.Ю., 2014; Квіт А.Д. та ін., 2015).

Важливою проблемою медицини також є диференційна діагностика гострих абдомінальних захворювань та хронічних запальних процесів, до яких належить абдомінальний туберкульоз (АТ), що є найчастішою локалізацією позалегенових форм туберкульозного запалення. Досить часто АТ виявляється при хірургічному втручанні з приводу ургентної абдомінальної патології, тому пошук маркерів диференційної діагностики гострого і хронічного запалення ОЧП становить особливий практичний інтерес (Awasthi S. et al., 2015; Lukavetskyu O. et al., 2017).

В основі перебігу гострих та хронічних запальних захворювань ОЧП лежить локальна й системна запальна реакція (Тарасова И.В. 2011; Conte D. et al., 2011; Schwarz J.M. et al., 2011; Парамонова К.В. та ін., 2013). Первинне виникнення клінічних проявів патологічного процесу пов'язують із активацією основних ланок імунної системи і розвитком запалення, а рецидивування та прогресування патології – з розладами імунної відповіді (Регеда М.С., 2013). Незважаючи на всебічне вивчення реакцій імунної системи при запаленні, патогенетичні механізми імунних реакцій, їх регуляція в умовах розвитку запальних захворювань вивчені недостатньо. Тому розкриття механізмів розвитку запалення ОЧП та їх особливостей залежно від форми, етіологічного чинника, локалізації та стадії гнійно-запального процесу є актуальною медико-біологічною проблемою (Маянский А.Н., 2001; Гусев, Е.Ю., Черешнев В.А., 2012; Конович Е.А. и др., 2013).

Викладені вище наукові аспекти зумовлюють необхідність та актуальність пошуку нових, патогенетично обґрунтованих диференційно-діагностичних критеріїв відмежування запалення, зумовленого туберкульозною інфекцією від гострих неспецифічних запальних процесів ОЧП, а вивчення резервних, компенсаторно-адаптивних реакцій імунної системи, механізмів формування імунної недостатності дозволить обґрунтувати стратегію імунокорекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження здійснено в межах виконання науково-дослідної роботи кафедри клінічної

лабораторної діагностики та кафедри хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка диференційної тактики лікування і профілактики моно- і поліорганної недостатності в ургентній абдомінальній хірургії» номер держреєстрації – 0110U002149, шифр теми – ІН.2100.0002. Автору належить дослідження особливостей функціонування імунної системи за умов запалення та патогенезу цитокінової дизрегуляції при гострих та хронічних захворюваннях ОЧП.

Мета дослідження: з'ясувати роль імунних реакцій у патогенезі різних форм гострих неспецифічних запальних захворювань ОЧП та хронічного специфічного процесу (абдомінальний туберкульоз) для проведення патогенетично обґрунтованої диференційної діагностики.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати **такі завдання:**

1. Вивчити особливості адаптаційно-компенсаторних реакцій лейкоцитів крові за показниками лейкограми у хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз і виділити показники, які вказують на напруження процесів адаптації в умовах запалення.

2. Оцінити функціональний стан клітинної ланки імунної системи на підставі дослідження фенотипового та активаційного профілю лімфоцитів крові у хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз та з'ясувати лімітуючі фактори адаптації лімфоцитів в умовах запалення різного генезу.

3. Дослідити цитокіновий статус (вміст у крові цитокінів із про- та протизапальною активністю) та на основі продукції специфічних цитокінів визначити поляризацію імунної відповіді Т-хелпери 1 типу / Т-хелпери 2 типу / Т-хелпери 17 типу / Т-регуляторні у хворих на гострі неспецифічні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

4. Вивчити роль гуморальних факторів імунітету (сироваткових імуноглобулінів IgA, IgG, IgM, С-реактивного протеїну, фібриногену, α_2 -макроглобуліну, α_1 -антитрипсину) та прокальцитоніну у патогенезі запалення ОЧП на підставі дослідження їх вмісту у крові хворих на гострі запальні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

5. Дослідити функціональну активність нейтрофілів та встановити їх роль в патогенезі різних форм запалення органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

6. Оцінити стан ендогенної інтоксикації, співвідношення метаболічної (молекули середньої маси, білірубін) та імунної (циркулюючі імунні комплекси) складової, а також стан плазмової системи детоксикації (загальний білок, альбумін) при різних формах неспецифічного та специфічного запалення органів черевної порожнини.

7. Дослідити активність NO-синтази та її роль у патогенезі різних форм запалення органів черевної порожнини.

8. Встановити ступінь кореляційної залежності між показниками функціонального стану імунної системи та ендогенної інтоксикації в залежності від варіанту реалізації запального процесу і визначити патогенетичну роль імунного дисбалансу, цитокінової дизрегуляції в механізмах розвитку гострого та хронічного запалення органів черевної порожнини.

Об'єкт дослідження – гостре неспецифічне та хронічне туберкульозне запалення органів черевної порожнини.

Предмет дослідження – імунні чинники патогенезу запалення у хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

Методи дослідження – світлової та люмінесцентної мікроскопії, імуноферментний, імунні, біохімічні та статистичні методи наукових досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексної оцінки показників функціональної активності неспецифічної ланки імунітету, специфічного клітинного, гуморального імунітету, цитокинового статусу, особливостей реалізації запрограмованої загибелі лімфоцитів, ендогенної інтоксикації вперше проведено порівняльну оцінку імунної дизрегуляції у хворих на гострі та хронічні запальні абдомінальні захворювання, у тому числі при різних варіантах органних патоморфологічних змін.

Вперше дана комплексна оцінка функціонального стану усіх ланок імунітету і співвідношення імунної та метаболічної компоненти у синдромі ендогенної інтоксикації, визначено їх взаємозв'язок. Встановлено активність NO-синтази та вміст метаболітів оксиду азоту за умов запалення ОЧП при різних патоморфологічних формах та АТ.

Вперше показано, що зміни цитокинового та імунного статусу залежать від форми та прогресування запального процесу в органах черевної порожнини. Встановлено, що як гострі запальні захворювання ОЧП, так і АТ, супроводжуються активацією гуморальної та кілерної ланок імунітету і розвитком Т-клітинного імунодефіциту. Відмінності встановлені на цитокиновому рівні регуляції. При гострому апендициті характерна гемограма нейтрофільного типу, зростання вмісту IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , у той час як при АТ спостерігається лімфоцитарний тип гемограми та істотне підвищення вмісту IL-2 при одночасному підвищенні IL-4, IL-10 та TGF β ₁, що є підставою для диференційної діагностики даних патологічних станів.

Встановлено підвищення експресії мембранних активаційних антигенів CD25, CD95, CD23 на лімфоцитах крові та виявлені відмінності у їх співвідношенні при різних формах запалення ОЧП. Доведено, що при гострих запальних процесах ОЧП, які перебігають без ускладнень, переважають процеси активації апоптозу над проліферацією, що підтверджено зниженням співвідношення експресії мембранних маркерів активації CD25/CD95. Ускладнені форми запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) супроводжуються більш вираженим зниженням показника CD25/CD95 порівняно із неускладненими, у той час як при АТ співвідношення не відрізняється від контролю.

Розширено уявлення про особливості цитокинової регуляції апоптозу лімфоцитів крові, що дає можливість поглибити знання про розвиток запального процесу з позицій типового патофізіологічного процесу. Встановлено, сильний кореляційний зв'язок між експресією CD95 на лімфоцитах периферичної крові та концентрації IL-2 та TNF- α в сироватці крові, які на системному рівні є регуляторами процесу апоптозу.

Вперше показано, що в усіх досліджуваних групах хворих відносна кількість CD23⁺лімфоцитів у крові була вищою від контролю більш, ніж утричі, а

співвідношення CD19⁺/CD23⁺ було зниженим і найнижче значення спостерігалось при АТ. Підтверджено, що посилення експресії CD23 на мембрані лімфоцитів периферичної крові є свідченням розвитку гіперчутливості I типу та високої активності запального процесу. Доведена ефективність дослідження активаційних процесів в імунній системі із одночасним визначенням експресії диференціувальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та їх співвідношення.

Уперше виявлено наявність кореляційних зв'язків різної сили й спрямування між рівнями цитокінів та показниками клітинного і гуморального імунітету та їх залежність від форми запалення і показано зростання їх кількості та сили за умов АТ та деструктивних форм гострого запалення порівняно з гострим катаральним апендицитом та гострим мезаденітом. За допомогою факторного аналізу показників виявлено фактори, які визначають спрямованість імунозапальної реакції та регуляторні механізми, описано їх взаємозв'язки за умов гострого та хронічного запалення ОЧП. Отримані дані доповнили теоретичні уявлення про стан цитокінових регуляторних механізмів у формуванні адаптаційно-компенсаторних реакцій імунної системи при розвитку гострого запалення ОЧП та АТ.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати суттєво поглиблюють існуючі знання про патогенез гострих запальних захворювань ОЧП та АТ, як прикладу хронічного специфічного запалення, а також уточнюють характер і специфіку порушень гуморального, клітинного імунітету та цитокінового спектру, притаманних цим видам запальних процесів, що полегшує їх патогенетично обґрунтовану диференційну діагностику та імунну корекцію. Новизна та пріоритетність дисертаційного дослідження підтверджується деклараційними патентами на корисну модель, виданим Державним департаментом інтелектуальної власності: № u 53424 від 11 жовтня 2010 року та патентом № u 2017 11297 від 25.04.2018.

Визначені в роботі показники популяційного складу та функціональної активності лейкоцитів периферичної крові, які характеризують стан імунної системи та тип неспецифічної адаптаційної реакції організму, можуть бути рекомендовані як додаткові маркери для персоналізації прогнозування перебігу запалення ОЧП та ефективності його лікування. Матеріали дисертації впроваджені в навчальний процес та використовуються в наукових дослідженнях на кафедрах патологічної фізіології, хірургії та ендоскопії, клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; на кафедрі фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету; впроваджено у діагностичний процес 3-го хірургічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто сформульовано ідею роботи, проведено інформаційно-патентний пошук із досліджуваної теми, проаналізовано наукову літературу, визначено мету та завдання дослідження. Результати, що становлять основний зміст дисертаційної роботи, автор отримала самостійно. Дисертант самостійно виконала лабораторні дослідження імунного та

біохімічного статусу, провела статистичний аналіз отриманих цифрових результатів. Разом із співавторами написала на основі результатів статті та тези, підготувала публікації до друку. Дисертант брала участь у формулюванні формули патентів та у їх описі. Аналіз отриманих результатів та формулювання висновків авторка провела спільно з науковим консультантом.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної та лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації» (Київ, 2008); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунотерапія, імунопрофілактика в клінічній практиці: реалії та перспективи» (Львів, 2009), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Современные теория и практика клинической иммунологии и аллергологии» (Київ, 2010); науково-практичних конференціях «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 2012, 2014, 2016); на міжнародній конференції «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century» (Київ, 2016, 2018); на V Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (з міжнародною участю) (20-22 вересня 2017 р.); на 7-й міжнародній Вайгелівській конференції (26-29 вересня 2017 р.), на 1-му симпозиумі «Medicine UpDate» (Львів, 5-7 жовтня 2017 р.); на засіданнях Львівського обласного товариства лікарів-лаборантів (2008, 2010, 2013, 2016 рр.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 57 наукових праць, в тому числі 33 статті, 23 з яких у журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 6 – у закордонних фахових виданнях, які обліковуються наукометричними базами даних, 22 роботи у збірках матеріалів конференцій; 2 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 429 сторінках друкованого тексту. Основний текст розміщений на 357 сторінках і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу з описом матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків. Рукопис ілюстрований 89 таблицями та 72 рисунками. Список використаних джерел включає 486 найменувань, із них 234 кирилицею та 252 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети було проведено лабораторне обстеження 226 пацієнтів комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) м. Львова з підозрою на гостру абдомінальну патологію, після завершення клініко-інструментального обстеження та встановлення діагнозу перед початком лікування.

Для вивчення особливостей імунної реактивності за умов гострого неспецифічного запалення ОЧП було обстежено групу хворих (чоловіки та жінки) на гострий мезаденіт (ГМ) (23 особи, середній вік $32,1 \pm 1,56$ років), гострий апендицит (ГА, 93 особи, середній вік $36,11 \pm 2,48$ років) та гострий калькульозний холецистит (ГКХ) (50 осіб, середній вік $48 \pm 2,4$ років).

На підставі патоморфологічних заключень після проведених апендектомій було сформовано групи хворих з різними формами запального процесу при ГА: катаральною (група ГКА, 21 особа), флегмонозною (група ГФА, 41 особа) та гангренозною (група ГГА, 16 осіб) формами ГА.

Було також виділено групу хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями (холангіт, місцевий перитоніт) (група ГКХ-ГСУ, 60 осіб). Гострий апендицит може перебігати з формуванням апендикулярного інфільтрату (гнійно-запальне ускладнення) (ГА-АІ, 15 осіб).

З метою вивчення імунної реактивності за умов специфічного запального процесу було обстежено 60 хворих на абдомінальний туберкульоз (АТ) з гістологічно підтвердженим діагнозом (пацієнти Львівського регіонального фтизіо-пульмонологічного центру та Львівської обласної лікарні позалегенових форм туберкульозу, середній вік $36,3 \pm 2,5$ років).

Контрольну групу склали 36 практично здорових осіб віком 25-45 років. Підбір хворих проводили, враховуючи заходи забезпечення безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм у відповідності до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних Законів України. Комісією з питань етики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького порушень морально-етичних норм при проведенні дослідження не виявлено (протокол засідання № 3 від 19. 03. 2018 р.).

У всіх обстежених проводили забір венозної крові до проведення лікування. Оцінку морфофункціональних параметрів лейкоцитів проводили у мазках крові за допомогою світлового мікроскопу «МИКМЕД-5» шляхом підрахунку лейкоцитарної формули. Загальну кількість лейкоцитів (L, Г/л) та абсолютну кількість популяції лейкоцитів в крові визначали з допомогою гематологічного аналізатора. Тип неспецифічної адаптаційної реакції організму визначали згідно з класичною методикою Гаркаві Л.Х., Квакіної О.Б., Уколової М.А. (1998).

На підставі отриманих даних гемограми розраховували інтегрально-математичні індекси, які відображають ступінь активації окремих ланок імунітету (Сперанский И.И. и др., 2009). Ядерний індекс Даштаянца Г.Д. (ЯІ), лейкоцитарний індекс інтоксикації Островського В.К. (ЛІІ), індекс співвідношення нейтрофілів (НГ) та моноцитів (Мон), який відображає співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної системи (ІСНМ); індекс співвідношення лімфоцитів (ЛЦ) та моноцитів, відображає співвідношення афекторної та ефектної ланки імунітету (ІСЛМ); індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ); лейкоцитарний індекс, відображає взаємозв'язок гуморальної та клітинної ланок імунітету (ЛІ); ІЗЛК (індекс зсуву лейкоцитів крові, є маркером реактивності організму при гострому запаленні).

Фенотипування лімфоцитів крові проводили в реакції непрямой імунофлюоресценції з антитілами міченими флюоресцеїнізотіоціанатом (ФІТЦ) (Пинчук В.П., 1990) з використанням моноклональних антитіл до CD3⁺ (Т-лімфоцити), CD4⁺ (Т-хелпери), CD8⁺ (Т-цитотоксичні), CD19⁺ (В-лімфоцити), CD56⁺ (NK-клітини), CD25⁺ (маркер активованих Т-лімфоцитів, α -субодиниця рецептора до IL-2), CD23⁺ (низькоафінний IgE рецептор Fc ϵ RII, активовані В-

лімфоцити), CD95⁺ (APO-1/Fas, рецептор для Fas-ліганда, медіатор апоптозу); реактиви Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Оцінку реакції непрямой флюоресценції проводили за допомогою люмінісцентного мікроскопу Люам-Р8 з фазовоконтрасною приставкою. На основі одержаних результатів розраховували наступні систематизовані показники: імунорегуляторний індекс $IPI=CD4^+/CD8^+$; співвідношення Т-лімфоцитів до В-лімфоцитів $(T-ЛЦ/В-ЛЦ)=CD3^+/CD19^+$; лейко-Т-клітинний індекс $(LTI)=L/CD3^+$; лейко-В-клітинний індекс $(LBI)=L/CD19^+$; лейко- NK -клітинний індекс $LNKI=L/CD56^+$; співвідношення $CD19^+/CD23^+$; активаційний індекс AI співвідношення $CD25^+/CD95^+$; елімінаційний індекс $EI=(CD3^++CD19^+)/CD95^+$; проліферативний індекс $PI=(CD3^++CD19^+)/CD25^+$.

Визначали у крові вміст цитокінів – інтерлейкіну 1 β (IL-1 β), інтерлейкіну 2 (IL-2), інтерлейкіну 4 (IL-4), інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 8 (IL-8), інтерлейкіну 10 (IL-10), інтерлейкіну 17 (IL-17), туморнекротичного фактора α (TNF- α) – імуноферментним методом (ІФА) за допомогою наборів реагентів фірми «Diaclone» Франція. Концентрацію розчинного рецептора I типу до туморнекротичного фактора α (sTNF-R1), трансформуючого фактора росту β 1 (TGF- β 1) – методом ІФА реактивами BIOSOURCE EUROPE S.A. На основі одержаних результатів з метою виявлення дисбалансу в системі цитокінів розраховували коефіцієнти: індекс маніфестації запалення IL-1 β /IL-10; індекс деструктивності TNF- α /IL-1 β ; індекс репарації TNF- α /TGF- β 1; поляризацію хелперів I типу та II типу за співвідношенням IL-2/IL-4; співвідношення прозапальних цитокінів першого та другого каскаду (IL-1 β /IL-6); індекс фактора некрозу пухлин α (TNF- α /sTNF-R1); співвідношення IL-8/IL-17.

