

ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ (IL-6 ТА IL-10) У ХВОРИХ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ОПЕРАТИВНОГО ВТРУЧАННЯ В УМОВАХ ЗАГАЛЬНОЇ АНЕСТЕЗІЇ

©З. В. Салій¹, І. І. Салій², М. І. Салій¹

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України¹
Тернопільська обласна клінічна лікарня, Тернопіль, Україна²

РЕЗЮМЕ. З огляду на поширеність післяопераційної когнітивної дисфункції, актуальним є встановлення факторів ризику її розвитку з метою корекції та профілактики.

Мета – встановити діагностичну цінність визначення вмісту IL-6 та IL-10 для прогнозування розвитку ПОКД.

Матеріал і методи. У 32 хворих, які зазнали оперативного втручання в умовах загальної анестезії, дослідили вміст IL-6 та IL-10 в сироватці крові в перед- та ранньому післяопераційному періоді. Середній вік хворих – (52,28±2,13) років. Середня тривалість оперативного втручання – (78,91±5,04) хвилин. Тривалість дії анестезії – (103,91±6,59) хвилин. Розподіл за видом оперативного втручання: ендопротезування – 17 хворих (53,13 %), металоостеосинтез – 15 хворих (46,87 %). З метою оцінки стану когнітивних функцій використовували Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA), для визначення рівня тривожності та депресії – Госпітальну шкалу тривожності і депресії (HADS). До контрольної групи увійшли 22 практично здорові особи, репрезентативні за віком та статтю.

Результати. До оперативного втручання у пацієнтів основної групи, в порівнянні з контрольною, вміст IL-6 був достовірно вищим, що можна розцінювати як реакцію на травму. Оперативне втручання сприяло зростанню рівня прозапального цитокіну IL-6 в 3,57 раза на тлі помірного зростання протизапального – IL-10 (в 1,2 раза).

Післяопераційний вміст IL-6 був достовірно вищим у групі з ендопротезуванням ($p=0,04$). Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 і тривалістю операції ($r=0,77$, $p=0,001$), рівнем IL-10 і депресією ($r=0,64$, $p=0,013$).

Висновок. Оперативне втручання в умовах загальної анестезії сприяло зростанню рівня прозапального цитокіну IL-6 та тлі помірного зростання протизапального – IL-10. Достовірно вищий рівень післяопераційного IL-6 був у пацієнтів з тривалістю анестезії понад 120 хвилин, негативно корелюючи з результатом MoCA-тесту ($r=-0,57$, $p=0,035$). Установлено особливості реагування системи цитокінового статусу залежно від характеру патології, з приводу якої виконувалося ортопедичне втручання.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: післяопераційна когнітивна дисфункція; IL-6; IL-10; MoCA-тест.

Вступ. Протягом останніх двох десятиліть спостерігається зростання числа ортопедичних утручань, виконаних в умовах загальної анестезії з приводу гострої травми чи дегенеративної суглобової патології. Виникнення когнітивного дефіциту в ранньому післяопераційному періоді в осіб похилого віку є доведеним фактом, однак чинники, які спричиняють це явище, є предметом дослідження та дискусії.

Запальні та імунні реакції є результатом взаємодії різних систем організму. Доведено, що цитокіни здатні регулювати функції ЦНС [1]. Посилений синтез цитокінів відбувається у відповідь на пошкодження тканин або проникнення в організм мікроорганізмів [2]. Зважаючи на той факт, що нейрозапалення бере участь у формуванні когнітивних дефектів, припускають його роль у розвитку післяопераційної когнітивної дисфункції (ПОКД) [3]. Результати дослідження Jiang P. et al. [4] засвідчили, що інтерлейкін-6 (IL-6) відіграє вирішальну роль у розвитку ПОКД, і що антагоністи IL-6 можуть служити новими агентами для профілактики або лікування ПОКД. Згідно з роботами Perry V. et al. [5] Li Y.C. et al. [6], будь-які зміни, в тому числі хірургічні втручання, можуть порушити гомеостаз в головному мозку, активувати мікроглію і призвести до секреції прозапальних фак-

торів. Інтерлейкін 10 (IL-10) належить до протизапальних цитокінів і може розглядатися як антагоніст низки цитокінів, зокрема IL-6. IL-10 захищає мозок від ішемічних ушкоджень, а його низький рівень є показанням для проведення цитопротекторної терапії [7]. Також IL-10 розглядається як найбільш значущий антиатерогенний цитокінін. Він потенційно може гальмувати коагуляційну відповідь за рахунок інгібування експресії тканинного фактора. IL-10 є природним інгібітором ядерного чинника, який відіграє універсальну роль у розвитку запального каскаду різної етіології [7]. Проте детальна роль IL-6 у виникненні хірургічно-індукованої ПОКД достеменно невідома.

