

Системні прояви запалення при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях

В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець

Національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів; e-mail: viorikakimova@gmail.com

Досліджували вміст інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлин α (ФНП- α), розчинного рецептора ФНП- α типу Р1 (рФНП-Р1), С-реактивного білка (СРБ), прокальцитоніну в сироватці крові хворих на гострі та хронічні запальні процеси у черевній порожнині. Встановлено, що за гострого мезаденіту концентрація ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 була у межах 5-20 пг/мл. У разі гострого флегмонозного апендициту вміст ІЛ-1 β був вищим у 20 разів, ІЛ-8 – у 24 рази, прокальцитоніну – у 40 разів, СРБ – у 11 разів відносно контролю. Гангренозна форма гострого апендициту характеризувалася підвищеною концентрацією ФНП- α у 7 разів, ІЛ-8 у 20 разів, СРБ – у 19 разів, та прокальцитоніну – у 374 рази порівняно з контролем. У хворих на абдомінальний туберкульоз вміст ФНП- α був підвищеним втричі, ІЛ-1 β – у 5 разів, ІЛ-8 – у 8 разів від контрольного значення. Комплексне визначення цитокінового профілю та вмісту СРБ і прокальцитоніну у хворих на хронічні та гострі захворювання органів черевної порожнини є перспективним для покращення диференційної діагностики.

Ключові слова: цитокіни, гострі запальні процеси; абдомінальний туберкульоз; С-реактивний білок; прокальцитонін.

ВСТУП

У клінічній практиці актуальною залишається проблема своєчасної діагностики і тактики ведення хворих з гострим абдомінальним болем, оскільки симптом “гострого живота” супроводжує велику кількість соматичних захворювань. До групи захворювань, які викликають гострий абдомінальний біль, входять вогнищеві гнійні запальні процеси органів черевної порожнини (ОЧП). Важливою є диференційна діагностика абдомінальних захворювань хронічної природи (абдомінальний туберкульоз – АТ) та гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту, які можна лікувати консервативно, з деструктивними формами апендициту, що потребують хірургічного втручання. АТ клінічно може перебігати “під маскою” гострого апендициту, тому його складно діагностувати і лікувати [1-5]. Основним патофізіологічним механізмом формування абдомінального болю є запалення та ішемія. В контексті

© В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець

сучасної концепції про системне запалення [6] значення імунологічних досліджень для хворих хірургічного профілю з гострою запальною патологією значно зростає. Як відомо, цитокіни регулюють проліферацію та диференціацію імунокомпетентних клітин, міграцію у вогнище запалення, їх активацію і перетворення в ефektorні клітини. Нормальне функціонування імунної системи забезпечується балансом продукції і акцепції про- та протизапальних цитокінів, які координують імунну відповідь та інтенсивність запальної реакції [7-11]. Дисбаланс у системі цитокінів може порушити ці взаємозв'язки, сприяти генералізації запалення та інфекції і стати однією з провідних причин розвитку синдрому системної запальної відповіді та летальності [6, 9, 11]. Покращення диференційної діагностики запальних захворювань ОЧП дасть можливість зменшити кількість негативних апендектомій, які створюють непотрібні ризики та затрати коштів як для пацієнта, так і для лікувального закладу [15, 16]. Тому існує потреба пошуку

нових підходів у діагностиці специфічних та неспецифічних запальних процесів ОЧП.

Метою нашого дослідження було встановити особливості вмісту основних прозапальних цитокінів, розчинного рецептора фактора некрозу пухлин α I типу (рФНП- α P1), прокальцитоніну та С-реактивного білка (СРБ) у крові хворих на гострі та хронічні запальні процеси ОЧП.