Вміст С-реактивного протеїну (СРП), α ₁-антитрипсину (α ₁-АТ), α ₂-макроглобуліну (α ₂-МГ) проводили імунотурбідиметричним методом на аналізаторі COBAS INTEGRA 400 plus; вміст фібриногену (ФГ) визначализа методикою Рутберг Р.А. (Горячковский А.М., 2005). Збалансованість системи інгібіторів протеїназ розраховували з допомогою індексу інгібування (α ₁-АТ+ α ₂-МГ) і коефіцієнта співвідношення α ₂-МГ/ α ₁-АТ (Дівоча В., 2013), розраховували індекс активності запалення (ІАЗ), як $(\alpha$ ₁-АТ+ α ₂-МГ+СРП+ФГ)/100 (Степась Ю.М., 2018)

Функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів (НГ) оцінювали за фагоцитарною активністю з використанням гранул латексу, визначали фагоцитарний індекс (ФІ) та фагоцитарне число (ФЧ); окисно-відновною здатністю (НСТ-тест); вмістом катіонних лізосомальних білків (КЛБ), бактерицидною активністю нейтрофілів (БАН) (Лаповець Л.Є., 2015; Гусєва С.А., 1991).

Визначення показників активності NO-синтази (Nitric Oxide Synthase-NOS; КФ 1.14.13.39.) проводили експрес-методом у гемолізаті еритроцитів з урахуванням активності її індукцибельної ізоформи (Склярів О.Я., 2010), стабільних метаболітів оксиду азоту – нітрату (NO₃⁻) і нітриту (NO₂⁻) у сироватці крові за стандартною методикою з допомогою реактиву Гріса (Green L.C., 1982).

Показники ендогенної інтоксикації (ЕІ) оцінювали за показниками лейкоцитарної формули, з урахуванням інтегральних гематологічних індексів. Визначення вмісту молекул середньої маси (МСМ) у сироватці крові проводили за

методом М.І. Габріелян в модифікації А. Бабея, 1985. Визначали коефіцієнт розподілу (КР) $KP = \frac{MCM_{\lambda 280}}{MCM_{\lambda 254}}$ (Мироненко Г.А., 2014) та сумарний вміст МСМ при обох довжинах хвиль ($MCM_{254} + MCM_{280}$) (Акімова В.М. та ін., 2017). Для визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) використали метод преципітації в розчині поліетиленгліколю-6000 (Гриневиц Ю.А., 1987). Вираховували співвідношення (імунометаболічний індекс інтоксикації ІМІ) за формулою $IMI = \frac{(MCM_{\lambda 280} + MCM_{\lambda 254})}{ЦІК} \cdot 100$ (Акімова В.М. та ін., 2017). Визначення вмісту загального білірубіну (ЗБ) та його фракцій у сироватці проводили за методом Єндрашика (реактиви ТОВ НВП «Філісіт-діагностика», Україна); прокальцитоніну (ПКТ) – методом ІФА (реактиви «Snibe Diagnostics», КНР). Активність біохімічних механізмів детоксикації визначали за вмістом загального білка у крові (реактиви ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика», Україна); вмістом альбуміну, (фотометрично на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400plus). Активність імунних механізмів детоксикації – за концентрацією імуноглобулінів IgA, IgG, IgM в сироватці крові методом ІФА (реактиви «Гранум», Україна).

Отриманий цифровий матеріал був оброблений методом варіаційної статистики з використанням дисперсійного аналізу ANOVA та факторного аналізу з допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA). Розраховували середні арифметичні величини (M), похибки середніх арифметичних (m), коефіцієнти варіації, а також середні квадратичні відхилення. Тестування показників на нормальний розподіл проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілка. У залежності від умов дослідження та розподілу даних відмінності між групами оцінювали за допомогою t критерію Стьюдента чи Манна-Уїтні. Зміни вважали вірогідними при $p < 0,05$. Для встановлення взаємозв'язку між змінними вираховували коефіцієнти кореляції у відповідності до нормального закону розподілу – коефіцієнт Пірсона. (Боровиков В., 2001).

Результати досліджень та їх обговорення.

Зважаючи на неоднозначність реакції різних ланок імунної системи на розвиток патологічного процесу в організмі було згруповано досліджувані імунологічні показники і виділено групу загальних гематологічних показників, лімфоцитограму з фенотиповими та активаційними характеристиками лімфоцитів, параметри, які відображають функціональний стан нейтрофільних гранулоцитів і групу гуморальних факторів, які відображають як функціональну активність окремих клітинних елементів імунограми, так і процеси регуляції функціонування імунної системи.

Формування адаптаційно-компенсаторних реакцій лейкоцитів крові при запаленні ОЧП. Одним із показників адаптаційних перетворень та інтегральним показником усіх гомеостатичних систем організму вважається система крові, а клінічний аналіз крові є стандартом у лікарській практиці для визначення наявності запалення. Однак перебіг клінічно вираженого і патоморфологічно підтвердженого гострого запального процесу не завжди супроводжується значними відхиленнями у лейкоцитарній формулі, що утруднює діагностику. Тому удосконалення існуючих гематологічних критеріїв на підставі вивчення особливостей реакції білої крові за умов різних патоморфологічних форм запалення ОЧП з метою виявлення

додаткових маркерів адаптаційно-компенсаторних зрушень гомеостазу є актуальною проблемою досліджень.

Особливості гемограми при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях в залежності від форми запалення. У результаті досліджень основних гематологічних показників при різних нозологічних формах гострого запалення ОЧП встановлено, що загальна кількість лейкоцитів в периферичній крові залежить від форми запального процесу. Найвищі значення кількості лейкоцитів (Min-Max: 7,1 – 24,0 Г/л; Me=10,8) виявлені при ГГА, ГФА (Min-Max: 7,0 – 19,0 Г/л; Me=10,86) та для ускладнених форм ГКХ (Min-Max: 7,7 – 12,5 Г/л; Me=9,2). При альтеративному запаленні у хворих на ГКХ загальна кількість лейкоцитів в крові була в діапазоні 4,8 – 9,5 Г/л, Me = 5,6; при ГМ – 4,8 – 10,4 Г/л, Me=8,2. При АТ (хронічне запалення) загальна кількість лейкоцитів у крові була в межах фізіологічної норми ($6,85 \pm 0,6$ Г/л). Загалом, у 51% обстежених та проаналізованих хворих, у яких було виявлено гострий запальний процес, загальна кількість лейкоцитів була вищою за 9 Г/л, а у іншій частині (49%) обстежених цей показник був менше за 9 Г/л.

Збільшення кількості лейкоцитів у групах хворих із гострими запальними захворюваннями ОЧП відбувалося за рахунок НГ, кількість яких у всіх групах була вищою за контроль. Виявлено також еозінопенію, що характеризує розгорнуту клінічну картину запалення, та відсутність вираженого зсуву НГв бік пНГ за винятком ускладнених форм ГКХ. У хворих на АТ спостерігався вірогідно вищий рівень ЛЦ, Мон та еозінофілів (Еоз) порівняно з ГФА ($p < 0,05$), що пояснюється хронічною природою захворювання. Встановлено, що при деструктивних формах гострого запального процесу вірогідно знижена відносна кількість Мон, найнижчі значення яких зафіксовані для гангренозного запалення, що може свідчити про важку форму запального процесу з інтоксикацією. Зниження кількості Мон у крові є однією із ознак порушення процесів регенерації (Савченко А.А., Борисов А.Г., 2013). Також для деструктивного запалення встановлено зниження відносної кількості Еоз, що також може свідчити про інтоксикацію.

За допомогою кореляційного аналізу у хворих на ГФА встановлено сильні кореляційні зв'язки між абсолютною кількістю лейкоцитів та відносною кількістю Еоз, а також обернену кореляцію між відносною кількістю ЛЦ та Еоз, Мон та пНГ, Мон та сНГ ($r > 0,75$, $p < 0,05$). У хворих на АТ – помірної сили кореляційний зв'язок між абсолютною кількістю лейкоцитів і відносним вмістом пНГ ($r = 0,27$, $p < 0,05$) та сНГ ($r = 0,41$, $p < 0,05$); між відносною кількістю ЛЦ та пНГ ($r = -0,50$, $p < 0,05$); між відносною кількістю ЛЦ та сНГ встановлено обернений сильний кореляційний зв'язок ($r = -0,81$, $p < 0,05$). У здорових осіб між показниками стану імунної системи існують слабкі кореляційні зв'язки (Щеголева Л.С. та ін., 1999; Лаповець Н.Є., 2009).

При перевірці гіпотези про вплив форми запалення (гангренозне чи флегмонозне запалення) та віку пацієнтів на кількість лейкоцитів у крові при ГА із застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу встановлено вірогідні дані, які свідчать, що при гангренозному запаленні загальна кількість лейкоцитів вища порівняно із флегмонозним, а з віком цей показник знижується і різниця кількості лейкоцитів є менш вираженою. Встановлено, що фактор «Вік» із вірогідністю

$p=0,00069$ має вагомий вплив на кількість лейкоцитів у крові ($F=2,52$). У хворих зрілого віку 1 (22–35 р.) загальна кількість лейкоцитів у крові при проявах запалення ОЧП є найвищою, зрілого віку 2 (36–60 р.) – нижчою порівняно із зрілим віком 1, а у хворих літнього віку (61–74 р.) – найнижчою (в межах фізіологічної норми).

Особливості гематологічних індексів у хворих на гострі захворювання ОЧП та АТ. Аналіз показників клінічного дослідження крові лише у порівнянні із нормальними значеннями є часто малоінформативним, що підтверджено нашими дослідженнями. Певні поєднання показників гемограми відображають інтегральні характеристики гомеостатичних систем організму, які формують його неспецифічні адаптаційні реакції (Матолич У.Д., 2010; Рекалова О.М. та ін., 2017). Тому було проведено розрахунки інтегральних гематологічних індексів, які характеризують імунну реактивність, стан ендогенної інтоксикації та адаптаційні реакції організму у обстежених осіб з різними запальними захворюваннями ОЧП. Найбільш інформативними індексами виявилися: ІЛІ, ІСЛМ, ІСНМ, ІЗЛК, пов'язані із запаленням, ендогенною інтоксикацією, процесами деструкції (рис. 1).

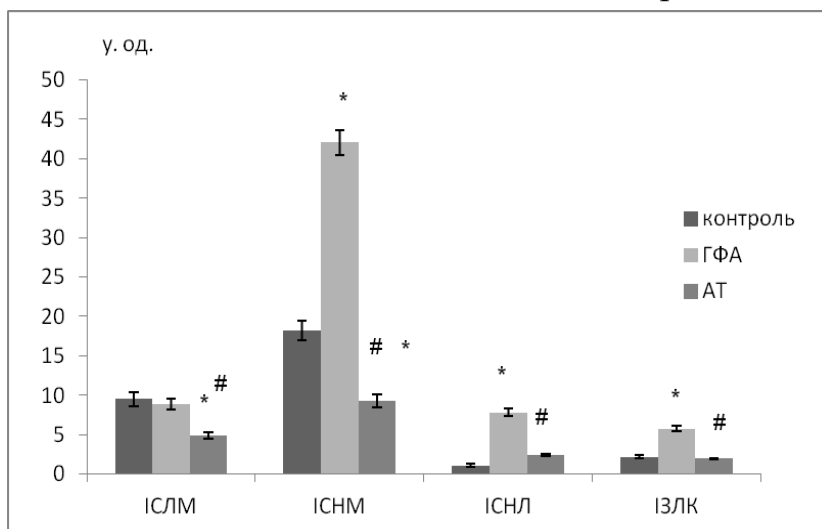


Рис. 1. Порівняння деяких інтегральних гематологічних індексів при абдомінальному туберкульозі та при гострому флегмонозному апендициті.

Примітки: 1) * – різниця вірогідна відносно значення контролю ($p<0,05$); 2) # – різниця вірогідна відносно значення в групі ГФА ($p<0,05$).

Встановлено, що при АТ значення цих індексів були значно нижчими за показники при ГФА. Це може свідчити про інтенсивну запальну реакцію при гострому деструктивному процесі, у той час як при хронічному специфічному запаленні ця реакція менше виражена. На основі факторного аналізу встановлено, що при флегмонозній і гангренозній формах ГА у «Факторі» об'єднано тісними зв'язками ІЛІ та інші гематологічні індекси: ІЛГ, ЗІ, ІА, які також можуть характеризувати форму запального процесу. Таким чином, розрахунок гематологічних індексів дає більші можливості встановити співвідношення фракцій лейкоцитів і оцінити зсув лейкоцитарної реакції та її інтенсивність. Гематологічні індекси можуть допомогти у диференційній діагностиці гострого запалення та хронічного туберкульозного запалення у черевній порожнині.

Загальні неспецифічні адаптаційні реакції організму (ЗНАР) при запаленні ОЧП. Оцінку здоров'я доцільно проводити застосовуючи положення теорії адаптації про ЗНАР, яка дає можливість системного підходу до проблеми розвитку патології (Баєвський Р.М., 2000; Радченко О.М., 2004; Гаркаві Л.Х. та ін., 2007, Коритко З.І., 2013). Популяційний склад лейкоцитів крові відображає ЗНАР, що формуються в

організмі за умов розвитку патології (Воеводин Д.А., Розанова Г.Н., 2006; Segal A.B. et al., 2006; Дальнова Т.С., Василю-Светлицкая С. Г., 2013).

У результаті досліджень ЗНАР за методикою Гаркаві Л.Х. (1998) встановлено, що ГМ перебігає в однаковій мірі як на фоні реакцій еустресу, які виявлені у 35,8% випадків, так і реакцій дистресу – 35,7%. У решти хворих на ГМ (25,8%) констатовано реакцію орієнтування (РО). У хворих на ГКХ встановлено 4 типи адаптаційних реакцій: у 16% обстежених встановлена адаптаційна реакція спокійної активації (РСА), яку відносять до реакцій еустресу і яка є найсприятливішою для перебігу патологічного процесу. Адаптаційні реакції дистресу (стрес – 34%, та переактивація – 4%) визначено у 38% хворих. Тобто, ЗНАР, які мають несприятливий потенціал для перебігу захворювання, виявлялися в 2,4 раза частіше, ніж адаптаційні реакції із сприятливим потенціалом. Найчастіше у групі ГКХ спостерігалася РО – у 46% обстежених. Реакцію орієнтування (характеризується незначною проліферацією лімфоїдної тканини та помірним збільшенням продукції глюко- та мінералокортикоїдів) не відносять до жодної з груп, параметри функціонування органів та систем є переважно подібними до стресових, однак з меншими відхиленнями від норми (Гаркаві Л.Х. и др., 2007, Сперанский И.И., 2009; Радченко О.М., 2007).

При ГФА реакції еустресу виявлялися лише у 2,4% хворих, при ГГА – у 10% випадків, а при АІ не виявлялися. У групі з ускладненим перебігом запалення переважала стрес-реакція. Таким чином, ускладнений гострий апендицит протікає на фоні несприятливих реакцій дистресу, а при неускладненому перебігу гострого запалення переважають реакції еустресу та орієнтування. При хронічному запальному процесі, яким є АТ, переважала РСА – у 53,6% випадків. Реакції стресу та РО зустрічалися у 21,4% та 25% обстежених відповідно. Встановлено, що в здорових осіб реакція орієнтування спостерігалась у 70%, а РСА – у 30% обстежених. Ці реакції є фізіологічними для здорового організму (Гаркаві Л.Х. и др., 2007; Радченко О.М. та ін., 2010). Основними показниками, які характеризують тип ЗНАР, є вміст лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів та їх співвідношення, яке має назву індексу адаптації (ІА). Результати обчислення ІА та ІСНЛ наведені в таблиці 1.

Таблиця 1- Показник індексу співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) та індексу адаптації (ІА) при різних формах запального процесу в черевній порожнині, $M \pm m$.

Групи	Показники	
	ІСНЛ	ІА
Контрольна група, n=36	2,35±0,2	0,58±0,04
Хворі на ГМ, n=23	3,23±0,23	0,44±0,03
Хворі на ГКХ, n=50	3,92±0,3*	0,39±0,02
Хворі на ГФА, n=41	7,84±0,5*	0,23±0,01*
Хворі на ГГА, n=16	10,37±0,78*	0,25±0,02*
Хворі на ГА-АІ, n=15	3,73±0,3	0,34±0,03*
Хворі на АТ, n=60	2,4±0,18	0,53±0,04

Примітка: * – різниця вірогідна відносно значення контролю ($p < 0,05$).

ІА у хворих на гостре запалення з неускладненим перебігом істотно не відрізнявся від показника контрольної групи і відповідав реакції орієнтування. Середнє значення ІА для практично здорових людей відповідає РСА. При ускладнених формах гострого запалення ІА вірогідно ($p < 0,05$) був знижений у 2,5 раза при ГФА, у 2,3 раза при ГГА, в 1,7 раза при ГА-АІ. При АТ ІА вказував на розвиток ЗНАР спокійної активації. У хворих на гостре запалення ОЧП індекс ІСНЛ був вірогідно збільшений – у 1,37-1,66 раза порівняно з нормою ($p \leq 0,05$), що свідчить про порушення неспецифічних захисних механізмів організму при ГМ та ГКХ. У хворих на ГГА відмічався високий ступінь ендогенної інтоксикації, про що свідчить значення ІСНЛ, яке вірогідно – у 4,4 раза, а у хворих на ГФА у 3,3 раза – більше за контроль. При ГА-АІ та АТ інтоксикаційний синдром проявляється в меншій мірі – значення показника не відрізняються від контрольного.