Мета – уточнити діагностичну цінність визначення вмісту IL-6 та IL-10 для прогнозування розвитку ПОКД.

Матеріал і методи дослідження. Було обстежено 32 хворих (середнього віку, (52,28± 2,13) років), які зазнали оперативного втручання в ортопедичному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. Жінок було 18 (54,35 %), чоловіків – 14 (45,65 %). Хворі були поділені на три вікові групи: молодий вік (до 44 років) – 6 (18,75 %), середній вік (45–59 років) – 20 (62,5 %), похилий вік (60–74 роки) – 6 (18,75 %) пацієнтів.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Розподіл за видом оперативного втручання: ендопротезування кульшового суглоба – 12 хворих (37,5 %), ендопротезування колінного суглоба – 5 хворих (15,63 %), металоостеосинтез (МОС) хребта – 1 (3,13 %), МОС гомілки – 10 (31,25 %), МОС стегна – 2 (6,25 %), МОС ліктьової кістки – 1 (3,12 %), МОС п'яtkової кістки – 1 (3,12 %). Причиною оперативного втручання у молодшій віковій групі була переважно гостра травма, в осіб середнього та похилого віку – дегенеративна патологія суглобів.

Середня тривалість оперативного втручання – (78,91±5,04) хвилин, тривалість дії анестезії – (103,91±6,59) хвилин. Розподіл за тривалістю анестезії був таким: до 60 хвилин – 4 (12,5 %), 60–120 хвилин – 17 (53,13 %), понад 120 хвилин – 11 (34,37 %) пацієнтів.

Когнітивні функції оцінювали за Монреальською шкалою (MoCA-тест), яка характеризує зорово-конструктивні навички, вміння назвати предмети, пам'ять, увагу, мову, здатність до абстрагування та орієнтацію. До оперативного втручання

середнє значення шкали MoCA становили (22,44±0,49) бали, на третю добу після оперативного втручання – (20,78±0,51) бали ($p<0,01$).

Для визначення рівня тривожності та депресії хворі використовували госпітальну шкалу тривожності і депресії (HADS). Тривожність в передта післяопераційному періоді була на субклінічному рівні – (10,84±0,73) бали та (9,69±0,62) бали відповідно ($p=0,001$). В загальній групі показник шкали HADS, який характеризує депресію, не зазнавав достовірної динаміки: (7,44±0,61) бали до операції проти (6,78±0,53) бали після оперативного втручання ($p>0,01$).

Методом імуноферментного аналізу визначали вміст IL-6 та IL-10 в динаміці (в переддень оперативного втручання та на 3 добу після його проведення). До контрольної групи увійшли 22 практично здорові особи, репрезентативні за віком та статтю.

Результати й обговорення. Динаміку вмісту цитокінів (IL-6 та IL-10) в сироватці крові хворих, які зазнали оперативного втручання, представлено в таблиці 1.

Таблиця 1. Вміст IL-6 та IL-10 у сироватці крові хворих до та після оперативного втручання, (M±m) нг/л

Показник	Контрольна група, n=22	Основна група, n=32	
		до оперативного втручання	після оперативного втручання
IL-6, нг/л	2,75±0,30	4,08±0,92*	14,59±2,58 * p ₁₋₂ =0,0001
IL-10, нг/л	5,91±0,20	6,78±2,05	8,14±1,40*

Примітки: * – достовірність різниці з показником контрольної групи;

p – достовірність різниці між показниками до та після оперативного втручання.

До оперативного втручання у пацієнтів основної групи, порівняно з контрольною, лише рівень IL-6 був достовірно вищим, що можна розцінювати як реакцію на травму. На третю добу після оперативного втручання достовірно ($p<0,001$) вищими за контрольні значення були результати вмісту IL-6 та IL-10. Слід зазначити, що оперативне втручання сприяло зростанню рівня прозапального цитокіну IL-6 в 3,57 раза на тлі помірного (в 1,2 раза) зростання протизапального – IL-10. Співвідношення IL-6/IL-10 в контрольній групі становило 1:2,14, в основній групі – 1:1,66 (до оперативного лікування) та 1:0,56 (після оперативного лікування), що вказує на дисбаланс активації про- та протизапальних цитокінів.