МЕТОДИКА

Обстежено 143 хворих на гострі та хронічні захворювання ОЧП, яких розділили на 4 групи. До I групи обстежених ($n=27$) увійшли хворі на гострий мезентеріальний лімфаденіт ($35,00 \pm 5,24$ років); до II ($n=25$) – на гострий флегмонозний апендицит ($56,11 \pm 2,48$ років); до III ($n=20$) – на гострий гангренозний апендицит ($52,0 \pm 2,48$ років); до IV ($n=30$) – на АТ з різними вогнищами локалізації процесу ($40,51 \pm 2,54$ років). До контрольної групи увійшло 28 практично здорових осіб віком $40,25 \pm 1,2$ років. Кров для досліджень забирали з ліктьової вени при надходженні хворого з гострим абдомінальним болем у лікувальний заклад до оперативного втручання. У сироватці крові визначали вміст інтерлейкінів (ІЛ) 1 β , 6, 8, ФНП- α , рФНП- α -P1, СРБ та прокальцитоніну. Вміст ІЛ визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів фірми “Diaclone” (Франція), концентрацію прокальцитоніну – реагентами “Вектор Бест” (Росія), СРБ – імунотурбідиметричним методом, реактивами CRPLX “Roche Diagnostic”.

Статистичне опрацювання результатів дослідження виконано із застосуванням методів параметричної (варіаційної) статистики з додержанням умов щодо оцінки типу розподілу за допомогою пакета програм Statistica 2006. Результати представлені у вигляді середнього статистичного значення показника та помилки середнього ($M \pm m$). Вірогідність отриманих результатів оцінювали за критерієм t Стьюдента та Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз показників проведено

методом Пірсона з обчисленням коефіцієнта парної кореляції (r). Вірогідними вважали результати при $P \leq 0,05$ та близькими до статистично значущих при $0,05 < P \leq 0,1$. Підбір хворих проводили, враховуючи заходи безпеки для здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних Законів України (протокол комісії з біоетики ЛНМУ імені Данила Галицького № 3 від 19. 03. 2012 р.)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльний аналіз вмісту досліджуваних цитокінів при гострих та хронічних запальних захворюваннях ОЧП виявив значні відмінності між групами (табл. 1). При абдомінальному запаленні спостерігали одночасне підвищення вмісту всіх досліджених цитокінів з прозапальним потенціалом порівняно з контролем. Однак встановлена вірогідна різниця у їх співвідношенні, яке відрізнялося у разі неускладнених гострих неспецифічних запальних процесів, хронічному специфічному запаленні та при ускладнених формах гострого запалення ОЧП. Неспецифічний гострий запальний процес (гострий мезаденіт) характеризувався більш істотним підвищенням концентрації ІЛ-1 β (у 2,9 раза) та ІЛ-8 (у 2,2 раза) в сироватці крові порівняно з контролем.

При сприятливому, неускладненому перебігу мезаденіту спостерігалася картина місцевого запального процесу, що і відображає вміст прозапальних цитокінів [13]. Їх концентрація була у діапазоні 5-20 пг/мл, що може свідчити про місцеву регуляцію запалення і відсутність ознак системної запальної відповіді [6].

Підвищення вмісту ІЛ-1 β в сироватці крові при запальних процесах, імовірно, пов'язане з його багаторівневими імунобіологічними функціями: стимулюванням фагоцитозу та хемотаксису макрофагів, продукції ФНП- α і ІЛ-6, активацією Т-хелперів 0-го типу і пе-

Таблиця 1. Концентрація цитокінів (пг/мл) у сироватці крові при гострих та хронічних запальних процесах у черевній порожнині (M±m)

Групи хворих	Фактор некрозу пухлин α	Інтерлейкін 1 β	Інтерлейкін 6	Інтерлейкін 8
Контроль (n=28)	5,64±0,21	5,26 ± 0,85	4,65±0,29	2,45±0,18
Гострий мезаденіт (I група, n=27)	5,6±0,16	15,24±0,67*	4,42±0,13*	5,38±0,6*
Гострий флегмонозний апендицит (II група, n=25)	19,62±1,0*	106,01±9,5*	52,12±3,03*	58,55±4,8*
Гострий гангренозний апендицит (III група, n=20)	39,49±1,90*, **	11,66±1,8*, **	23,21±1,63*, **	49,78±1,3*, **
Абдомінальний туберкульоз (IV група, n=30)	17,57±1,05*, **, ****	27,42±1,8*, **, ****	7,69±0,65*, **, ****	20,39±2,3*, **, ****

Тут і в табл. 3 * P<0,05 порівняно з показниками в контрольній групі; ** P<0,05 порівняно з показниками у I групі; *** P<0,05 порівняно з II групою; **** P<0,05 порівняно з III групою.