Як видно із наведених даних, ІСНЛ та ІА є інформативними інтегральними гематологічними індексами, які відображають стан неспецифічної резистентності організму та характеризують перебіг запалення. Високі значення співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів є незалежним предиктором смертності та асоціюються з жорсткістю судин (Bhat T., et al., 2013). Визначення цих індексів, а також типу ЗНАР доцільно використовувати для оцінки стану хворого та ефективності лікування (Гаркави Л.Х., 2007; Радченко О.М., 2010), оскільки частота виявлення певного типу ЗНАР залежить від патології (Радченко О.М., 2010). Зі збільшенням частки патологічних типів ЗНАР організму (стресу, переактивації, напружених реакцій тренування й активації) пов'язують зниження резистентності організму та резервів адаптації (Радченко О.М., 2010).

Таким чином, у результаті досліджень встановлено, що гострі неускладнені запальні абдомінальні захворювання перебігають в основному на тлі ЗНАР еустресу (РСА та РПА) та РО. Інтегральні індекси неспецифічної резистентності: ІА та ІСНЛ відрізнялися від норми на 25%. При ускладнених формах гострого запального процесу характерна більша частота виявлення несприятливих ЗНАР дистресу та зміни індексних показників у 2–5 разів порівняно з контролем. При хронічній формі запального процесу в черевній порожнині (АТ) переважають ЗНАР спокійної та підвищеної активації, індексні показники неспецифічної резистентності, наближені до значень контролю.

Функціональний стан клітинної ланки імунної системи при запаленні ОЧП. Дослідження клітинного імунітету є необхідною умовою для виявлення вторинної імунної недостатності, яка може розвиватися при запальних процесах і бути причиною ускладненого перебігу. Для цього поряд з оцінкою загальної кількості лейкоцитів в крові, їх популяційного складу, проводять також аналіз лімфоцитограми, що може відображати загальну специфічну імунну реакцію організму на запалення.

Експресія фенотипових маркерів на лімфоцитах крові при гострих запальних захворюваннях ОЧП та АТ. Згідно з поставленими завданнями проведено дослідження популяційного складу ЛЦ периферичної крові при різних формах запалення ОЧП. Встановлено, що абсолютна кількість циркулюючих ЛЦ у різних

групах не відрізнялася від контролю та між групами, однак виявлено відмінності в лімфоцитограмах у хворих на гострі запальні захворювання ОЧП та АТ.

Для усіх досліджуваних нозологічних одиниць встановлено розвиток Т-клітинного імунодефіцитного стану. Найбільш виражене зниження відносної кількості Т-лімфоцитів та Т-хелперів спостерігали при ГФА, де їх вміст був відповідно на 15% та на 33% нижчим порівняно з контролем ($p < 0,05$). При інших патоморфологічних формах ГА також виявлено зниження вказаних популяцій лімфоцитів, однак меншою мірою і не встановлено вірогідної відмінності між групами. Відносний вміст $CD8^+$ -лімфоцитів в усіх групах вірогідно був вищим від показника контролю. Найбільше відхилення встановлено у групі з апендикулярним інфільтратом, де їх відносний вміст склав $24,0 \pm 0,80$ %, що у 1,6 раза перевищує контроль ($15,48 \pm 0,85$ %). Відносна кількість В-лімфоцитів та природних кілерів у структурі лімфограми була більшою за показник контролю в усіх групах ($p < 0,05$) і не відрізнялася між групами.

У хворих на АТ також виявлено ознаки формування імунодефіцитного стану (зниження відносної кількості Т-лімфоцитів порівняно із контролем), однак порівняно з групою ГФА вірогідно підвищена відносна і абсолютна кількість ЛЦ за рахунок Т-лімфоцитів (на 14%) та абсолютна кількість Т-хелперів (на 25%), вірогідно нижчий вміст В-лімфоцитів – на 26% ($p < 0,05$). Виявлена також активація кілерної ланки специфічного імунітету у хворих на АТ, про що свідчить вірогідно вищий вміст НК-клітин – на 66% порівняно з показниками у здорових осіб і на 63% в порівнянні з показниками у хворих на ГФА ($p < 0,05$).

Наукові публікації свідчать, що основними ефекторами протитуберкульозного імунітету є Т-цитотоксичні ЛЦ (Шуганов А.Е. и др., 2013; Разнатовская О.М., 2013). Характерним процесом для туберкульозу є запалення гранульоматозного типу, яке ініціюється взаємодією між збудником туберкульозу та макрофагами, відбувається активація Т-лімфоцитів, продукування лімфокінів, та стимуляція ними фібробластів (Talreja J. Et al., 2003; Мельник В.М. та ін., 2008; Berry M.P. et al., 2010). Активність клітинної ланки імунітету проаналізовано також з використанням ряду індексів (табл. 2).

Таблиця 2 - Індекси клітинного імунітету при запаленні органів черевної порожнини, $M \pm m$

Індекс у. од.	Групи обстежених					
	Контроль на група, n=36	Хворі на ГКА, n=21	Хворі на ГФА, n=41	Хворі на ГГА, n=16	Хворі на ГА-АІ, n=15	Хворі на АТ, n=60
LTI	$5,50 \pm 0,21$	$8,5 \pm 0,2^*$	$13,60 \pm 1,01^{*\#}$	$23,48 \pm 0,98^{*\#^{\wedge}}$	$9,58 \pm 0,88^{*\#^{\wedge}\&}$	$7,38 \pm 0,52^*$
LBI	$18,0 \pm 1,05$	$17,1 \pm 0,9$	$21,32 \pm 1,20^{*\#}$	$43,44 \pm 2,15^{*\#^{\wedge}}$	$19,32 \pm 0,86^{\wedge}\&}$	$17,8 \pm 0,85$
LNKI	$42,05 \pm 1,2$	$20,2 \pm 0,1^*$	$30,5 \pm 1,12^{*\#}$	$24,52 \pm 2,21^{*\#^{\wedge}}$	$23,26 \pm 1,18^{*\#^{\wedge}\&}$	$22,82 \pm 1,2^*$

Т-ЛЦ/ В-ЛЦ	2,62±0,08	1,92±0,1	2,00±0,21	1,96±0,12	2,06±0,21	2,21±0,12
---------------	-----------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Примітки: 1) * – різниця вірогідна порівняно із контролем ($p < 0,05$); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГКА ($p < 0,05$); 3) ^ – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$); 4) & – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГГА ($p < 0,05$).

Значно відрізнялися від контролю індекси відношення загальної кількості лейкоцитів до кількості відповідної субпопуляції лімфоцитів, особливо у групах із деструктивними формами гострого апендициту. Так, значення індексу LTI найвищим було у групі з гангренозною формою апендициту (у 4,3 раза), при катаральній формі ГА індекс був у 1,5 раза вищим, при апендикулярному інфільтраті в 1,7 раза вищим ($p < 0,05$). У хворих на АТ цей показник відрізнявся від контрольного на 35% ($p < 0,05$).

Подібно і значення індексу LBI найвищим було при ГГА (у 2,4 раза більше за контроль, у 2 рази – за значення при ГФА). У групі хворих на ГФА значення індексу було у 1,2 раза вищим за контроль, при катаральній формі ГА та при АІ не відрізнялося від контролю. Індекс LNKI у всіх групах хворих на гострий апендицит був нижчим за показник контролю. У групі ГКА був нижчим у 2,1 раза, у групі ГФА – у 1,4 раза, у групі ГГА – у 1,7 раза, у групі АІ – у 1,8 раза, у групі АТ – у 1,8 раза порівняно з контрольним значенням ($p < 0,05$). Такі зміни свідчать про зростання ролі НК-клітин у імунній відповіді при запаленні ОЧП.

Отже, виявлено, що індекси, які розраховуються як відношення відносних величин вмісту лімфоцитів (PI, Т-ЛЦ/В-ЛЦ), практично не відрізнялися від контролю. У той час, як індекси (LNKI, LTI, LBI), які беруть до уваги абсолютну кількість тієї чи іншої популяції лімфоцитів, відрізнялися від контролю у 1,5-2 рази.

Експресія маркерів активації на лімфоцитах крові при гострих запальних захворюваннях ОЧП та АТ. Збалансованість імунної відповіді при запаленні залежить від основних фізіологічних процесів в імунній системі: проліферації та диференціації пула імунокомпетентних клітин. Тому одним із перспективних підходів до визначення функціонального стану імунної системи є аналіз активаційного профілю субпопуляцій лімфоцитів на підставі вивчення експресії активаційних маркерів (Казимирский А.Н. и др., 2006). Для аналізу було обрано активаційні антигени диференціовального характеру (CD25, CD95) та функціональний активаційний антиген CD23, було розраховано ряд індексів.

Порівняльний аналіз експресії активаційних маркерів на мембрані лімфоцитів крові виявив, що при неускладненій формі гострого запального процесу (гострий катаральний апендицит) переважала експресія маркера активації CD25 над експресією CD95 та CD23 (рис. 2). Одночасно при флегмонозній та гангренозній формі гострого апендициту було навпаки: збільшена кількість CD95⁺-лімфоцитів, а кількість CD25⁺-лімфоцитів значно менша. У хворих на АТ кількість CD25⁺ лімфоцитів була нижчою за контроль у 1,8 раза.

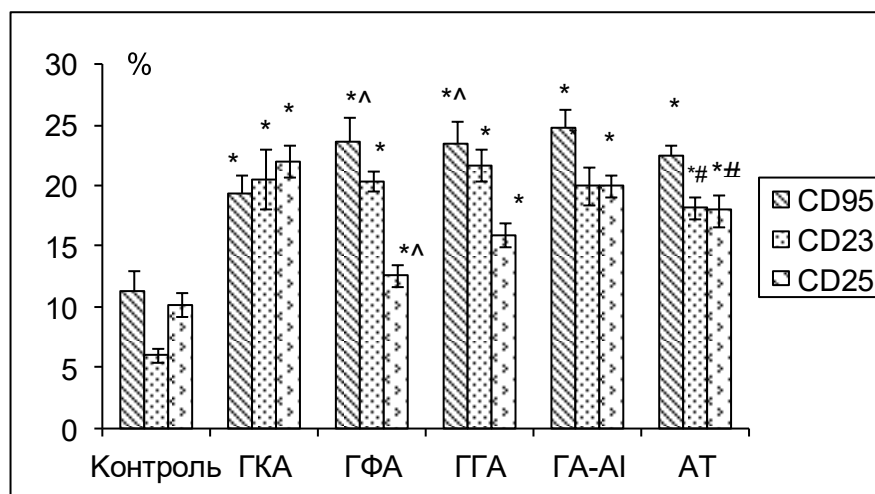


Рис. 2. Порівняння експресії активаційних антигенів на мембрані лімфоцитів периферичної крові при запаленні ОЧП.

Примітки: 1)* – різниця вірогідна по відношенню до значення контролю ($p < 0,05$); 2) ^ – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГКА ($p < 0,05$); 3) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГФА ($p < 0,05$).

Також встановлено підвищення кількості CD95⁺лімфоцитів - у групі ГКА у 2,2 раза, а у групі ГКА-ГСУ – у 4,1 раза більше контрольного значення ($11,3 \pm 1,2\%$; $p < 0,05$). Відносна кількість CD25⁺лімфоцитів у групі хворих на ГКА більша у 2,8 раза, а в групі хворих на ГКА з гнійно-септичними ускладненнями – у 3,6 раза порівняно з контролем ($10,2 \pm 0,95\%$; $p < 0,05$).

Експресія CD23-антигену у хворих усіх груп була значно вищою (більш ніж 20% CD23⁺ЛЦ), порівняно із контролем ($6,0 \pm 0,57\%$; $p < 0,05$), що вказує на наявність реакцій гіперчутливості негайного типу, а співвідношення CD19⁺/CD23⁺ було зниженим, і найнижче значення спостерігалось при АТ (у 4,3 раза нижче порівняно із контролем) (табл. 3). Підвищений вміст CD23⁺-лімфоцитів при всіх формах запалення свідчить про залучення В-клітиної ланки імунної системи у гострофазу відповідь незалежно від причини, яка його викликала. Ця встановлена особливість може свідчити, що антиген CD23 може бути показником інтенсивного запального процесу, і не лише atopічного. Однак відомо, що при запаленні завжди присутні процеси деструкції тканин, а тому можливе утворення аутоантигенів, здатних викликати аутоімунні реакції.

Таблиця 3 - Індeksi лімфоцитів периферичної крові хворих на запальні захворювання органів черевної порожнини, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених					
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГКА, n=21	Хворі на ГФА, n=40	Хворі на ГГА, n=16	Хворі на ГА-AI, n=15	Хворі на АТ, n=52
CD19 ⁺ / CD23 ⁺	3,59±0,22	1,30±0,05*	1,28±0,01*	1,24±0,03*	1,28±0,12*	0,82±0,08*
CD25 ⁺ / CD95 ⁺	1,48±0,02	1,14±0,12*	0,53±0,01*	0,65±0,02*	0,81±0,04*	1,25±0,12^

ЕІ	11,52±0,28	4,02±0,21*	3,21±0,25*	3,59±0,23*	3,21±0,19*	4,25±0,31* ^
ІІІ	7,90±0,55	3,54±0,21*	6,01±0,45* #	4,81±0,32* #^	3,91±0,21* ^	4,38±0,28* ^

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГКА ($p < 0,05$); 3) ^ – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГФА ($p < 0,05$).

Встановлено, що при гострих запальних процесах ОЧП, які перебігають без ускладнень, співвідношення CD25/CD95 було нижчим за контрольне значення на 8–25%. При ускладнених формах запалення (гнійно-септичних, деструктивних процесах) значення індексу було знижене на 55–65%. Найнижчим було значення при гострому флегмонозному (у 2,8 раза) та гангренозному (у 2,3 раза) апендициті, у хворих на ГА-АІ – було меншим у 1,7 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, що свідчить про переважання процесів активації апоптозу над проліферацією. При АТ співвідношення не відрізнялося вірогідно від контролю – було на 15% нижчим.

Індекси ЕІ та ІІІ також вказували на переважання процесів елімінації над проліферацією в усьому пулі лімфоцитів крові. Одночасно поєднання істотного підвищення експресії CD95⁺ у хворих на деструктивні форми гострого апендициту та у хворих на ускладнений гнійно-септичними процесами ГКХ з нижчою експресією CD23-антигену дозволяє зробити припущення, що при згаданих формах запалення ОЧП порушується індукція Fas-залежного апоптозу. Це може слугувати одним із патологіологічних механізмів у розвитку функціонального дисбалансу імунорегуляції при ускладнених та деструктивних формах запалення ОЧП.

Отже, на підставі результатів проведених досліджень фенотипового та активаційного профілю лімфоцитів периферичної крові при запаленні ОЧП, встановлено, що у хворих на гострі неспецифічні запальні захворювання ОЧП та АТ йде формування Т-клітинного імунодефіцитного стану з активацією гуморальної та кілерної ланок імунітету. При різних патоморфологічних формах гострого апендициту та при АТ спостерігали підвищення експресії CD23 на мембрані лімфоцитів периферичної крові, що є свідченням високої активності запального процесу та розвитку гіперчутливості І типу. У хворих на деструктивні форми гострого апендициту та на АТ переважають процеси активації апоптозу над проліферацією лімфоцитів, про що свідчить переважання експресії CD95 на експресією CD25. В практичному плані при дослідженні активаційних процесів в імунній системі найбільш ефективно використовувати поєднане визначення експресії диференціовальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та визначати їх співвідношення, а не лише порівнювати із показниками норми.

Вивчаючи наявність кореляційних зв'язків між показниками клітинного імунітету, ми виявили сильні кореляційні зв'язки між вмістом Т-лімфоцитів, і Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів ($r=0,86$, $p < 0,05$) та сильні кореляції між вмістом Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів ($r=0,89$, $p < 0,05$). Вміст активованих В-лімфоцитів сильно корелював із рівнем В-лімфоцитів в групі хворих на ГФА ($r=0,83$, $p < 0,05$), а при АТ – сильно корелював із кількістю НК-клітин

($r=0,71$, $p<0,05$). Факторний аналіз підтвердив високу прогностичну цінність вищеперелічених параметрів функціональної активності лімфоцитів, оскільки з великим факторним навантаженням (6,8) у факторі були об'єднані індекси LTI ($r=-0,73$), LBI ($r=-0,76$), LNKI ($r=-0,76$) та абсолютні значення усіх субпопуляцій лімфоцитів, CD95⁺, CD25⁺, та CD23⁺ включно, із $r > 0,7$, які можуть бути маркерами в оцінці форми запального процесу ОЧП.

Цитокінова регуляція в патогенезі запалення ОЧП. Цитокіни, як медіатори запалення, чутливо відображають характер запального процесу, який розвивається в кожному конкретному випадку (Чуклин С.Н., Переяслов А.А., 2005; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008; Никитин Е.В. и др., 2013). У фізіологічних умовах функціонування імунна система характеризується збалансованою продукцією регуляторних цитокінів Т-хелперами 1 і 2 типу. Порушення цитокінового балансу відіграє значну роль у хронізації та прогресуванні захворювань запальної етіології, у тому числі захворювань ОЧП (Romagnani S., 1997; Костерс А., 2010, Бойко В.В., 2012). Для дослідження цитокінового балансу при запаленні ОЧП було обрано цитокіни з вираженими прозапальними (IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-8), та протизапальними (TGF- β 1, IL-10, IL-4) властивостями. Одним із завдань було визначення ролі у патогенезі запалення ОЧП представників монокінів та лімфокінів, які є продуктами функціональної діяльності M1/M2 фенотипів макрофагів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та Th1/Th2 фенотипів Т-хелперів (IL-2, IL-4), Treg (TGF- β 1, IL-10), Th17 (IL-17) для встановлення поляризації імунної відповіді, а також дослідження вмісту розчинної форми рецептора TNF- α I типу (s-TNF-R1), як антагоніста TNF- α . Для оцінки регуляції функції нейтрофілів визначали вміст IL-8.