Рівень IL-6 після оперативного втручання продемонстрував зв'язок з віком пацієнтів ($r=0,43$, $p=0,015$), тривалістю анестезії ($r=0,40$, $p=0,022$), тривалістю оперативного втручання ($r=0,34$, $p=0,05$) та дегенеративним характером патології, яка підлягала оперативному лікуванню ($r=0,37$, $p=0,038$). Високі показники негативно впливали на результат MoCA-тесту в цілому ($r=-0,40$, $p=0,022$) та окремі рубрики, як от «увага» ($r=-0,45$, $p=0,009$) й «мова» ($r=-0,38$, $p=0,031$).

Після оперативного втручання показник вмісту IL-10 корелював з рівнем тривожності в передопераційний період ($r=0,34$, $p=0,05$).

До оперативного втручання вміст IL-6 у групі жінок – (4,22±1,21) нг/л, у групі чоловіків – (3,90±1,46) нг/л, після оперативного втручання – (5,95±3,76) нг/л та (12,37±3,44) нг/л, відповідно. Рівень IL-10 в передопераційний період у жінок – (7,96±3,55) нг/л, у чоловіків – (6,02±1,24) нг/л, у післяопераційний період – (9,80±2,23) нг/л та (8,14±1,11) нг/л відповідно. Незважаючи на той факт, що середні значення вмісту цитокінів у сироватці крові жінок були вищими як в до-, так і в післяопераційний період, достовірною різниця не була. У післяопераційному періоді зафіксовано достовірну активацію цитокінового статусу: зростання вмісту IL-6 (в 3,78 раза у жінок та в 3,17 раза у чоловіків) й IL-10 (в 1,23 раза у жінок та в 1,35 раза у чоловіків). Співвідношення IL-6/IL-10 у групі жінок: 1:1,88 – в передопераційний період та 1:1,62 – в післяопераційний період; у групі чоловіків: 1:1,54 та 1:1,52 відповідно.

У групі жінок встановлено зв'язок між післяопераційним рівнем IL-6 та значенням MoCA-тесту ($r=-0,51$, $p=0,032$), тривалістю анестезії ($r=0,53$,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення $p=0,02$), тривалістю операції ($r=0,53$, $p=0,024$). У групі чоловіків також були помірні кореляції рівня IL-6 із значенням MoCA-тесту в перед- ($r=-0,57$, $p=0,032$) та післяопераційний періоди ($r=-0,64$, $p=0,014$).

У пацієнтів різних вікових груп в післяопераційному періоді достовірно зростав лише вміст IL-6 (молодий вік – $p=0,05$, середній вік – $p=0,005$, похилий вік – $p=0,05$). Вміст IL-6 демонстрував тенденцію до зростання з віком, а найвищі показники IL-10 були у пацієнтів середнього віку. Співвідношення IL-6/IL-10 в осіб молодого віку – 1/1,56 (в передопераційний період) та 1/0,39 (в післяопераційний період), середнього віку – 1/1,99 (в передопераційний період) та 1/0,75 (в післяопераційний період), похилого віку – 1/1,62 (в передопераційний період) та 1/0,36 (в післяопераційний період). Отже, найпомітніше розбалансування активності цитокінового захисту спостерігали у осіб молодого та похилого віку.

У групі осіб молодого віку вищий рівень IL-6 був при дегенеративній патології суглобів ($r=0,82$, $p=0,044$) та тривалій анестезії ($r=0,74$, $p=0,05$). На рівень післяопераційного IL-10 впливали тривалість анестезії ($r=0,80$, $p=0,05$) й оперативного втручання ($r=0,81$, $p=0,049$).

У пацієнтів середнього віку вміст післяопераційного IL-6 залежав від характеру захворювання (дегенеративний процес – $r=0,37$, $p=0,038$), віку ($r=0,43$, $p=0,015$), тривалості анестезії ($r=0,40$, $p=0,022$) й негативно впливав на результат як MoCA-тесту в цілому ($r=-0,40$, $p=0,022$), так і окремих його рубрик («увага» ($r=-0,45$, $p=0,009$), «мова» ($r=-0,38$, $p=0,031$)).

В осіб, старших 60 років, рівень цитокінів зростав з віком (IL-6 – $r=0,71$, $p=0,05$, IL-10 – $r=0,78$, $p=0,021$). Кореляція IL-6/MoCA-тест – $r=-0,64$, $p=0,049$, IL-6/«мова» (MoCA-тест) $r=-0,72$, $p=0,042$, IL-10/«мова» (MoCA-тест) – $r=-0,82$, $p=0,012$.

Отже, ми встановили певні закономірності клініко-лабораторних співвідношень у вікових групах.