ретворення їх у 1-й тип, результатом чого є розвиток клітинних імунних реакцій. ІЛ-1 β впливає на різні типи клітин як місцево, так і системно. Системні прояви біологічної активності ІЛ-1 β скеровані на запуск синтезу білків гострої фази запалення печінкою [9, 11].

Іншим виявився розподіл цитокінів при деструктивних формах гострого запального процесу. При гострому флегмонозному та гангренозному апендициті вміст ФНП- α у крові був вірогідно вищим від контролю у 3,4 рази і у 7 разів відповідно. Зворотна тенденція встановлена для вмісту ІЛ-1 β : у разі флегмонозного і гангренозного запалення концентрація ІЛ-1 β була більшою у 20 разів і у 2,2 рази відповідно порівняно з контролем (P<0,05). Співвідношення ІЛ-1 β /ФНП- α (індекс деструктивності) при гострому флегмонозному апендициті становило 5,38±0,46, для гангренозного – 0,26±0,14 і вірогідно відрізнялося від контролю (0,98±0,12). З представлених результатів видно, що продукція ІЛ-1 β переважає при флегмонозній формі гострого апендициту, у той час як при гангренозній формі – вміст ФНП- α . Концентрація ІЛ-8 у крові була однаково високою у обох групах з деструктивним гострим запальним процесом. У хворих на гострий флегмонозний апендицит вміст ІЛ-8 ті ІЛ-6 був у 24 і 11 разів відповідно більшим, а у хворих на

гострий гангренозний апендицит – у 20 та 5 разів відповідно порівняно з контролем (P<0,05).

При гострому флегмонозному апендициті відбувається гнійне запалення стінки червоподібного відростка і нагромадження гною в його просвіті, при гангренозній формі деструкція стінки відростка різного ступеня аж до повного некрозу [15]. Встановлено, що у II групі хворих вміст у крові ІЛ-1 β та ІЛ-6 був у 9 та у 2,2 рази вищим порівняно з гангренозною формою, що може бути характерним для гострого запального процесу з гнійним ускладненням. За умов розвитку некротичних змін у разі гангренозного запалення у сироватці крові концентрація ФНП- α була вдвічі вищою за таку при флегмонозному. Концентрація ІЛ-8 (хемотаксичного фактора для нейтрофілів) була однаково високою при флегмонозній і гангренозній формі запального процесу, що свідчить про потребу посиленого рекрутменту нейтрофілів. Таким чином, ускладнені гнійні, деструктивні запальні процеси характеризуються гіперпродукуванням цитокінів з прозапальним потенціалом.

Встановлено також, що при АТ вміст ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 у сироватці крові був у 3, 5, 1,6 і 8 разів відповідно вищим порівняно з контролем (P<0,05). Відомо, що основними клітинами-продуцентами

ФНП- α пухлини є моноцити (макрофаги) і лімфоцити, які експресують ФНП- α тільки у відповідь на дію індуктора. Однак деякі автори вважають, що визначення вмісту ФНП- α в крові має обмежену діагностичну цінність при вивченні процесів переходу запалення на системний рівень, оскільки він сягає пікової концентрації через 1,5 год, а через 3-4 год – знижується внаслідок зв'язування з тканинами-мішенями [9, 18]. Сироватковий вміст ФНП- α при АТ підвищений, що, ймовірно, пов'язано з активацією макрофагів, які продукують значну його кількість [9] у відповідь на збудник (*Micobacteriae tuberculosis*). З огляду на те, що АТ є хронічним запальним процесом, вміст ФНП- α був значно нижчим, ніж при гострому запаленні. На системному рівні продукцію ФНП- α та ІЛ-6 стимулює ІЛ-1 β через активацію макрофагів [9, 11, 19]. Вміст ІЛ-6 порівняно з іншими цитокинами при АТ підвищувався незначно відносно показників норми. Оскільки він корелює із концентрацією гострофазних білків, то можна припустити, що найвищий його вміст спостерігається за умов гострого запалення. При хронічному запаленні титр ІЛ-6 був нижчим порівняно з гострим, залишаючись все-таки вищим від контролю, що і спостерігалось при АТ.