Особливості вмісту основних прозапальних цитокінів у крові хворих на гострі запальні захворювання ОЧП та АТ. Одним із ключових медіаторів запалення є TNF- α , який здійснює регуляторні ефекти через рецептори, що експресуються на мембранах клітин. Внаслідок шедінгу ці рецептори циркулюють у крові у вигляді розчинних форм і виконують протизапальну роль, зв'язуючи TNF- α . Результати досліджень представлені на рис. 3.

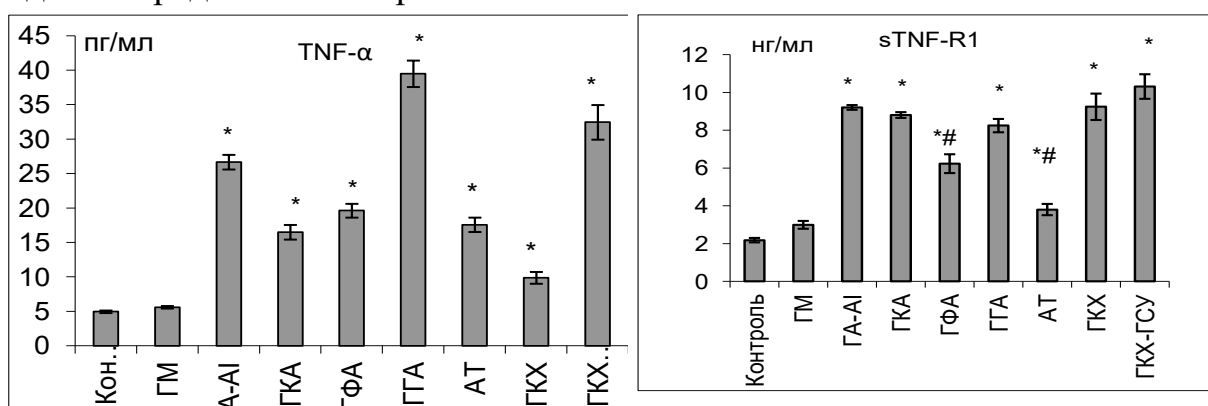


Рис. 3. Співставлення вмісту TNF- α та sTNF-R1 у сироватці крові при різних формах запалення органів черевної порожнини.

Примітки: 1)* – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p<0,05$); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГГА ($p<0,05$).

Найвищі значення вмісту TNF- α у сироватці крові були виявлені при гангренозній формі гострого апендициту ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл) і при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ ($32,45 \pm 2,52$ пг/мл), що вірогідно - відповідно у 7,05 рази і 5,79 рази більше – за значення при ГМ ($5,4 \pm 0,18$ пг/мл). У хворих на АТ вміст TNF- α ($17,57 \pm 1,05$ пг/мл) вірогідно відрізнявся від значення у групі з гангренозним апендицитом ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл) – у 2,2 рази ($p < 0,05$) – і не відрізнявся порівняно з показниками у групах з катаральною та флегмонозною формами ГА. Підвищення вмісту TNF- α є проявом запального процесу та активації макрофагальної системи. Встановлено, що вміст sTNF-R1 також залежить від патоморфологічної форми запалення і був найбільшим при ГКХ ($9,25 \pm 0,70$ нг/мл), ГКХ-ГСУ ($10,32 \pm 0,65$ нг/мл) та ГА-АІ ($9,21 \pm 0,12$ нг/мл) (контрольна група – $2,18 \pm 0,12$ нг/мл), що вказує на компенсаторне утворення розчинної форми рецептора при гострих запальних абдомінальних захворюваннях. При АТ вміст sTNF-R1 у крові становив $3,81 \pm 0,32$ нг/мл, був вірогідно у 2 рази нижчим порівняно із рівнем при ГГА, у 1,63 рази нижчим порівняно з показником у групі ГФА ($p < 0,05$) і не відрізнявся від показника при ГМ. Розчинні форми рецепторів TNF- α можуть відігравати роль антагоністів біологічної функції TNF- α , конкуруючи з відповідними рецепторами на поверхні клітин за зв'язування з лігандом (Криницька І. Я. та ін., 2012; Марущак М.І. та ін., 2014).

Таким чином, у результаті проведених досліджень ролі системи TNF- α – sTNF α -R1 у патогенезі запалення ОЧП встановлено, що при різних нозологічних формах вміст TNF- α у сироватці крові є підвищеним порівняно з показником контролю. Виявлена різниця вмісту в залежності від патоморфологічних форм запалення. Так, при гангренозній формі гострого апендициту та при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ, вміст TNF- α є більшим у 6,5-8,0 рази порівняно з контролем. При АТ та катаральних формах запалення вміст TNF- α більший за контроль у 2,5-3,0 рази. Одночасно відбувається збільшення вмісту розчинної форми рецептора sTNF α -R1 у крові при усіх досліджуваних патологіях і встановлено вірогідні відмінності в залежності від патоморфологічних форм запалення. Найнижчим є співвідношення sTNF α -R1/TNF- α при гангренозній формі запалення та при АТ, що може свідчити про активну участь системи фактора некрозу пухлин у патогенезі прогресування АТ та у розвитку некротичних змін при запаленні.

Ініціація запалення контролюється прозапальними цитокінами, до яких відносять інтерлейкіни IL-1 β та IL-6 (Лаповець Л.Є., 2014). Результати досліджень вмісту у крові цих цитокінів представлені на рис. 4.

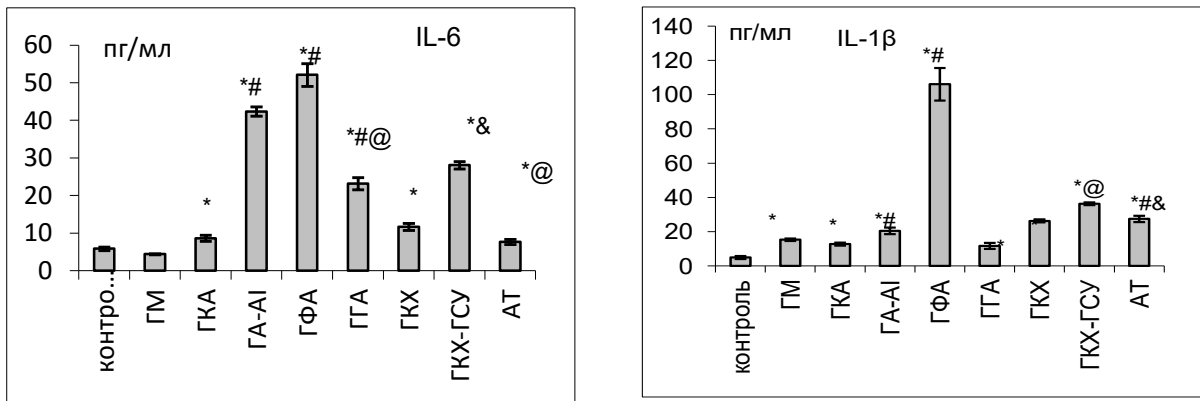


Рис. 4. Співставлення вмісту ІЛ-1β та ІЛ-6 у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: 1)* – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКА ($p < 0,05$); 3) & – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКХ ($p < 0,05$); 4) @ – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$).

Було встановлено, що вміст ІЛ-1β у крові був найвищим при флегмонозній формі гострого запалення ОЧП, у той час як при інших формах запалення, включаючи АТ, він є значно нижчим, порівняно із флегмонозним запаленням. У групі хворих на ГФА вміст ІЛ-1β був у 9 разів вищим, вміст ІЛ-6 – у 2,2 раза вищим порівняно з гангренозною формою. Вміст ІЛ-6 у хворих на ГФА в 10 разів ($p < 0,05$), а у хворих на АТ в 1,3 раза перевищував рівень у групі здорових осіб ($p < 0,05$) та був нижчим у 6,8 раза від показника при ГФА. Вміст ІЛ-1β або ІЛ-6 у крові часто корелюють з тяжкістю запального процесу (Кетлинский С.А., 2008). На відміну від ІЛ-1β, ІЛ-6 не призводить до синтезу важливих медіаторів запалення (Gimez M.I. et al., 2005), однак індукує синтез гострофазних білків, які мають протизапальні властивості. ІЛ-6 є важливим фактором для нормального розвитку і функціонування Т- і В- лімфоцитів (Чуклин С.Н. та ін., 2005; Kharbanda A.V. et al., 2011; Uhlig H.H., 2005).

Збільшення рівня ІЛ-6 у крові описано багатьма авторами у хворих на апендицит (Sack U. et al., 2006; Anielski R. et al., 2009), і результати наших досліджень підтверджують ці дані.

Порівняння співвідношення цих двох цитокінів при різних формах запалення ОЧП виявило, що найвищих значень індекс ІЛ-1 β /ІЛ-6 досягав при ГМ (3,53 \pm 0,23) та АТ (3,56 \pm 0,23), що було у 4 рази більше від показника у здорових людей (0,82 \pm 0,06) і свідчило про переважання вмісту ІЛ-1 β над ІЛ-6. При інших гострих абдомінальних захворюваннях (ГКХ, ГФА) співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-6 вказувало на збільшення частки ІЛ-6 при високих значеннях ІЛ-1 β , однак вміст у сироватці крові ІЛ-1 β був у 2 рази вищим за вміст ІЛ-6. При гнійно-септичних ускладненнях гострого запалення (ГА-АІ, ГГА, ГКХ-ГСУ) співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-6 було меншим за показник контролю, що вказувало на зростання значення ІЛ-6 у патогенезі ускладнених форм запалення.

Особливості вмісту основних протизапальних цитокінів у крові хворих на гострі запальні захворювання ОЧП та АТ. Наступним етапом було вивчення вмісту у крові за умов запалення ОЧП цитокінів з протизапальним потенціалом - ІЛ-10 та TGF- β_1 . ІЛ-10 може мати вагомі протизапальні властивості *in vivo*, оскільки має блокуючі ефекти на продукцію прозапальних цитокінів і вплив на фізіологію окремих типів клітин (Чуклин С.Н., Переяслов А.А., 2005; Нікітін Є.В. та ін., 2007). На рис. 5 представлено характер змін вмісту досліджуваних цитокінів при різних досліджуваних нозологічних одиницях.

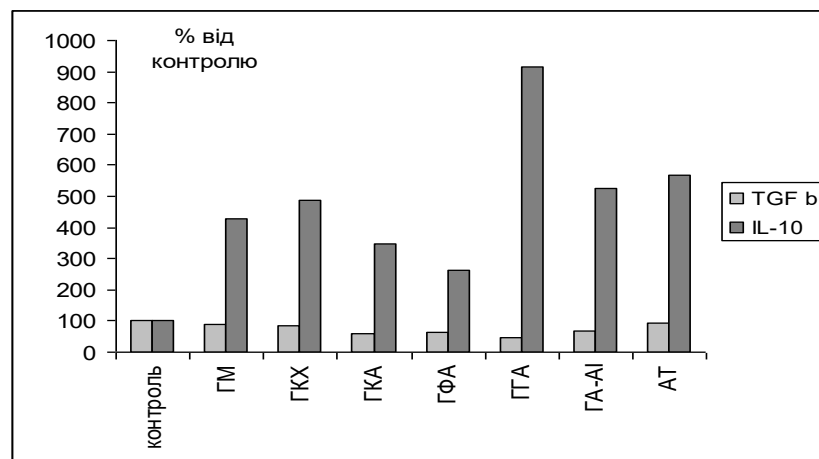


Рис. 5. Порівняння змін вмісту ІЛ-10 та TGF- β_1 у сироватці крові при різних формах запалення органів черевної порожнини.

Встановлено, що при усіх формах запалення апендиксу вміст у крові TGF- β_1 був нижчим порівняно із показником контрольної групи і найнижчим при гангренозній формі гострого апендициту (у 2 рази нижче значення у контрольній групі). При неускладнених формах гострого запалення ОЧП (ГМ та ГКХ) та при АТ вміст TGF- β_1 у крові не відрізнявся від контролю.

На тлі зниження вмісту TGF- β_1 спостерігали більш істотне підвищення вмісту ІЛ-10 у крові хворих з різними формами запалення ОЧП. При ГФА вміст ІЛ-10 становив 262% від контролю, що було найнижчим значенням серед досліджуваних нозологій і є свідченням зниження протизапального потенціалу крові при флегмонозній формі запалення ОЧП. Найвищим показник був при гангренозній формі запалення (вміст ІЛ-10 становив 915 % від показника контролю), що може свідчити про високий протизапальний потенціал. Одночасно вміст TGF- β_1 у крові становив лише 42% від контрольного значення. При АТ та апендикулярному

інфільтраті його вміст у 2 рази вищий порівняно із значенням при ГФА, що є свідченням хронізації запального процесу.

Відомо, що обидва цитокіни беруть участь у диференціації CD8⁺ та CD4⁺ Т-лімфоцитів. У ряді експериментальних досліджень було показано, що ІЛ-10 є потужним інгібітором синтезу прозапальних монокінів. Стимульовані ліпополісахаридом перитонеальні макрофаги синтезують ІЛ-10 одночасно із синтезом прозапальних монокінів (Чуклін С.Н., 2005). ІЛ-10 пригнічує експресію молекул МНС-II у активованих макрофагах, а тому є інгібітором антигенної презентації. TGF-β₁ та ІЛ-10 разом володіють протизапальною дією, зменшуючи ефекти ІЛ-1β, ІЛ-2, ІЛ-12, TNF-α та інших цитокінів запального каскаду. Підвищений вміст у крові ІЛ-10 може бути наслідком активації його синтезу як моноцитами-макрофагами, так і Т-лімфоцитами (Th₂ та T_{reg}). TGF-β₁ є супресором обох субпопуляцій Th, але активатором Treg (Duque G.A., 2015).

Особливості балансу Th1/Th2 на підставі дослідження вмісту маркерних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4 у крові хворих на гострі запальні захворювання ОЧП та АТ. Відомо, що активація Th1-лімфоцитів спряжена з продукцією таких ключових цитокінів, як IFNγ та ІЛ-2, і посилює Т-клітинний імунітет. Th2-лімфоцити синтезують ІЛ-4 та ІЛ-10, забезпечують диференціювання та проліферацію В-клітин, стимулюючи гуморальну ланку імунної відповіді (Franchimont D. et al., 2000; Core A. et al., 2011; Татарко С.В., 2014). З метою визначення поляризації імунної відповіді при різних формах запалення ОЧП було проведено визначення вмісту у крові ІЛ-2, як маркерного цитокіну субпопуляції Th₁, та ІЛ-4, який продукується Th₂-лімфоцитами. Результати вивчення вмісту досліджуваних цитокінів у крові хворих на запальні захворювання ОЧП представлені в табл. 4.

Таблиця 4 - Вміст інтерлейкіну 2 (ІЛ-2) та інтерлейкіну 4 (ІЛ-4) у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз, М±m

Групи обстежених	Цитокіни		
	ІЛ-2, пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-2 / ІЛ-4
Контрольна група, n=36	0,01±0,005	1,12±0,08	0,01±0,001
Хворі на гострий флегмонозний апендицит, n=21	0,32±0,01*	8,45±0,23*	0,04±0,002*
Хворі на гострий гангренозний апендицит, n=12	4,93±0,15*#	9,26±0,42*	0,52±0,02*#
Хворі на абдомінальний туберкульоз, n=32	1,16±0,1*#&	12,8±0,9*#&	0,10±0,02*#&

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА (p<0,05); 3) & – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГГА (p<0,05).

У результаті дослідження встановлено, що вміст у крові ІЛ-2 при ГФА був у 30 разів, при ГГА – у 493 рази, при АТ – у 116 разів вищим порівняно із

контрольною групою ($p < 0,05$). При гангренозній формі гострого апендициту вміст у крові ІЛ-2 був у 16 разів вищим порівняно із групою із флегмонозною формою. Значне підвищення у крові ІЛ-2 може свідчити про активацію цитотоксичної активності лімфоцитів за рахунок стимуляції цитокином Т-цитотоксичних та НК-клітин. Таку активацію спостерігали у всіх групах хворих, однак найвищою вона була у групі хворих на ГГА. Вміст ІЛ-4 при ГФА був у 7,5 разів, при ГГА – у 8,27 раза, а при АТ – у 11,42 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$). Розрахунок співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 при різних патоморфологічних формах гострого апендициту показав, що при флегмонозній формі запалення значення співвідношення було у 4 рази, а при гангренозній – у 57,7 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про значну активацію Т хелперів І типу при гангренозному запаленні порівняно із флегмонозним, переважання клітинної імунної відповіді, активацію цитотоксичних лімфоцитів та підвищення проліферативних процесів лімфоцитів.

У хворих на АТ співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 було у 11 разів вищим порівняно із контролем, однак нижчим порівняно із показником при гангренозному запаленні, що свідчило про переважання синтезу ІЛ-4 на тлі підвищення продукції ІЛ-2. ІЛ-4 є ключовим інтерлейкіном Т хелперів ІІ типу, який є фактором активації В-лімфоцитів, а тому вважається протизапальним цитокином. ІЛ-4 регулює експресію CD23, низькоафінного рецептора до ІgE, і розглядається як ключовий цитокин при алергопатології. Отримані результати свідчать про те, що при хронічному специфічному запаленні на тлі активації синтезу ІЛ-2 (значно вищий рівень у крові порівняно із практично здоровими особами) синтез ІЛ-4 переважає. Із обчисленого співвідношення видно, що активовані також цитотоксичні функції Т лімфоцитів та макрофагів через ІЛ-2, що має важливе значення для ефективної імунної відповіді на туберкульозну інфекцію. Обчислення співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4, може бути використане для оцінки зміщення рівноваги у системі Т хелперів 1 та 2 типу.