Проведено кореляційний аналіз (табл. 2) вивчених показників, який дає змогу детальніше проаналізувати патогенетичні взаємозв'язки у системі цитокинів, вивчити ступінь спряженості процесів [17].

При неускладненому гострому запаленні (гострий мезаденіт) виявлено вірогідні сильні

прямі кореляційні зв'язки між концентрацією досліджуваних цитокинів, які свідчать про тісні функціональні взаємозв'язки між ними. У разі гострого флегмонозного апендициту була лише одна сильна кореляція. У групі хворих на гострий гангренозний апендицит не спостерігали вірогідних сильних кореляційних зв'язків між цитокинами, а при АТ знову виявляються тісні кореляції. Таким чином, аналізуючи кореляційні зв'язки між цитокинами з прозапальним потенціалом, в умовах гострого неспецифічного та хронічного специфічного запалення, можемо зробити висновок, що у разі гострого неускладненого запалення між усіма цитокинами встановилися функціональні зв'язки однакової спрямованості і сили, що свідчить про спряженість імунорегуляторних процесів. При деструктивних формах гострого запального процесу кількість сильних (функціональних) зв'язків зменшилася (гострий флегмонозний апендицит) і не виявлялися вони у разі гострого гангренозного апендициту, що свідчить про напруженість у цитокиновій регуляторній ланці. На противагу, для хронічного специфічного запалення (АТ) встановлено зв'язки ФНП- α із ІЛ-1 β та ІЛ-6. Таким чином, визначення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α у сироватці крові є важливим для діагностики та диференційної діагностики хронічних та гострих запальних процесів у черевній порожнині.

Вивчали також вміст рФНП- α -P1, який є природним антагоністом ФНП- α . Його розчинна форма утворюється при відокремленні екстрацелюлярної частини активного рецеп-

Таблиця 2. Коефіцієнти парної кореляції Пірсона (r) між вмістом цитокинів у крові при абдомінальному запаленні.

Групи обстежених, комбінація цитокинів	Коефіцієнт парної кореляції Пірсона (r)	Вірогідність (P)
Гострий мезаденіт	ФНП- α із ІЛ-1 β	0,93
	ФНП- α із ІЛ-6	0,95
	ІЛ-1 β із ІЛ-8	0,99
Гострий флегмонозний апендицит	ФНП- α із ІЛ-1 β	0,79
	ФНП- α із ІЛ-6	0,89
Абдомінальний туберкульоз	ФНП- α із ІЛ-1 β	0,89
	ФНП- α із ІЛ-6	0,99

тора від клітинної мембрани [16]. Виявлені відмінності вмісту рФНП- α -P1 при досліджуваних патологіях. При гострому мезаденіті він становив $2,99 \pm 0,21$ нг/мл і не відрізнявся від контролю ($2,98 \pm 0,01$ нг/мл). У хворих на флегмонозний апендицит концентрація рФНП- α -P1 була вдвічі вищою ($6,23 \pm 0,05$ нг/мл), а при гангренозній формі – у 2,8 раза вищою ($8,25 \pm 0,35$ нг/мл) порівняно з контролем і у 1,3 раза вищою порівняно з флегмонозною формою ($P < 0,05$). У крові хворих на АТ цей показник становив $3,50 \pm 0,3$ нг/мл, що істотно у 1,17 раза більше порівняно з контролем і вірогідно відрізнялося також від його вмісту при деструктивних формах гострого запального процесу. Вважають, що розчинні рецептори відіграють роль протизапальних факторів (зв'язуючи ФНП- α запобігають його біологічній дії на клітини), і стабілізації ФНП- α , через збільшення періоду його піврозпаду. У фізіологічних концентраціях рФНП- α -P1 діє як циркулюючий резервуар запізненого викиду біоактивного ФНП- α [20].