Особливості вмісту цитокінів-регуляторів функцій нейтрофілів ІЛ-8 та ІЛ-17 у крові хворих на гострі захворювання ОЧП та АТ. Ініціація запалення і його розвиток контролюються також прозапальними інтерлейкінами 8 та 17 (ІЛ-8, ІЛ-17) (Останин А.А. и др., 2002). ІЛ-8 – один із основних прозапальних хемокінів, який синтезується макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами, є селективним хемокіном для нейтрофілів, і його основна роль – регуляція залучення нейтрофілів у зону запалення (Демьянов А.В., 2010). Основною імунобіологічною функцією ІЛ-17 є активація нейтрофілів (активація кисне залежних окисно-відновних процесів) і макрофагів у зоні запалення та посилення активності більшості прозапальних цитокінів та ІЛ-8, зокрема (Witowski J. et al., 2012). Синтезуючись Т-лімфоцитами, ІЛ-17 бере участь у мобілізації нейтрофілів, і таким чином здійснюється взаємозв'язок між вродженим і набутим імунітетом (van den Berg A. et al., 2005). На рис. 6 представлено графічно порівняння зміни вмісту ІЛ-8 та ІЛ-17 при різних формах запалення ОЧП. При гострих запальних захворюваннях ОЧП значно зростає у крові вміст ІЛ-8, що є свідченням інтенсивного запалення і перехід його на системний рівень. У результаті досліджень було встановлено що концентрація ІЛ-8 була вірогідно вищою в обох групах гострого деструктивного апендициту. Так, при ГФА вміст ІЛ-8 в сироватці крові був вірогідно ($p < 0,001$)

вище у 29 разів, при ГГА – у 24,9 раза за контроль ($2,0 \pm 0,20$ пг/мл), у той час, як при катаральній формі ГА та при АТ його вміст був більшим у 12,6 раза.

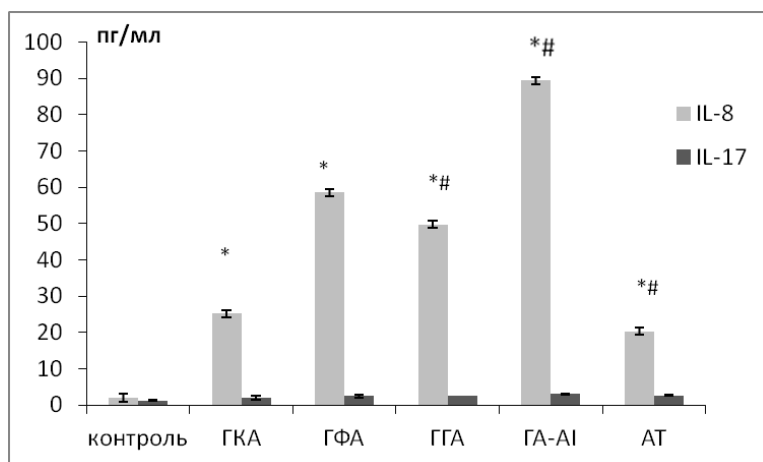


Рис. 6. Вміст ІЛ-8 та ІЛ-17 у сироватці крові за умов запалення органів черевної порожнини.

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$).

Найвищих значень (у 44,7 раза вищим від контролю) вмісту ІЛ-8 у крові встановлено при ГА-АІ, що є закономірною реакцією імунної системи при формуванні інфільтрату, оскільки цей цитокін є хемоатрактантом для нейтрофілів.

Вміст у крові ІЛ-17 в групі хворих на ГКА був вірогідно у 1,66 раза, у групі ГФА - у 2,2 раза, в групі із гангренозним процесом – у 2,16 раза вищим за контроль ($1,2 \pm 0,15$ пг/мл, $p < 0,05$). Також виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-17 та ІЛ-8 ($r = 0,39$). При АТ вміст ІЛ-8 був у 10 разів вищим, вміст ІЛ-17 – у 2,2 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про посилену регуляцію хемотаксису та активації нейтрофілів при усіх формах запалення ОЧП.

Взаємозв'язки між цитокинами в патогенезі запалення ОЧП. Для встановлення вектора зміщення цитокінового балансу при різних формах запалення ОЧП визначали індекси співвідношення цитокінів, які характеризують процеси запалення, деструкції, протизапальний потенціал крові.

Основними прозапальними цитокинами вважають ІЛ-1 β , TNF- α , а цитокинами з вираженою протизапальною дією є ІЛ-10 та TGF β_1 . Прозапальні цитокини (ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α) продукуються у відповідь на дію антигену та пошкодження тканин, стимулюючи розвиток місцевої запальної реакції. За даними деяких науковців, значна активація продукування мононуклеарами TNF- α може свідчити про розвиток деструктивного процесу (Кетлинский С.А., 2002; Stenger А., 2005). Тому доцільним є обчислення співвідношення ІЛ-1 β /TNF- α , яке дає можливість оцінити вираженість запальних та деструктивних процесів (Залецький М.П., 2013). На рис. 7 представлено порівняння значення індексу деструктивності при запаленні ОЧП.

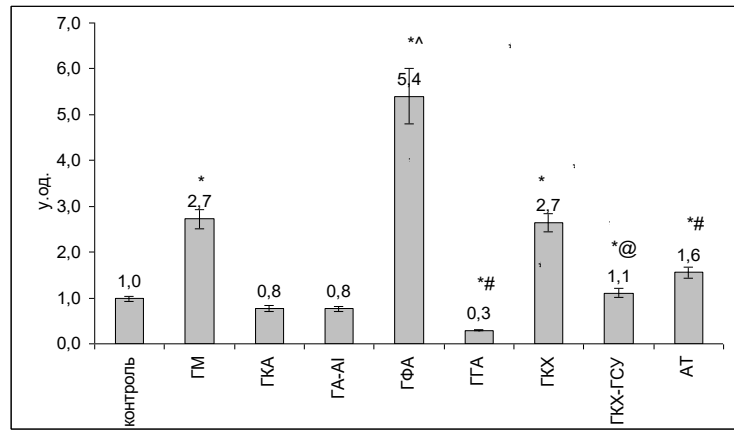


Рис. 7. Порівняння співвідношення IL-1β/TNF-α (індекс деструктивності) у сироватці крові при різних формах запалення органів черевної порожнини.

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) ^ – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКА ($p < 0,05$); 3) # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$); 4) @ - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКХ ($p < 0,05$).

Встановлено, що при ГМ та ГКХ це співвідношення становило $2,7 \pm 0,18$ та $2,7 \pm 0,2$ відповідно, що було у 2,8 раза більше за контроль ($0,98 \pm 0,08$) ($p < 0,05$) та свідчить про переважання запального компонента над деструктивним. При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ це співвідношення було меншим ($1,1 \pm 0,12$) і свідчило про те, що на тлі зростання рівня прозапальних цитокінів їх співвідношення було 1 до 1 і не відрізнялося від такого у практично здорових людей.

При гангренозній формі індекс деструктивності становив $0,3 \pm 0,01$ і був у 2,3 раза меншим за контроль у 18 разів меншим за значення при ГФА ($5,4 \pm 0,32$) ($p < 0,05$), що свідчить про переважання деструктивної компоненти над запальною при гангренозній формі ГА. При апендикулярному інфільтраті та катаральній формі гострого апендициту індекс також мав тенденцію до зниження і був нижче за контроль на 18% ($0,8 \pm 0,06$), а отже, не можна стверджувати про переважання деструктивного компонента. При цих формах запалення відбувається ексудація та нейтрофільна інфільтрація зони запалення, тому в однаковій мірі були підвищеними рівні IL-1β та TNF-α (у 4-5 разів) на підставі чого можна припустити, що TNF-α у цьому випадку виконує регуляторну роль. Його надпродукція при ГГА і дещо нижчий вміст IL-1β, порівняно з ГФА, пов'язані із деструктивними змінами апендиксу. Таким чином, встановлено, що при флегмонозній формі ГА співвідношення IL-1β/TNF-α було найбільшим, а при інших нозологічних одиницях (ГМ, ГКХ) було вищим більш ніж у 3 рази, що свідчило про переважання запальної компоненти над деструктивною.

У результаті досліджень виявлено відмінності вмісту TNF-α та TGFβ₁ при різних патоморфологічних формах запалення ОЧП, представлені у попередьому підрозділі. У результаті обчислення співвідношення TGFβ₁/TNF-α (рис. 8) встановлено, що при апендикулярному інфільтраті на тлі значного зростання вмісту TNF-α вміст TGFβ₁ знижується на 33%, однак співвідношення TGFβ₁/TNF-α склало 480 ± 12 , що свідчить про переважання протизапальної компоненти порівняно із ГГА.

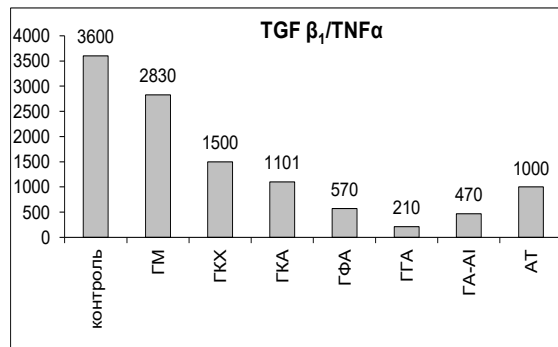


Рис. 8. Співвідношення вмісту TGF β_1 /TNF- α у крові при запаленні органів черевної порожнини.

На тлі неускладненого гострого запального процесу (ГМ та ГКХ) спостерігали переважання рівня TGF β_1 над вмістом TNF- α , про що свідчили відповідні обчислені коефіцієнти, які були більше 1000. При АТ це співвідношення дорівнювало 1000, що свідчить про переважання TGF β_1 і хронічний характер запалення. Обчислення показали переважання вмісту TNF- α над рівнем TGF β_1 і зміщення балансу цитокінів у бік запалення, деструкції, при деструктивних формах гострого запалення органів черевної порожнини (при ГФА, ГГА та АІ).

Оскільки TGF β_1 та TNF- α синтезуються в основному макрофагами, то відповідно до дихотомії імунної відповіді, можна говорити про переважання M1 фенотипу макрофагів над M2 фенотипом при гангренозному та флегмонозному запаленні і про перехід запалення на системний рівень. І навпаки, встановлено компенсаторну активацію регуляторних механізмів імунної системи, спрямовану на гальмування запального процесу, переключення функцій макрофагів із переважанням протизапальних цитокінів при локальному запаленні (ГМ, ГА-АІ).

Співвідношення IL-1 β /IL-10 (індекс маніфестації запалення) у здорових осіб становило 3,11 \pm 0,12, у хворих на ГФА – 24,09 \pm 1,11, у групі ГГА – 0,77 \pm 0,09. Такі показники свідчать про зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних медіаторів у групі ГФА та в бік протизапальних медіаторів у групі з ГГА. При ГГА запальний процес набуває хронічного характеру зі значною імуносупресією: протизапальні медіатори значно переважають над прозапальними порівняно з показником у здорових. У хворих на АТ співвідношення становило 3,1 \pm 0,21 і не відрізнялося від контролю. Незважаючи на підвищені значення IL-1 β та IL-10 порівняно з контролем, співвідношення їх було на рівні норми.

Співвідношення IL-2/IL-10 (відображає активність Th1 та Treg) у хворих на ГМ було вірогідно – у 20 разів більше (0,162 \pm 0,08), у хворих на ГФА не відрізнялося (0,07 \pm 0,01), при ГГА було у 43 рази більшим (0,35 \pm 0,02), а у хворих на АТ – у 16 разів більшим (0,13 \pm 0,01) за співвідношення у практично здорових осіб (0,008 \pm 0,0002). У групі хворих на ГМ, ГГА та АТ спостерігали значну функціональну активацію субпопуляції Th1 порівняно з Treg, тобто переважання прозапальних цитокінів і менш виражену активацію протизапальних, а при ГФА більша частка належить IL-10.

З допомогою факторного аналізу було встановлено, що при порівнянні флегмонозного, гангренозного та туберкульозного запалення у «факторі» із навантаженням 3,99 було об'єднано IL-2 ($r=0,88$) та його співвідношення - IL-2/IL-4 ($r=0,72$), IL-2/IL-10 ($r=0,72$), а також співвідношення TNF- α до розчинної форми його рецептора - TNF/sTNF-R1 ($r=0,83$), і це підтверджує припущення, що IL-2 та TNF- α , як основні прозапальні цитокіни, є факторами, які визначають вектор запалення. Ці показники, а також їх співвідношення із протизапальними чинниками можуть бути маркерами форми запального процесу.

Таким чином, на підставі вивчення цитокінового профілю сироватки крові хворих на гострі абдомінальні захворювання та АТ, було встановлено, що при гострих неспецифічних абдомінальних запальних захворюваннях переважає активація Th1 над активацією Th2, Th17 та Treg, що підтверджується значно більшим зростанням вмісту IL-2 над збільшенням вмісту IL-10 та IL-4. При АТ спостерігали істотне підвищення вмісту IL-2 з одночасним підвищенням рівнів IL-10 та TGF β_1 , що є підставою для диференційної діагностики даних захворювань.

Роль гуморальних факторів імунітету та прокальцитоніну у патогенезі запалення ОЧП. Стан плазмової гуморальної неспецифічної резистентності організму характеризує вміст СРП, α_2 -МГ, α_1 -АТ, ФГ у крові. У наукових публікаціях, в основному, обговорюють зміни вмісту гострофазних білків у крові при легеневого туберкульозі, інформації про їх зміни при АТ обмаль. Тому одним із завдань було вивчення особливостей вмісту СРП, α_2 -МГ, α_1 -АТ та ФГ при АТ та гострих запальних захворюваннях ОЧП. Результати досліджень представлені у таблиці 5.

Встановлено, що у хворих на АТ вміст СРП у крові був у 1,8 раза більше порівняно з контролем; концентрація α_2 -МГ була у 1,5 раза меншою, ФГ - на 28% вищою, α_1 -АТ - на 28% більшою за контроль ($p<0,05$). При ГФА вміст СРП був у 11 разів більше контролю та у 6,5 раза за показник при АТ ($p<0,05$). Концентрація α_2 -МГ була вірогідно нижчою, а α_1 -АТ - вищою за контроль та не відрізнялася від показника при АТ. Вміст сироваткового фібриногену був на 36% більше контролю та на 18% - ніж при АТ.

Коефіцієнт співвідношення α_2 -МГ/ α_1 -АТ у групі хворих на ГКХ був нижчим у 2 рази, у хворих на ГФА – у 5,2 раза, у групі ГГА – у 8,1 раза, у групі АТ – у 4,6 раза порівняно з контролем ($p<0,05$), що свідчить про значне переважання концентрації α_1 -АТ над α_2 -МГ в крові і залежність коефіцієнту від форми запального процесу.

Обчислення індексу інгібування (α_1 -АТ+ α_2 -МГ) дало можливість оцінити збалансованість у системі інгібіторів протеїназ і показало, що на тлі збільшення вмісту α_1 -АТ та зниження α_2 -МГ не виявлено вірогідної різниці індексу інгібування з контролем. Результати свідчать, що в системі інгібіторів протеїназ крові існує компенсаторне напруження і достатній рівень нейтралізації протеїназ, навіть в умовах деструктивних форм запалення.

Таблиця 5 - Вміст у крові інгібіторів протеїназ, С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену (ФГ) при гострих захворюваннях ОЧП та абдомінальному туберкульозі (АТ), $M \pm m$

Показник	Групи обстежених				
	Контроль, n=28	Хворі на ГКХ, n=20	Хворі на ГФА, n=18	Хворі на ГГА, n=15	Хворі на АТ, n=18
α_1 -АТ, г/л	1,18±0,10	1,66±0,06*	2,45±0,18*#	3,1±0,18	2,45±0,02 *
α_2 -МГ, г/л	2,98±0,13	2,01±0,07*	1,15±0,10*#	1,02±0,10*	1,25±0,11*#
α_2 -МГ / α_1 -АТ	2,51±0,11	1,20±0,10*	0,48±0,02*#	0,31±0,01*^	0,54±0,03*#
α_1 -АТ+ α_2 -МГ	4,20±0,21	3,65±0,11	3,60±0,15	4,16±0,28	3,68±0,21
СРП, мг/л	2,17±0,12	7,35±0,51*	27,25±0,02*	48,0±0,67*^	4,34±0,04*# ^
ФГ, г/л	3,22±0,12	6,2±0,31*	5,0±0,31*	9,0±0,67*^	4,12±0,20*#^
ІАЗ, ум. од.	0,09±0,01	0,16±0,02	0,38±0,12*	0,61±0,22*^	0,12±0,01*^

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКХ (p<0,05); 3) ^ - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА (p<0,05).

Підвищення рівня α_1 -АТ зумовлене активацією локальних протеолітичних процесів в зоні запалення, а ступінь підвищення – характером перебігу захворювання (Дівоча В.М. та ін., 2013). Виконані нами дослідження показали, що при деструктивній формі гострого апендициту рівень α_1 -АТ був значно вищим порівняно із показником при неускладненому перебігу ГКХ. Констатовано зниження вмісту α_2 -МГ у крові при вираженому запальному процесі, що може бути зумовлене інгібуванням гену ІЛ-6, який є стимулятором комплексу генів макроглобулінів, іншими прозапальними цитокінами, вміст яких у крові значно підвищується при запаленні (Зорин Н. и др., 2006, 2017). Блокування генів макроглобулінів необхідне для переважання процесів згортання крові над фібринолізом, що підтверджується результатами наших досліджень (Дівоча В. та ін., 2013; Ермола Ю.В. и др., 2012). Збільшення концентрації у крові ФГ є адаптаційною реакцією на інфекцію і часто має транзиторний характер, однак, з іншого боку, порушує реологію крові і може бути маркером розвитку гіперкоагуляції та ДВЗ-синдрому. Отримані результати дослідження свідчать, що при деструктивних формах ГА значно виражені зміни вмісту СРП та ФГ порівняно із АТ, що може бути використано у диференційній діагностиці. Розрахований індекс активності запалення ІАЗ на підставі досліджуваних показників вмісту гострофазних реактантів був істотно нижчим у хворих на деструктивні форми запалення – у 4,2 раза при ГФА і у 6,7 раза при ГГА порівняно із контролем (p<0,05), що свідчить про розвиток системної запальної відповіді.