Відомо, що ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 є індукторами синтезу гострофазних білків печінкою, зокрема, СРБ [8]. Слід відмітити підвищення концентрації СРБ при деструктивних формах гострого апендициту, причому, вірогідно його вміст у 1,8 раза був вищим при гангренозній формі порівняно з флегмонозною. У хворих на АТ цей показник був достовірно нижчим від показника при гострому мезаденіті вдвічі і у 1,7 раза вищим від контролю, однак у межах фізіологічної норми, що може бути характерним для хронічного запального процесу (табл.

3). Відомо, що СРБ підвищується у початковій фазі гострого запалення [8, 18, 19, 21].

Одним із новітніх прогностичних біомаркерів сепсису при бактеріальній інфекції є прокальцитонін [21, 22]. Нами встановлено, що найвищим його вміст був у обстежених з гангренозною формою апендициту (вище контролю у 274 рази; $P < 0,001$), що може свідчити про системну запальну відповідь з бактеріальним компонентом. У групі хворих на флегмонозний апендицит його концентрація була вірогідно у 40 разів, а у групі хворих на гострий мезаденіт – у 28 разів вищою від контролю, однак нижче ніж 1 нг/мл, що є характерним для місцевого запального процесу, локальної бактеріальної інфекції без системних проявів [21]. Помірне підвищення вмісту прокальцитоніну узгоджується зі збільшенням концентрації прозапальних цитокінів, оскільки вони є індукторами його синтезу [22]. У сироватці крові здорових людей прокальцитонін становить менше ніж 0,05 нг/мл. Вважається, що його концентрація у межах 0,5-2,0 нг/мл вказує на можливість розвитку сепсису з невеликою ймовірністю прогресування в септичний шок, вміст вище від 2 нг/мл може говорити про системну запальну відповідь з бактеріальним компонентом, а вище від 10 нг/мл – на генералізовану інфекцію [20].

Таким чином, на підставі отриманих вірогідних відмінностей у цитокіновому статусі при гострих неускладнених та ускладнених гнійними процесами запальних захворюваннях ОЧП та при АТ, можна припустити, що досліджені цитокіни з прозапальним

Таблиця 3. Концентрація прокальцитоніну та С-реактивного білка (СРБ) в сироватці крові хворих на гострі та хронічні абдомінальні захворювання (M \pm m).

Групи обстежених	Прокальцитонін, нг/мл	СРБ, мг/л
Контрольна група (n=28)	0,03 \pm 0,001	2,56 \pm 0,12
Гострий мезаденіт (I група, n=27)	0,84 \pm 0,07*	9,41 \pm 0,03*
Гострий флегмонозний апендицит (II група, n=40)	1,22 \pm 0,92*, **	27,25 \pm 0,02*, **
Гострий гангренозний апендицит (III група, n=40)	8,22 \pm 0,85*, ***, **	48,02 \pm 0,30*, **, **
Абдомінальний туберкульоз (IV група, n=30)	0,04 \pm 0,002*, **, ***, ****	4,34 \pm 0,04*, **, ***, ****

* $P < 0,001$ порівняно з контрольною групою; ** $P < 0,05$ порівняно з I групою; *** $P < 0,05$ порівняно з II групою; **** $P < 0,001$ порівняно з III групою.

потенціалом відіграють важливу роль у формуванні дисфункції імунної системи і розвитку ускладнень перебігу запалення, а прокальцитонін є високоефективним прогностичним біомаркером генералізації процесу, що також підтверджується дослідженнями інших авторів [21, 22].

ВИСНОВКИ

1. Неускладнений локальний гострий запальний процес (гострий мезаденіт) характеризується підвищенням вмісту сироваткових цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 та СРБ (не більше ніж у 3 рази) відносно контролю.

2. При ускладнених, деструктивних формах гострого апендициту спостерігали багатократне підвищення концентрації прозапальних цитокінів, прокальцитоніну та СРБ у сироватці крові. У хворих на гострий флегмонозний апендицит вміст ІЛ-1 β підвищений у 20 разів, ІЛ-8 – у 24 рази, прокальцитоніну – у 40 разів, СРБ – у 11 разів. Для гангренозної форми гострого апендициту характерним було підвищення вмісту ФНП- α у 7 разів, ІЛ-8 – у 20 разів, СРБ – у 19 разів та прокальцитоніну – у 374 рази.