В останні роки багато дослідників вказують на високу діагностичну значимість прокальцитоніну (ПКТ) в крові, як одного з новітніх прогностичних біомаркерів сепсису при бактеріальній інфекції (Shiferaw B. et al., 2016, Muñoz J.L.,

2017). Результати представлені на рис. 9.

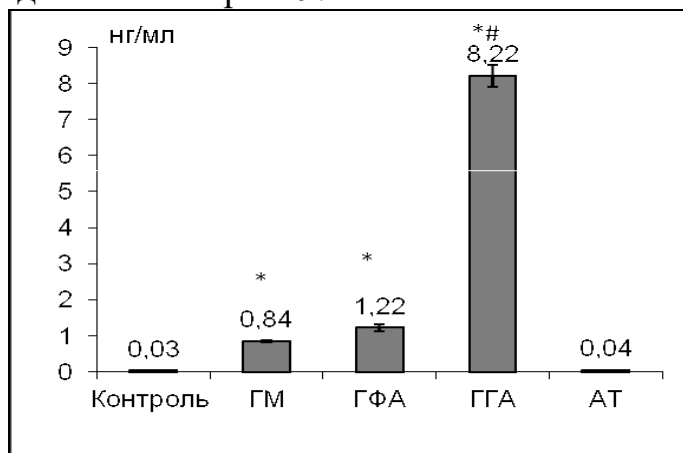


Рис. 9. Концентрація прокальцитоніну в сироватці крові хворих на гострі та хронічні захворювання ОЧП ($M \pm m$).

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$).

Встановлено, що найвищим вміст ПКТ був у обстежених з гангренозною формою ГА – вище контролю у 274 рази ($p < 0,001$), у хворих на ГФА – у 40 разів, а у групі хворих на ГМ – у 28 разів вище за контроль, однак нижче 1 нг/мл, що є характерним для місцевого запального процесу, локальної бактеріальної інфекції без генералізації. (Muñoz J.L. et al., 2017). Помірне підвищення вмісту ПКТ у крові узгоджується із збільшенням концентрації прозапальних цитокінів, оскільки вони є індукторами його синтезу (Fiotti N. et al., 2014).

Виявлено також дисімуноглобулінемію, яка вказує на активацію гуморальної імунної відповіді, посилення гуморального захисту на слизових оболонках у хворих на ГГА (підвищений рівень IgA у 1,5 раза, рівень IgG - на 28% порівняно із контролем), та на загострення хронічного запалення у хворих на АТ (підвищений рівень IgA у 1,6 раза, IgG - на 34% порівняно із контролем). Відомо, що підвищення вмісту імуноглобулінів, свідчить про наявність запального процесу. Первинній імунній відповіді відповідає підвищення рівня IgM. Для вторинної імунної відповіді характерні більш високі показники IgG. Підвищення рівня IgA в сироватці крові найчастіше виникає при запаленні із залученням слизових оболонок (Лаповець Л.Є., 2014).

Функціональна активність нейтрофілів при гострих запальних процесах органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі. Аналіз функціонального стану нейтрофільних гранулоцитів у хворих на гострі запальні захворювання ОЧП та АТ встановив відхилення від норми низки функціональних показників цих клітин. ФІ нейтрофілів у хворих на ГКХ був вірогідно ($p < 0,05$) нижчий, ніж у здорових осіб, - у 1,4 раза, ФЧ також було зниженим - у 2,3 раза ($p < 0,05$). У хворих на деструктивні форми ГА ФІ був нижчим більше ніж у 1,5 раза, а ФЧ – у 1,8 раза ($p < 0,05$). У хворих на АТ ці показники були нижчими порівняно із контролем, однак вищими порівняно із показниками при гострому запаленні (ФЧ – на 28%, ФІ – на 49% порівняно із показниками при ГФА ($p < 0,05$)).

На тлі зниження фагоцитарної активності нейтрофілів встановлено активацію внутрішньоклітинних мікробіцидних систем нейтрофілів: значне і вірогідне ($p < 0,05$) підвищення активності нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті по відношенню до показників контролю як при гострому, так і при хронічному запаленні. Сумарний цитохімічний коефіцієнт НСТ-тесту в групі хворих на гостре запалення був вірогідно вищим, ніж у контролі - у більш ніж у 1,5 рази ($p < 0,05$). Встановлено також значно вищу відносну кількість КЛБ-вмісних нейтрофілів та підвищений показник ЦХК у хворих у порівнянні з аналогічними показниками у донорів. З літератури відомо, що зниження фагоцитарної активності нейтрофілів одночасно з посиленням їх киснезалежного метаболізму є ознакою прозапальної (класичної, фенотип N1) активації. (Beurau M. et al., 2012; Довгий Р.С. та ін., 2015).

Роль ендогенної інтоксикації в патогенезі запалення ОЧП. Одним із загальних проявів запалення є ЕІ (Клименко Н.А., Шевченко А.Н., 2010; Разнатовская Е.Н., 2012; Бойко В.В., 2014), а процеси природної детоксикації, за участю печінки, відіграють ключову роль в патогенезі цього процесу (Клименко Н.А., 2010). Серед факторів, які викликають ЕІ, виділяють мікробіологічний, біохімічний та імунологічний компоненти (Разнатовская Е.Н., 2012). У таблиці 6 представлені результати досліджень вмісту МСМ та ЦХК, які є маркерами ЕІ метаболічного та імунного характеру.

Таблиця 6 - Вміст молекул середньої маси (МСМ) та циркулюючих імунних комплексів (ЦХК) у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Групи	Показники					
	МСМ _{λ280} од. опт. щ.	МСМ _{λ254} од. опт. щ.	МСМ од. опт. щ.	КР, у.од.	ЦХК, ум. од.	ІМІ, у.од.
Контрольна група, n=36	0,25±0,02	0,19±0,01	0,44±0,02	1,25±0,01	85,28±3,66	0,52±0,03
Хворі на ГКА, n=23	0,31±0,01*	0,24±0,02*	0,55±0,03*	1,32±0,05	83,5±4,56	0,65±0,02
Хворі на ГФА, n=40	0,52±0,03* ^	0,48±0,02* ^	1,0±0,05* [^]	1,05±0,11 * [^]	89,9±4,64	1,1±0,08* ^
Хворі на ГГА, n=16	0,98±0,02* ^#	1,36±0,02* ^#	2,34±0,10* ^#	0,75±0,05* ^#	93,29±6,56	2,5±0,10* ^#
Хворі на ГА-АІ, n=15	0,45±0,03* ^#	0,32±0,01* ^#	0,77±0,05* ^#	1,41±0,13 [^] #	120,81±9,3 *	0,6±0,03 [#]
Хворі на АТ, n=54	0,31±0,03* #	0,22±0,01* #	0,53±0,03* [†]	1,45±0,08 [#]	94,19±8,52	0,56±0,02 [†]

Примітки: 1)* - вірогідність відмінності у порівнянні з контрольною групою; 2) ^ - вірогідність відмінності у порівнянні з групою ГКА; 3) # - вірогідність відмінності у порівнянні з групою ГФА.

Рівень МСМ у крові хворих на ГКА був вірогідно ($p < 0,05$) вищим за контроль - на 25%, вміст МСМ $_{\lambda 280}$ - на 24%, вміст МСМ $_{\lambda 250}$ - на 26%, а індекс КР - не відрізнявся від контролю, що свідчило про збереження співвідношення між МСМ, які містять ароматичні амінокислоти, та МСМ, які їх не містять. При ГФА сумарний вміст МСМ був у 2,2 раза вищим за контроль і у 1,8 раза - ніж у групі хворих на ГКА ($p < 0,05$). При цьому вміст фракції МСМ $_{\lambda 280}$ був у 2 рази, а фракції МСМ $_{\lambda 254}$ - у 2,5 рази вищим порівняно із контролем.

У хворих на ГГА вміст МСМ був найвищим серед усіх груп і у 5,3 раза перевищував контроль ($p < 0,05$). При деструктивних формах ГА перерозподіл між фракціями МСМ відрізняється від такого при ГКА, про що свідчить зниження значення КР, яке у групі ГФА було на 16% нижчим порівняно з контролем та на 20% - з показником групи ГКА ($p < 0,05$). При гангренозній формі ГА значення показника КР було на 40% нижчим порівняно із контролем, на 28,5% нижчим порівняно із групою хворих на флегмонозну форму ГА та на 43% порівняно з показником у групі ГКА ($p < 0,05$). Зниження показника КР свідчить про переважання фракції МСМ $_{\lambda 254}$ над фракцією МСМ $_{\lambda 280}$. Відомо, що фракція МСМ $_{\lambda 254}$ складається із продуктів неповного розпаду білків та АТФ і володіє вираженою токсичністю (Nadtochiy S.M., 2008; Нікольська В.О. та ін., 2013).

У хворих на ГА, у яких діагностовано апендикулярний інфільтрат, встановлено збільшення рівня МСМ у 1,75 раза порівняно із контролем, відповідно він був нижчим у 3 рази порівняно із групою ГГА, у 1,3 раза порівняно із ГФА, однак на 40% був вищим від значення у групі ГКА ($p < 0,05$). КР відрізнявся від значення контролю лише на 12,6%, тобто співвідношення МСМ з ароматичними та неароматичними амінокислотами було наближене до контролю. Відповідно значення показників вмісту МСМ у крові хворих цієї групи значно відрізнялися від показників при деструктивних формах ГА. При АТ сумарний вміст МСМ був на 20% вищим за контроль і не відрізнявся від показника при ГКА, у той час як порівняно з ГФА був нижчим у 1,9 раза. КР мав тенденцію до зростання порівняно із контролем і був вірогідно на 45% вищим порівняно із групою ГФА, що свідчить про меншу частку токсичних продуктів серед МСМ порівняно із флегмонозним апендицитом.

Імунним маркером ЕІ може бути вміст ЦІК у крові. Утворення ЦІК є проявом імунної відповіді на антигенне навантаження, однак тривала персистенція ЦІК, зокрема середньомолекулярних, у крові може стати патогенетичним фактором розвитку імунокомплексних ускладнень захворювання (Матолич У.Д., 2013; Behnen M. et al., 2014). У результаті досліджень встановлено, що у хворих на різні форми ГА та АТ вміст у крові ЦІК не відрізнявся від контролю. Лише у групі хворих на ГА-АІ рівень ЦІК був на 42% вищим за контроль. На тлі клінічно вираженого запалення нормальний рівень ЦІК може бути свідченням як адекватної їх елімінації фагоцитами, так і можливої фіксації у тканинах (Лаповець Л.Є., 2014). Розрахунок індексу ІМІ показав, що тільки при деструктивних формах ГА цей показник відрізнявся від значення контролю. У групі хворих на ГФА індекс ІМІ був у 2 рази, а у групі хворих на ГГА - у 4 рази більшим за контроль ($p < 0,05$). Результат вказує на те, що на розвиток ЕІ при цих видах патології в більшій мірі впливають деструкція тканин та вміст МСМ, які відображають цей процес.

Одним із найбільш токсичних ендогенних метаболітів є білірубін. Встановлено, що у хворих на ГКХ вміст ЗБ у крові вірогідно підвищений - у 3,0 рази, а групі хворих на ГКХ-ГСУ – у 15 разів порівняно з показниками контролю ($p < 0,05$). Визначення фракційного складу білірубину в крові показало, що концентрації обох фракцій білірубину є підвищеними, з переважанням прямої фракції. Високий сироватковий рівень ЗБ в крові при цій патології обумовлений обтурацією жовчновивідних шляхів, яка викликає блок відтоку жовчі в кишечник, жовчну гіпертензію та холемію, стає причиною розвитку неспецифічного синдрому ЕІ, який здатен до прогресування (Young Choi, 2010; Білоокий В.В., 2011). У хворих на ГФА вміст ЗБ був на 54%, а при ГГА – у 2 рази вищим за контроль ($p < 0,001$), за рахунок фракції прямого білірубину, яка при ГФА була у 2,3 рази, а при ГГА - у 5,4 рази більше контролю ($p < 0,001$). При ГГА підвищення рівня ЗБ у крові пов'язане, в основному, із підвищенням непрямой фракції білірубину. У хворих на АТ та ГМ не виявлено відмінності вмісту ЗБ та його фракцій порівняно із контролем. У наукових публікаціях вказують на підвищення вмісту ЗБ за рахунок непрямой при ускладнених формах абдомінального туберкульозу (Косульников С.О., 2012). Таким чином, гіпербілірубінемія супроводжує лише деструктивні форми запального процесу. Основним білковим фактором плазмової детоксикації є альбумін. Зниження його вмісту у крові було при ГКХ-ГСУ (вміст загального білка був на 23%, а альбуміну на 18,8% меншим за контроль) та при ГГА (вміст білка був на 13% нижчим, альбуміну – на 14% порівняно із контролем).

Таким чином, в результаті досліджень стану ЕІ у хворих на різні форми запалення ОЧП, встановлено підвищення вмісту у крові МСМ, білірубину та ЦК, яке не залежить від етіологічних чинників, а залежить від тяжкості патологічного процесу. Найбільш виражене підвищення рівня основних біохімічних та імунних маркерів.

Функціональний стан NO-синтази та вміст метаболітів NO при запаленні ОЧП. NO регулює різноманітні метаболічні реакції, які забезпечують функціональну активність клітин організму. Його рівень залежить від функціонального стану імунної системи, зокрема від продукції прозапальних цитокінів, які є стимуляторами активності NO-синтази та імунної відповіді. Фізіологічний вплив оксиду азоту має дозозалежний характер (Сомова Л.М., Плехова Н.Г., 2006; Patel S., 2008; Сагач В.Ф., Коцюруба А.В. та ін., 2008; Сибірна Н.О. та ін., 2010; Склярів О.Я., 2014; Богдановська Н.В., 2011; Kingery J.R. et al., 2017). У результаті досліджень встановлено, що у хворих на ГФА активність сумарної NOS становила $8,8 \pm 0,12$ нмоль NADPH/хв/мг білка і перевищувала показник групи здорових осіб ($6,67 \pm 0,23$ нмоль NADPH /хв/мг білка) на 32 %; у хворих на ГГА становила $10,2 \pm 0,98$ нмоль NADPH/хв/мг білка, що на 53% вище, у хворих на АТ – $8,4 \pm 0,56$ нмоль NADPH/хв/мг білка, що на 26% вище ніж у контролі ($p < 0,05$). Активність іNOS у хворих на ГФА становила $4,68 \pm 0,05$ нмоль NADPH/хв/мг білка і була удвічі більшою, у хворих на ГГА - у 3,9 рази ($8,40 \pm 0,23$ нмоль NADPH/хв/мг білка), а у хворих на АТ - у 2,3 рази ($4,8 \pm 0,35$ нмоль NADPH/хв/мг білка) більше за контроль ($2,11 \pm 0,04$ нмоль NADPH /хв/мг білка) ($p < 0,05$). Вміст стабільних метаболітів NO у крові хворих на ГФА був у 1,8 рази, при ГГА – у 2,3 рази, при АТ – у 1,9 рази більшим за контроль (відповідно $6,84 \pm 0,20$

ммоль/л; $8,9 \pm 0,56$ ммоль/л; $7,24 \pm 0,32$ ммоль/л; в контролі - $3,80 \pm 0,15$ ммоль/л). Встановлено, що підвищення відбувалося за рахунок зростання пулів стабільних метаболітів NO - нітриту (NO_2) та нітрату (NO_3^-), з переважанням нітритів.

Таким чином, дослідженнями встановлено активацію NO-синтази і збільшення рівня стабільних метаболітів NO, найбільш виражені при ускладнених та деструктивних формах запалення ОЧП, що свідчить про патогенетичну роль оксиду азоту і можливість використання показників у диференційній діагностиці форми запального процесу.

Кореляційний та факторний аналіз показників функціонального стану імунної системи в залежності від варіанту реалізації запального процесу. Вивчення взаємозв'язків в системі імунітету може дозволити оцінити функціональну значимість окремих змін показників і їх наслідки, а також їх зв'язок з патологічним процесом (Щеголева Л.С. и др., 1999; Лапкина И.И., 2013). Встановлено, що при хронічному запальному процесі ОЧП кількість сильних кореляційних зв'язків є більшою порівняно з гострим запальним процесом. При ГМ виявлено вірогідні сильні прямі кореляційні зв'язки між концентраціями IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , які свідчать про тісні функціональні взаємозв'язки між ними. У разі ГФА була лише одна сильна кореляція TNF α та IL-1 β . У групі хворих на ГГА не спостерігали вірогідних сильних кореляційних зв'язків між цитокінами, а при АТ виявляються тісні кореляції TNF α з IL-1 β та IL-6. Таким чином, при гострому неускладненому запаленні між усіма цитокінами встановилися функціональні зв'язки однакової спрямованості і сили, що свідчить про спряженість імунорегуляторних процесів (Кологривова Е.Н. и др., 2005; Коноплицький В.С. та ін., 2018). При деструктивних формах гострого запального процесу кількість сильних (функціональних) зв'язків зменшилася (ГФА) або вони не виявлялися (у разі ГГА), що свідчить про напруженість у цитокіновій регуляторній ланці (Бурневич З.С., 2004).

Парний кореляційний аналіз при ГФА виявив кореляційні зв'язки TNF- α із показниками активності NOS: прямий сильний кореляційний зв'язок із вмістом сумарних метаболітів оксиду азоту ($r=0,79$). При ГГА та АТ усі встановлені кореляційні зв'язки були слабкими із коефіцієнтом кореляції $r < 0,25$. Відомо, що цитокіни є регуляторами активності NOS (Коцюрuba А.В., 2013, Сибірна Н.О., 2007) У результаті досліджень встановлено більш виражену активацію NO-синтази за рахунок індукбельної ізоформи на тлі високого вмісту TNF- α при ГГА порівняно з ГФА, що свідчить про участь NO у патогенезі гангренозного запалення. Кореляційний аналіз показав, що при гангренозному запаленні втрачається гнучкість системи, можна говорити про дизрегуляцію імунних процесів, їх розбалансованість, у той час як при флегмонозному запаленні все ще існує певна спряженість між вмістом цитокінів та активністю NO-синтази.

За допомогою факторного аналізу виявлено «Фактори», які визначають спрямованість імунозапальної реакції та регуляторні механізми, їх взаємозв'язки за умов гострого та хронічного запалення ОЧП. Ці групи показників, об'єднаних у факторах, можна охарактеризувати як «ефекторний фактор» і «регуляторний фактор». При ГМ у «Факторі 1» було об'єднано більше 20 показників, які репрезентують клітинну ланку вродженого та набутого імунітету. До «Фактора 2»

увійшли Т-лімфоцити, як представники клітинної регуляції імунної відповіді. До «Фактора 3» – ІЛ-8, який регулює активність нейтрофілів. При флегмонозному запаленні було виділено 5 факторів. Відповідно «Фактор 1» – ефекторний, «Фактор 2» (об'єднує ІЛ-8 та TNF- α) – регуляція неспецифічного імунітету; «Фактор 3» (об'єднує ІЛ-2 та його співвідношення із ІЛ-4) – регуляція специфічної клітинної імунної відповіді; «Фактор 4» (інтерлейкіни 1, 17, 10 і 4) відображає протизапальну цитокинову регуляцію імунної відповіді; і «Фактор 5» (ІЛ-6) – регуляція на органному рівні імунної відповіді, беручи до уваги плейотропні властивості ІЛ-6, запуск синтезу білків гострої фази імунної відповіді. Гангренозне запалення було представлено трьома факторами. «Фактор 1» об'єднав усі показники функціональні, ефекторні. «Фактор 2» об'єднав ЦІК та ІЛ-8 – регуляція неспецифічного імунітету, фагоцитозу, активація нейтрофілів. «Фактор 3» представлений одним показником – TNF- α . Факторний аналіз показав, що TNF- α є ключовим цитокином гангренозного запалення. АТ був представлений двома факторами «Фактор 1» – ефекторний (об'єднав поряд з клітинними факторами імунітету також цитокини) і має значну вагу у поясненні дисперсії. «Фактор 2» (об'єднав ІЛ-8 та ІСЛЕ) і є регуляторним для неспецифічного імунітету, можливо вказує те, що неспецифічна резистентність є лімітуючим фактором у патогенезі АТ.

Таким чином, з допомогою факторного аналізу було охарактеризовано імунні механізми в патогенезі гострого та хронічного запалення ОЧП на базових рівнях функціонування імунної системи, які характеризувалися однотипними змінами на дію пошкоджуючих факторів різної етіології. Пошкодження, спричинені інфекційними агентами, травмами ведуть до активації клітинної та гуморальної імунної відповіді. Відмінності між різними формами запалення існують на рівні регуляції імунної відповіді. У регуляцію залучені цитокини та субпопуляція ЛЦ Т-хелпери. У випадку розвитку деструктивної форми запалення центральним регулятором перебігу запалення виступає TNF- α . При неускладненому перебігу запалення – інтерлейкіни 1, 2, 4, 10. В усіх випадках центральним регулювальним цитокином для неспецифічного імунітету є ІЛ-8. Для АТ характерна тісна взаємодія клітин-ефекторів та цитокинів, а ключову роль відіграє ІЛ-8.

Підсумовуючи результати наших досліджень, з урахуванням літературних даних та існуючих концепцій розвитку запалення, можемо зробити висновок, що виявлений імунний дисбаланс та цитокинова дизрегуляція є провідними у розвитку септичного процесу при ускладнених формах гострого запалення та АТ, у той час як при неускладнених формах запалення спостерігається адекватна імунна відповідь.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене нове вирішення важливої наукової проблеми, яка полягає у з'ясуванні імунних механізмів в патогенезі гострого неспецифічного запалення та хронічного специфічного (туберкульозного) запалення органів черевної порожнини. Виявлено патогенетичні взаємозв'язки між функцією імунної системи та ендогенною інтоксикацією при різних формах запалення. Вирішене

важливе науково-практичне завдання – удосконалення диференційної діагностики різних форм запалення органів черевної порожнини шляхом виявлення високоінформативних маркерів функціонування імунної системи при гострих і хронічних запальних процесах.

1. Встановлено, що гострі неспецифічні неускладнені запальні абдомінальні захворювання перебігають на тлі адаптаційних реакцій еустресу (реакції спокійної та підвищеної активації) та реакції орієнтування, а інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності: індекс адаптації та індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів відрізнялися від контролю на 25% ($p < 0,05$). При ускладнених формах гострого запального процесу встановлена більша частота виявлення несприятливих адаптаційних реакцій дистресу та зміни індексів у 2-5 разів порівняно з контролем ($p < 0,05$). При хронічному специфічному запаленні (абдомінальний туберкульоз) переважають загальні неспецифічні адаптаційні реакції спокійної та підвищеної активації, індекси неспецифічної резистентності наближені до значень контролю.

2. У хворих на гострі неспецифічні запальні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз виявлено формування Т-клітинного імунодефіцитного стану з активацією гуморальної та кілерної ланок імунітету, найбільш виражене при деструктивних та ускладнених формах запалення. Індекси LNKI, LTI, LBI відрізнялися від контролю у 1,5-2 рази ($p < 0,05$). Факторний аналіз підтвердив високу інформативну цінність показників клітинного імунітету на підставі виявлення тісних зв'язків із $r > 0,7$ для абсолютних значення усіх субпопуляцій лімфоцитів та їх індексів.

3. Доведена ефективність дослідження активаційних процесів в імунній системі із одночасним визначенням експресії диференціувальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та їх співвідношення. Встановлено підвищення експресії активаційних антигенів CD25, CD95, CD23 на лімфоцитах крові та виявлені відмінності у їх співвідношенні при різних формах запалення органів черевної порожнини. Доведено, що при гострих неускладнених запальних процесах співвідношення CD25/CD95 було нижчим на 8-25% ($p < 0,05$), а при ускладнених формах запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) - нижчим на 55-65% ($p < 0,05$) порівняно з показником контролю, що свідчить про переважання процесів активації апоптозу над проліферацією. При абдомінальному туберкульозі співвідношення CD25/CD95 не відрізнялося від контролю. В усіх досліджуваних групах хворих відносна кількість CD23⁺лімфоцитів у крові була вищою від контролю більш ніж утричі ($p < 0,05$), а співвідношення CD19⁺/CD23⁺ було зниженим і найнижче значення спостерігалось при абдомінальному туберкульозі (у 4,3 раза нижче порівняно із контролем).

4. Встановлено, що при гострих неспецифічних запальних захворюваннях переважала активація Th1 над активацією Th2, Th17 та Treg, що підтверджується переважанням вмісту IL-2 над вмістом IL-10 та IL-4. Показано, що при флегмонозній формі запалення співвідношення IL-2/IL-4 було у 4 рази вищим, а при гангренозній – у 57,7 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$), що є свідченням істотної активації Т хелперів 1 типу при гангренозному запаленні порівняно із флегмонозним, переважання клітинної імунної відповіді, активації цитотоксичних

лімфоцитів та посилення проліферативних процесів лімфоцитів. Показано, що провідним патогенетичним фактором деструктивного процесу при гангренозному запаленні є підвищення продукції TNF- α (вміст був більшим у 7,05 раза), а імуносупресії – посилення синтезу IL-10, вміст якого становив 915% від контролю ($p < 0,05$). Абдомінальний туберкульоз супроводжується істотним підвищенням вмісту IL-2 при збільшенні рівнів IL-10 та TGF β_1 , що є підставою для диференційної діагностики даних захворювань. Факторний аналіз виділив IL-2 та TNF- α як фактори, які визначають вектор запалення.

5. У результаті досліджень встановлено підвищення у крові концентрації основних гуморальних факторів імунної системи: фібриногену, С-реактивного протеїну та α_1 -антитрипсину і залежність їх вмісту від форми запального процесу. Встановлено істотне зниження концентрації α_2 -макроглобуліну (у 3 рази ($p < 0,05$)) при деструктивному запаленні. Доведено, що на тлі збільшення вмісту α_1 -антитрипсину та зниження α_2 -макроглобуліну не виявлено вірогідної відмінності індексу інгібування з контролем, що свідчить про компенсаторне напруження в системі інгібіторів протеїназ крові і достатній рівень їх нейтралізації, навіть в умовах деструктивних форм запалення. Індекс активності запалення був істотно нижчим у хворих на деструктивні форми запалення (у 4,2 раза при гострому флегмонозному апендициті та у 6,7 раза при гострому гангренозному апендициті ($p < 0,05$)) порівняно із контролем, що свідчить про розвиток системної запальної відповіді. При абдомінальному туберкульозі значно нижчі показники вмісту С-реактивного протеїну (у 11 разів) та фібриногену (у 2 рази), індекс активності запалення у 5 разів нижчий порівняно із гангренозним запаленням ($p < 0,05$), що може бути використано у диференційній діагностиці.

6. Аналіз функціональної активності нейтрофілів у хворих на гострі абдомінальні захворювання виявив зниження показників фагоцитарної активності одночасно зі значним посиленням киснезалежної і кисненезалежної цитотоксичності, особливо виражених при деструктивних формах гострого запалення та при абдомінальному туберкульозі. Зниження фагоцитарної активності, у сукупності з посиленням кисневого метаболізму, вказує на прозапальну поляризацію нейтрофілів.

7. Встановлено підвищення вмісту у крові хворих на запалення органів черевної порожнини маркерів ендогенної метаболічної (молекули середньої маси, білірубін) та імунної (циркулюючі імунні комплекси) інтоксикації, яке не залежить від етіологічних чинників, а залежить від тяжкості патологічного процесу. У хворих на ускладнений перебіг запалення на тлі наростаючої ендогенної інтоксикації встановлено зниження концентрації загального білка та альбуміну, як основного білкового фактора детоксикації при метаболічній інтоксикації (більше ніж на 40%). Співставлення біохімічних та імунних маркерів інтоксикації на підставі обчислення імуно-метаболічного індексу інтоксикації є більш інформативним, ніж вивчення окремих показників, оскільки дає можливість визначити вклад у синдром інтоксикації біохімічних та імунних механізмів.

8. Встановлено активацію NO-синтази за рахунок індукцйбельної ізоформи та збільшення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту найбільш виражену при

деструктивних формах гострого запалення органів черевної порожнини (активність більша на 53% ($p < 0,05$)).

9. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнями цитокінів, показниками клітинного та гуморального імунітету, які свідчать, що при хронічному туберкульозному запальному процесі органів черевної порожнини збільшується кількість сильних кореляційних зв'язків порівнянно з гострим флегмонозним запаленням. Встановлено, що при гангренозному запаленні втрачається гнучкість системи, і наявна дизрегуляція імунних процесів, їх розбалансованість, у той час, як при флегмонозному запаленні існує певна спряженість. Виділено «Фактори», які об'єднують показники клітинного імунітету та цитокіни, що дозволяє диференційовано охарактеризувати механізми імунної відповіді за умов гострого та хронічного запалення органів черевної порожнини.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит і абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі]. – Acta medica Leopoliensia. – 2009. – Т. XV, №2 – С. 21–24. *(Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)*

2. Лаповець Н. Є. Особливості гуморального імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Лабораторна діагностика. – 2009. – №4(50). – С.14–17. *(Здобувач виконала дослідження гуморального імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)*

3. Лаповець Н.Є. Зміни інтерлейкіну 1 β , туморнекротичного фактору- α та показників гуморального імунітету при абдомінальному туберкульозі / Н. Є. Лаповець, І. Г. Ільницький, В. М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип.4. – С. 76–78. *(Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)*

4. Зміни інтерлейкінів 1 β , 6, туморнекротичного фактору- α при проведенні імунопровокаційної проби Коха / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, І. Г. Ільницький, М. І. Сахелашвілі] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 222-225. *(Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)*

5. Акімова В. М. Стан клітинного імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012.– Т.8, №2. – С. 22-25. *(Здобувач виконала дослідження імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)*

6. Лаповець Л. Є. Функціональна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. – 2012.– Вип.1(91). – С. 146-149. *(Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)*

7. Лаповець Л. Є. Адаптаційні реакції у хворих на гострий холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. –

2012. – Т.1(96), Вип.4. – С. 144-147. (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

8. Акімова В. М. Цитокиновий спектр крові при гострому деструктивному апендициті / В. М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т.2(95), Вип.3. – С. 36 - 39. (Здобувач виконала дослідження цитокинового статусу, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

9. Функціональний стан регуляторних субпопуляцій Т-хелперів у хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт / [В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Л. Є. Лаповець]. – Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII, №4. – С. 16 – 19. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

10. Акімова В.М. Оцінка гуморального імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, Вип.3 – С. 108 - 111. (Здобувач виконала дослідження гуморального імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

11. Особливості цитокинового статусу при гострому мезентеріальному лімфаденіті / [В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець]. - Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1, Вип.4 – С. 104 – 107. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

12. Показники імунітету в оцінці компенсаторно-адаптаційних процесів у перебігу гострого холециститу / [Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців, Н. Д. Бойків] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013.– Т.8, №1. – С. 40-43. (Здобувач виконала дослідження імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

13. Лаповець Л. Є. Активність NO-синтазної системи та показники ендогенної інтоксикації при ускладненому гострому калькульозному холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т.8, № 2 – С. 179-184. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

14. Акімова В. М. Особливості змін показників гуморального імунітету та фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 8, інтерлейкіну 10 при абдомінальному туберкульозі та гострому апендициті / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2014. – Т.8, №3. – С. 22-25. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

15. Луців Н. З. Особливості імунопатогенезу у хворих на гострий калькульозний холецистит в контексті адаптаційних реакцій / Н. З. Луців, В. М. Акімова // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т. 1(118), Вип. 2 – С. 158-161. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

16. Акімова В. М. Експресія фенотипових та активаційних маркерів лімфоцитів при абдомінальному туберкульозі / В. М. Акімова // Медична та клінічна

хімія. – 2015. – Т.17, №2. – С. 5-8. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

17. Вплив гнійно-запальних ускладнень у хворих з гострим калькульозним холециститом на функціональний стан печінки / [О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. І. Мартянова] // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17, №.3(64).– С. 42-46. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

18. Акімова В. М. Адаптаційні реакції та інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності при гострих та хронічних запальних процесах в черевній порожнині / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т.1(122), Вип. 3(1) – С. 79-82. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

19. Особливості змін показників системи гемостазу та рівня С-реактивного протеїну у хворих на гострий холецистит / [Ю. М. Степась Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, З. Я. Лавро] // Медична та клінічна хімія. – 2017. – Т.19, №1. – С. 76-80. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку))

20. Акімова В. М. Вміст фактора некрозу пухлин α та трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз / В. М. Акімова // Медична та клінічна хімія. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 18-22. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

21. Вміст молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз у комплексній оцінці ендогенної інтоксикації / В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2017. – №4. – С. 52-56. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

22. Акімова В. М. Експресія маркерів активації та апоптозу на лімфоцитах периферичної крові при різних стадіях розвитку гнійно-запального процесу органів черевної порожнини / В.М. Акімова, Н.Є. Лаповець, Л.Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2017. – Т. 3(141), Вип. 4 – С. 328-330. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

23. Акімова В. М. Системні прояви запалення при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець // Фізіологічний журнал. – 2018. – Т. 64, №2. – С.47-53. (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

24. Акімова В. Н. Цитокиновая регуляция неспецифического иммунитета при абдоминальном туберкулезе / В. Н. Акімова // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журнал. – 2014. - №1 (2).

<http://7univrsum.com/ru/med/articles/item/879>. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

25. Акімова В. Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / В. Н. Акімова, Н. З. Луцив, О. П. Цымбала //

Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №6; <http://www.science-education.ru/113-11322>. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

26. Акімова В. Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях / В. Н. Акімова // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №1; <http://www.science-education.ru/113-11322>. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

27. Akimova V. M. The Interleukin 8 and interleukin 17 serum level investigation in acute destructive appendicitis // Eastern European Scientific Journal (Gesellschaftswissenschaften): Düsseldorf (Germany): Auris Verlag. – 2013. – № 1 (2) - P. 25-28; DOI 10.12851/EESJ201402ART04

<http://journale.auris-verlag.de/index.php/EESJ/article/view/7> (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

28. Акімова В. Н. Особенности гуморального иммунитета при острых воспалительных процессах брюшной полости // Universum: Биология и химия : электрон. научн. журнал. – 2015. - №1 (2);

<http://7universum.com/ru/nature/archive/item/2340> (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

29. Степась Ю. М. Содержание ингибиторов протеиназ сыворотки крови при острых абдоминальных заболеваниях / Ю. М. Степась, Л. Е. Лаповец, В. Н. Акімова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – №4. – С. 493-498. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

30. Стан клітинного імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі, М. В. Секела та ін.]. – Практична медицина. – 2009. – №2 (том XV) – С.17–22. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

31. Акімова В. М. Цитокиновий профіль сироватки крові хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / [В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець та ін.]. – Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – №4. – С.46-49. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

32. Акімова В. М. Особливості гуморального імунітету при деструктивних формах гострого апендициту / В. М. Акімова // Практична медицина. – 2012. – №1, Т. XVIII – С.28 – 31. (Здобувач виконала дослідження гуморального імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

33. Акімова В. М. Показники клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит з різним ступенем деструктивних змін червоподібного відростка / В. М. Акімова // Вісник морської медицини . – 2012. – №2. – С. 74 - 77. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

34. Пат. 53424 Україна, МПК (2010) А 61 К 39/04; С 12 N 1/00 . Спосіб ранньої діагностики туберкульозу / Н. Є. Лаповець, Л. І. Білозір, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова; заявник та патентовласник Лаповець Н. Є. – № у 2010 02929; заявл. 15.03.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19. – 4 с.