3. При АТ найбільш істотним виявилось підвищення концентрації ІЛ-8 у 8 разів, вміст ФНП- α підвищений у 3 рази, ІЛ-1 β – у 5 разів; прокальцитоніну – у 1,3 рази, а СРБ – у 1,7 рази.

4. Комплексне визначення концентрації у крові ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , прокальцитоніну і СРБ у хворих на хронічні та гострі захворювання ОЧП є перспективним для покращення диференційної діагностики абдомінального запалення.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

В.Н. Акімова, Л.Е. Лаповец

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Исследовали содержание интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей α (ФНО- α), растворимого рецептора фактора некроза опухолей I типа (рФНО- α -R1), С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина в сыворотке крови больных острыми и хроническими воспалительными процессами в брюшной полости. Установлено, что при остром мезадените концентрация ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 была в пределах 5-20 пг/мл. При остром флегмонозном аппендиците концентрация ИЛ-1 β повышена в 20 раз, ИЛ-8 – в 24 раза, прокальцитонина – в 40 раз, СРБ – в 11 раз относительно контроля. Для гангренозной формы острого аппендицита характерно повышение содержания ФНО- α в 7 раз, ИЛ-8 – в 20 раз, СРБ – в 19 раз, и прокальцитонина – в 374 раза относительно контроля. При абдоминальном туберкулезе концентрация ФНО- α была выше в 3 раза, ИЛ-1 β – в 5 раз, ИЛ-8 – в 8 раз от контроля. Комплексное определение цитокинового профиля, СРБ и прокальцитонина у больных хроническими и острыми заболеваниями органов брюшной полости является перспективным для улучшения дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: цитокины; острые воспалительные процессы; абдоминальный туберкулез; С-реактивный белок; прокальцитонин.

V.M. Akimova, L.E. Lapovets

SYSTEMIC EFFECTS OF INFLAMMATION IN ACUTE AND CHRONIC ABDOMINAL DISEASES

The serum content of interleukins (IL) IL1 β , IL6, IL8, tumor necrosis factor (TNF- α), soluble form of TNF- α receptor R1 (sTNF- α -R1), C-reactive protein (CRP), procalcitonin in patients with acute and chronic inflammation in the abdomen was investigated. Established that in acute mesadenitis the level of TNF- α , IL1 β , IL6, IL8 level increased within 5-20 pg/ml. In acute phlegmonous appendicitis IL1 β increased at 20 times, IL8 – in 24 times, procalcitonin – 40 times CRP – 11 times relative to control. Gangrenous form of acute appendicitis is characterized by increased level of TNF- α 7 times, IL8 – in 20 times, CRP – 19 times, procalcitonin – 374 times higher than control. In abdominal tuberculosis the level of TNF- α increased 3 times, IL1 β in 5 times, IL8 – 8 times relative to control. The integrated determining of cytokine profile in patients with chronic and acute diseases of the abdominal cavity is promising to improve differential diagnosis.

Keywords: cytokines; acute inflammation; abdominal tuberculosis; C-reactive protein; procalcitonin.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv; e-mail: viorikakimova@gmail.com