35. Пат. 124906 Україна, МПК (2018) G01N 33/48 (2006.01) Спосіб визначення активності запального процесу при гострому холециститі / Степась Ю. М., Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Демянчук Н. Р.; власник патенту Львівський національний медичний університет імені Данила галицького. - № у 2017 11297; заявл. 20.11.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. №8 – 4 с.

36. Зміни показників імунного статусу у хворих на ургентну хірургічну патологію черевної порожнини / [Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова та ін.]. – Імунологія та алергологія. – 2008. – №1 – С.65.

37. Особливості змін деяких імунологічних показників у хворих на абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі, Л. Є. Лаповець та ін.]. – Імунологія та алергологія. – 2009. – №3 – С.149-150.

38. Зміни клітинного імунітету хворих на абдомінальний туберкульоз при імунопровокаційній пробі Коха / [Л.Є. Лаповець, Н.Є. Лаповець, М.І. Сахелашвілі, В.М. Акімова]. – Імунологія та алергологія. – 2010. – №1. – С. 138–139.

39. Акімова В. М. Рівень інтерлейкіну-8 та неспецифічна резистентність організму при гострому холециститі / В. М. Акімова, Н. З. Луців // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації УЛТ. – 2012. – Донецьк-Київ-Чикаго – С. 317.

40. Лаповець Л. Є. Ендогенний токсикоз, як фактор ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 17 квітня 2012 р. матеріали конф. – Тернопіль. – 2012. – №1 – С. 47.

41. Цитокінова дизрегуляція при абдомінальному туберкульозі / [Н. Є. Лаповець, М. І. Сахелашвілі, В. М. Акімова, Г. В. Вербовська]. – Матер. Наук.–практ. конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни». Вип.9. – 2012. – С. 178–181.

42. Лаповець Л. Є. Бактерицидна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” 17 квітня 2012 р. матеріали конф. - Тернопіль. - 2012. – №1. – С. 47.

43. Особливості цитокінового статусу при гострому апендициті / [В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Л. Є. Лаповець, М. П.Залецький] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – №1. – С. 168.

44. Акімова В. М. Цитокіни та прокальцитонін в оцінці розвитку системного запалення при гострих абдомінальних захворюваннях / В. М. Акімова, Н. З. Луців, О. П. Цимбала // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» 25-26 липня 2014. – с. 97 – 100.

45. Акімова В.М. Роль стресу у формуванні адаптаційних реакцій при гострому холециститі / В.М. Акімова., Н.З. Луців // Здобутки клінічної та експериментальної медицини . – 2014. – №2. – С. 219.

46. Луців Н. З. Реактивність фагоцитуючих клітин при гострому запальному процесі / Н. З. Луців, В. М. Акімова // Біологія тварин. – 2014. – №4, Т. 16. – С. 195.

47. Діагностика ушкоджень паренхіми печінки при гнійно-запальних ускладненнях гострого калькульозного холециститу / О. П. Цимбала, В. М. Акімова, О. О. Ястремська, Л. Є. Лаповець // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : VIII науково-практична конференція, 01–02 жовтня 2015 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2015, – С.100-101.

48. Акімова В. М. Експресія активаційних маркерів лімфоцитів при гострих та хронічних запальних процесах черевної порожнини / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Матеріали VIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». – Тернопіль, 2015. – С. 3-4.

49. Lutsiv N. Z. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / N. Z. Lutsiv, V. M. Akimova, O. I. Martianova // Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2016. – S. 142-143.

50. Акімова В. М. Маркери ендогенної інтоксикації в динаміці перебігу гострого калькульозного холециститу з гнійно-запальними та гнійно-септичними ускладненнями / В. М. Акімова, О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець // Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.: міжнародна науково-практична конференція, 27–28 травня 2016 р. : матеріали конф. – Львів, 2016. – С.86-90.

51. Взаємозв'язок активності NO-синтазної системи та продукції прозапальних цитокінів при деструктивних формах гострого апендициту / Л. Є. Лаповець, О. П. Цимбала, Б. М. Белявська, О. І. Март'янова Н. Є. Лаповець // Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” – Тернопіль, 2017. – С. 3.

52. Акімова В. М. Рівень IL-17 у хворих на гострі запальні захворювання черевної порожнини / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. З. Луців // Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм ” – Тернопіль, 2017. – С. 24.

53. Стан плазмової гуморальної неспецифічної резистентності у хворих на АТ та гострий апендицит / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець, Л. Г. Божко // Матеріали V Наукового симпозиуму “Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення” (з міжнародною участю) (20-22 вересня 2017 р.) – Тернопіль, 2017. – С. 8-9.

54. Tumor necrosis factor-alfa and soluble receptors R1 serum level in patients with gangrenous and phlegmonous appendicitis / V. Akimova, L. Lapovets, N. Lapovets, N. Demianchuk, B. Beljavska // Abstract book of 7th International Weigl conference September 26-29th – Lviv, Ukraine, 2017. – P.176.

55. The level of tumour necrosis factor alfa in acute cholecystitis, acute appendicitis and abdominal tuberculosis depending on the type of adaptation reaction / V. Akimova, L. Lapovets, N. Lutsiv, N. Lapovets // Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 1st Symposium Medicine UpDate, 5-7 october, 2017, Lviv, Ukraine. – 2017. – Т. XLIX . С. 18-19..

56. Akimova V.M. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / V. M. Akimova, N. E. Lapovets, N. Z. Lutsiv, O. I. Martianova, G. B. Lebed, L. E. Lapovets // Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2018. – P. 121-122.

57. Akimova V. M. The NO-synthase activity in patients with acute destructive appendicitis / V. M. Akimova, L. E. Lapovets, L. O. Odnorih, O. P. Tsybala, J. M. Stepas // Ukr. Biochem. J. – 2018. – Vol.90, Special Issue. – P.163.

АНОТАЦІЯ

Акімова В.М. Імунні механізми в патогенезі запалення органів черевної порожнини. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. Сумський державний університет МОН України, Суми, 2019.

У дисертаційній роботі вирішене важливе завдання – покращення диференційної діагностики запальних процесів органів черевної порожнини, шляхом виявлення імунних механізмів патогенезу гострого і хронічного запалення. Було обстежено 226 хворих на гострий неспецифічний запальний процес органів черевної порожнини (гострий апендицит, гострий калькульозний холецистит, гострий мезаденіт) і 60 осіб хворих на абдомінальний туберкульоз, який представляє специфічне хронічне запалення. Встановлено, що гостре запалення супроводжується нейтрофільним типом гемограми, активацією гуморальної та клітинної ланок імунітету на тлі Т-клітинного імунодефіциту. Встановлено підвищення експресії мембранних активаційних антигенів CD25, CD95, CD23 на лімфоцитах крові. При гострому запаленні, яке перебігає без ускладнень, переважають процеси активації апоптозу над проліферацією, що підтверджено зниженням співвідношення CD25/CD95. Ускладнені форми запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) супроводжується більш вираженим зниженням показника CD25/CD95 порівняно із неускладненими. Встановлена значна активація макрофагально-моноцитарної системи, що проявляється зростанням рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α . Ключова роль у патогенезі гангренозного запалення встановлена для TNF- α . Хронічне запалення (туберкульозне) визначається лімфоцитарним типом гемограми, Т-клітинним імунодефіцитом, активацією гуморальної і клітинної ланок імунітету, проявами гіперчутливості I, IV типів, помірно підвищеною експресією активаційних антигенів на лімфоцитах, підвищеним рівнем ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, TNF- α , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10. Встановлено підвищення вмісту гуморальних імунних факторів та доведена інформативність індексу активності запалення, як інтегрального показника, що характеризує неспецифічну гуморальну імунну відповідь; зниження фагоцитарної активності нейтрофілів з одночасним посиленням кисневого метаболізму при усіх досліджуваних станах; активацію NO-синтази за рахунок індукційної ізоформи та збільшення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту найбільш виражену при деструктивних формах гострого запалення; вмісту у крові хворих маркерів ендогенної метаболічної та імунної інтоксикації; доказано інформативність застосування індексу імуно-метаболічної інтоксикації для оцінки характеру

інтоксикації. При хронічному запаленні органів черевної порожнини кількість сильних кореляційних зв'язків є більшою порівнянно з гострим запальним процесом. Допомогою факторного аналізу виділено «Фактори», які об'єднують показники клітинного імунітету та цитокіни, що дозволяє диференційовано охарактеризувати механізми імунної відповіді за умов гострого та хронічного запалення органів черевної порожнини.

Ключові слова: запалення органів черевної порожнини, імунна система, цитокіни, абдомінальний туберкульоз, специфічні та неспецифічні запальні процеси органів черевної порожнини.

АННОТАЦІЯ

Акимова В.Н. Иммунные механизмы в патогенезе воспаления органов брюшной полости. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.03.04 - патологическая физиология. Сумской государственной университет МОН Украины, Сумы, 2019.

В диссертационной работе решена важная задача - улучшение дифференциальной диагностики воспалительных процессов органов брюшной полости, путем выявления иммунных механизмов патогенеза острого и хронического воспаления. Было обследовано 226 больных острым неспецифический воспалительный процесс органов брюшной полости (острый аппендицит, острый калькулезный холецистит, острый мезаденит) и 60 человек больных абдоминальный туберкулез, представляющий специфическое хроническое воспаление. Установлено, что острое воспаление сопровождается нейтрофильным типу гемограммы, активацией гуморального и киллерной звеньев иммунитета на фоне Т-клеточного иммунодефицита. Установлено повышение экспрессии мембранных активационных антигенов CD25, CD95, CD23 на лимфоцитах крови. При остром воспалении, которое протекает без осложнений, преобладают процессы активации апоптоза над пролиферацией, что подтверждено снижением соотношения CD25 / CD95. Осложненные формы воспаления (гнойно-септическим, деструктивным процессом) сопровождается более выраженным снижением показателя CD25 / CD95 по сравнению с неосложненными, выявлена значительная активация макрофагально-моноцитарной системы, проявляется увеличением уровней IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α . Ключевая роль в патогенезе гангренозного воспаления установлена для TNF- α . Хроническое воспаление (туберкулезное) определяется лимфоцитарным типом гемограммы, Т-клеточным иммунодефицитом, активацией гуморального и киллерной звеньев иммунитета, проявлениями гиперчувствительности I, IV типов, умеренно повышенной экспрессией активационных антигенов на лимфоцитах, повышенным уровнем IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10. Установлено повышение содержания гуморальных иммунных факторов и доказана информативность индекса активности воспаления, как интегрального показателя, характеризующего неспецифическую гуморальный иммунный ответ; снижение фагоцитарной активности нейтрофилов с усилением кислородного метаболизма при всех исследуемых состояниях; активацию NO-синтазы за счет индуцибельной изоформы и увеличение уровня стабильных метаболитов оксида азота наиболее

выраженную при деструктивных формах острого воспаления; содержания в крови больных маркеров эндогенной метабличной и иммунной интоксикации; доказано информативность применения индекса иммуно-метаболической интоксикации для оценки характера интоксикации. При хроническом воспалении органов брюшной полости количество сильных корреляционных связей больше по сравнению с острым воспалением. С помощью факторного анализа выделены «Факторы», которые объединяют показатели клеточного иммунитета и цитокины, позволяет дифференцированно охарактеризовать механизмы иммунного ответа в условиях острого и хронического воспаления органов брюшной полости.

Ключевые слова: воспаление органов брюшной полости, иммунная система, цитокины, боль туберкулез, специфические и неспецифические воспалительные процессы органов брюшной полости.

SUMMARY

Akimova V.M. Immune mechanisms in the pathogenesis of the abdominal cavity organs inflammation. - Manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of Doctor of Biological Sciences in specialty 14.03.04 - Pathological Physiology. Sumy State University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2019.

The dissertation is devoted to the study of immune mechanisms in the pathogenesis of various forms of inflammation of the organs of the abdominal cavity.

226 people were examined with acute non-specific inflammatory process of the organs of the abdominal cavity (acute appendicitis, acute calculous cholecystitis, acute mesadenitis) and 60 persons with abdominal tuberculosis, which represents a specific chronic inflammation. The study was conducted to identify specific signs of various forms of inflammation of the organs of the abdominal cavity for further implementation in the diagnostic and therapeutic process. It has been established that the development of acute inflammation in the abdominal cavity is determined by profound changes in the immune system. This is evidenced by the neutrophilic type of hemogram, the activation of the humoral and killer immune system against the background of the T-cell immunodeficiency state. Increased expression of membrane activation antigens of CD25, CD95, CD23 on blood lymphocytes was revealed and differences in their correlation with different inflammation forms were revealed. It has been proved that in acute inflammatory processes that run smoothly, processes of activation of apoptosis over proliferation prevail, which is confirmed by a decrease in the ratio of CD25/CD95. Complicated forms of inflammation (purulent-septic, destructive process) are accompanied by a more pronounced decrease in the CD25/CD95 compared to the uncomplicated ones. Significant activation of the macrophage monocytic system is established, which is manifested by the growth of levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α . A key role in the pathogenesis of gangrenous inflammation is established for TNF- α . An increase in the content of humoral immune factors has been established and informativeness of the index of inflammatory activity as an integral indicator characterizing a non-specific humoral immune response has been proved.

For the first time, it has been shown that the development of chronic inflammatory process in the abdominal cavity is determined by various changes in the immune system,

such as lymphocytic hemogram type, T cell immunodeficiency, activation of humoral and killer immunity, manifestations of hypersensitivity I, IV types, expression of activation antigens on lymphocytes is moderate. Moderate activation of the macrophage monocyte system: elevated levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-10. It was first proved that the profile of secreted by the macrophage monocytic system of cytokines in the examined groups of patients determines the form of the inflammatory process and its course, which allows differentiating acute and chronic inflammation.

An increase in the content of humoral immune factors was established, and the informativeness of the inflammatory activity index was proved as an integral indicator characterizing a non-specific humoral immune response.

A decrease in the phagocytic activity of neutrophils, together with an increase in oxygen metabolism in all the conditions studied, indicates a pro-inflammatory polarization of neutrophils. The activation of NO synthase due to the inducible isoform and the increase in the level of stable metabolites of nitric oxide, which is most pronounced in destructive forms of acute inflammation of the abdominal cavity organs, is a consequence of the activation of pro-inflammatory cytokines.

An increase in the blood content markers of endogenous metabolic (medium-weight molecules, bilirubin) and immune (circulating immune complexes) intoxication was established, which does not depend on etiological factors, but depends on the severity of the pathological process and the informativeness of the use of the immuno-metabolic intoxication index for character assessment intoxication.

Analyzing the correlations found between the levels of interleukins, the parameters of cellular and humoral immunity, we noted that during the chronic inflammatory process of the abdominal organs, the number of strong correlation bonds is increased, compared with the acute inflammation process. The "Factors" that combine the indicators of cellular immunity and cytokines are distinguished, which makes it possible to differentially characterize the mechanisms of the immune response in conditions of acute and chronic inflammation of the abdominal organs.

In the dissertation the important task is solved - improvement of differential diagnostics of inflammatory processes of abdominal organs, by revealing pathogenetic mechanisms of development of acute and chronic inflammation.

Key words: inflammation of the abdominal cavity, immune system, cytokines, abdominal tuberculosis, specific and nonspecific inflammatory processes of the abdominal cavity organs.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

IFN γ – γ інтерферон
Ig – імуноглобулін
IL-10 – інтерлейкін 10
IL-1 β – інтерлейкін 1 β
IL-2 – інтерлейкін 2
IL-6 – інтерлейкін 6
IL-8 – інтерлейкін 8
L – лейкоцити

NK-клітини – природні кілери
sTNF-R1 – розчинний рецептор TNF- α I типу
TNF- α – туморнекротичний фактор- α
АТ – абдомінальний туберкульоз
ГА – гострий апендицит
ГА –АІ – гострий апендицит апендикулярний інфільтрат
ГГА – гострий гангренозний апендицит
ГКА – гострий катаральний апендицит
ГКХ – гострий калькульозний холецистит
ГКХ –ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями
ГМ – гострий мезаденіт
ГФА – гострий флегмонозний апендицит
ЕІ – індоненна інтоксикація
ЗБ – загальний білірубін
ЗНАР – загальні неспецифічні адаптаційні реакції
iNOS – індукбельна NO- синтаза
ІАЗ – індекс активності запалення
ІМІІ – імуно-метаболический індекс інтоксикації
ІСЛЕ – індекс співвідношення лімфоцитів до еозинофілів
КЛБ – катіонні лізосомальні білки
КР – коефіцієнт розподілу
ЛЦ – лімфоцити
МСМ – молекули середньої маси
НСТ – нітросиній тетразолій
НГ – нейтрофільні гранулоцити
ОЧП – органи черевної порожнини
ПКТ – прокальцитонін
РО – реакція орієнтування
РС – реакція стрес
РСА – реакція спокійної активації
сНГ – сенментоядерні нейтрофільні гранулоцити
CD16⁺ – NK-клітини
CD19⁺ – В-лімфоцити
CD3⁺ – Т-лімфоцити
CD4⁺ – Т-хелпери
CD8⁺ – Т-цитотоксичні/суп ресори
Th1, Th2, Th17- Т хелпери 1, 2 та 17 типу
Treg – Т регуляторні
ФІ – фагоцитарний індекс
ФЧ – фагоцитарне число
ЦК – циркулюючі імунні комплекси
ЦХК – цитохімічний коефіцієнт