REFERENCES

1. Stec' MM, Magas AI. Current issues of abdominal complications in patients with generalized tuberculosis. *Hosp Surg.* 2015;1:65-9; DOI: <http://dx.doi.org/10.11603/1681-2778.2015.1.4533>. [Ukrainian].
2. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, Sinha SK, Sharma AK. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol: WJG.* 2014;20(40):148-51.
3. Awasthi S, Saxena M, Ahmad F, Kumar A, Dutta S. Abdominal tuberculosis: A diagnostic dilemma. *J Clin Diagnost Research: JCDR.* 2015;9(5):EC01.
4. Skopin MS, Batyrov FA, Kornilova ZH. The prevalence of tuberculosis of the abdominal organs and especially his identification. *Probl Tub.* 2007;1:22-6. [Russian].
5. Ariamkina OL, Savonenkova LN. "Surgical masks" of abdominal tuberculosis. *Ann Surg.* 2010;(2):42-6. [Russian].
6. Gusev EJ, Chereshnev VA. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description modelindependent process. Part. 1. General characteristics of the process. *Pathol Physiol Exp Therap.* 2013;(3): 3-14. [Russian].
7. Lapovets LE, Lutsyk BD, Lebed GB, Akimova VM, Zubchenko SO. Manual of laboratory immunology. Lviv; 2014.[Ukrainian].
8. Ziablitsev SV, Pishchulina SV, Kolesnikova SV, Boris RN. Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury. *Fiziol Zh.* 2016;62(1): 68-73.
9. Duque GA, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. In: *Secretion of Cytokines and Chemokines by Innate Immune Cells.* *Front Immunol;* 2015:6-21.
10. Krynytska IYa, Marushchak MI, Klishch IM, Birchenko IV. Molecular mechanisms of hepatopulmonary syndrome. *Fiziol Zh.* 2017;63(3):90-102.
11. Murray RZ, Stow JL. Cytokine Secretion in Macrophages: SNAREs, Rabs, and Membrane Trafficking. *Front Immunol.* 2014;5:538-45; doi:10.3389/fimmu.2014.00538.
12. Malik UV, Smirnova SV, Smol'nikova MV. Endogenous regulation of intercellular interactions depending on the forms of acute appendicitis, and the Genesis of inflammation. *Cytokines Inflam.* 2010;(4):101-12. [Russian].
13. Zviedre A, Engelis A, Tretjakov P, Jurka A, Zile I, Petersons A. Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children. *Medicina.* 2016;52(5):291-7.
14. Bartın MK, Kemik Ö, Çaparlar MA, Bostancı MT, Öner MÖ. Evaluation of the open and laparoscopic appendectomy operations with respect to their effect on serum IL-6 levels. *Ulus Travma Acil Cerrahi Der.* 2016;22(5):466-70.
15. Brockman SF, Scott S, Guest GD, Stupart DA, Ryan S, Watters DA. Does an Acute Surgical Model increase the rate of negative appendectomy or perforated appendicitis?. *ANZ J Surg.* 2013;83(10):744-7; doi:10.1111/ans.12211.
16. Seetahal SA, Bolorunduro OB. Negative appendectomy: a 10-year review of a nationally representative sample. *Am J Surg.* 2011;201:433-7.
17. Shchegoleva LS, Dobrodeeva LK, Poskotinova LV, Djuzhikova EM. Regression analysis in the evaluation of immune system status. *Klin Lab Diagnost.* 1999;3:13-5. [Russian].
18. Alister L, Bachur R, Glickhman J. Serum markers in acute appendicitis. *J Surg Res.* 2011;168(1):70-5; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2009.10.029>
19. Branescu C, Serban D, Dascalu AM. Interleukin 6 and lipopolysaccharide binding protein – markers of inflammation in acute appendicitis. *Chirurgia.* 2013;108 (2):206-14.
20. Schneider-Brachert W, Heigl U, Ehrenschwender M. Membrane Trafficking of Death Receptors: Implications on Signalling. *Int J Mol Sci.* 2013;14(7):14475-503; doi:10.3390/ijms140714475.
21. Muñoz JL, Ruiz-Tovar J, Miranda E, Berrio DL, Moya P, Gutiérrez M, Flores R, Picó C, Pérez A. C-Reactive Protein and Procalcitonin as Early Markers of Septic Complications after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Patients Within an Enhanced Recovery After Surgery Program. *J Am Coll Surg.* 2016; 222(5):831-7; doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.059>.
22. Fiotti N, Mearelli F, Ruscio M. Procalcitonin in early rule-in/rule-out of sepsis in SIRS patients admitted to a medical ward. *Clin Chem Lab Med (CCLM).* 2014;52(10):1473-8; doi:10.1515/cclm-2014-0196.

*Матеріал надійшов
до редакції 06.02.2017*