При тривалості анестезії менше 120 хвилин ми отримали наступні результати: IL-6 ($4,40 \pm 1,35$) нг/л – до оперативного втручання та ($11,75 \pm 2,58$) нг/л – після, $p=0,019$), IL-10 ($5,44 \pm 0,97$) нг/л – до оперативного втручання та ($6,74 \pm 0,94$) нг/л – після, $p=0,112$). Пацієнти, тривалість анестезії у яких становила більше 120 хвилин, мали такі показники: IL-6 ($3,67 \pm 1,22$) нг/л – до операції та ($17,78 \pm 4,84$) нг/л – після, $p=0,016$); IL-10 ($8,50 \pm 4,59$) нг/л – до операції та ($9,56 \pm 2,88$) нг/л – після, $p=0,05$). В обох групах до оперативного втручання достовірної різниці вмісту IL-6 та IL-10 не встановлено. У пацієнтів з тривалістю анестезії понад 120 хвилин достовірно ($p < 0,05$) вищим був рівень IL-6 в післяопе-

раційному періоді. У них встановлено кореляції: IL-6/MoCA-тест ($r=-0,57$, $p=0,035$), IL-6/«увага» (MoCA-тест) ($r=-0,60$, $p=0,022$), IL-10/«мова» (MoCA-тест) ($r=-0,60$, $p=0,023$). Співвідношення IL-6/IL-10 в післяопераційний період було таким: 1/0,57 – при тривалості оперативного втручання до 120 хвилин та 1/0,54 – при тривалості оперативного втручання понад 120 хвилин. За умови використання фентанілу вміст IL-6 зріс у 4,35 раза проти збільшення у 2,95 рази в групі, де його не застосовували. Зростання вмісту IL-10 в обох групах було однаковим (в 1,21 та 1,18 раза відповідно).

Динаміка вмісту IL-6 у хворих, які перенесли операцію у зв'язку з гострою травмою, була такою: $5,35 \pm 1,67$ нг/л – до операції та $8,49 \pm 1,66$ нг/л – після операції ($p=0,11$). Вміст IL-10 до операції – $5,04 \pm 0,58$ нг/л та $5,95 \pm 0,94$ нг/л – після неї, $p=0,20$. Кореляція IL-6/вік – $r=0,58$, $p=0,029$, IL-6/тривожність – $r=0,63$, $p=0,016$ (до оперативного) та $r=0,68$, $p=0,008$ (після оперативного втручання). Зростання вмісту IL-6 корелювало з MoCA-тестом ($r=-0,56$, $p=0,039$) й рубриками «зорово-конструктивні навички» ($r=-0,56$, $p=0,035$) й «мова» ($r=-0,63$, $p=0,016$).

Післяопераційний вміст IL-6 був достовірно вищим ($p=0,04$) у групі, де було виконано ендопротезування. Встановлено кореляційний зв'язок між рівнем IL-6 й тривалістю операції ($r=0,77$, $p=0,001$), рівнем IL-10 й показником HADS (депресія) ($r=0,64$, $p=0,013$). Динаміка співвідношення IL-6/IL-10 при гострій травмі – 1/0,94 (до оперативного втручання) та 1/1,43 (після оперативного втручання), при оперативному втручанні, виконаному з приводу дегенеративної патології (1/2,66 – до оперативного втручання та 1/0,53 – після). Таке співвідношення вказує на особливості реагування системи цитокінового статусу залежно від характеру патології, з приводу якої виконалося ортопедичне втручання.

Висновки. 1. Оперативне втручання в умовах загальної анестезії супроводжувалося зростанням рівня прозапального цитокіну IL-6 та тлі помірного зростання протизапального – IL-10.

2. Достовірно вищий рівень післяопераційного IL-6 був у пацієнтів з тривалістю анестезії понад 120 хвилин, негативно корелюючи з результатом MoCA-тесту ($r=-0,57$, $p=0,035$).

3. Встановлено особливості реагування системи цитокінового статусу залежно від віку та характеру патології, з приводу якої виконувалося ортопедичне втручання.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні подальші дослідження ролі інтерлейкінів з метою формування терапевтичних стратегій запобігання розвитку ПОКД.

1. Salivary cytokines as a minimally-invasive measure of immune functioning in young children: Correlates of individual differences and sensitivity to laboratory stress / J. L. Riis, D. A. Granger, J. A. DiPietro [et al.] // *Dev. Psychobiol.* – 2015. – No. 57 (2). – P. 153–167.

2. The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis / A. Borsini, P. A. Zunszain, S. Thuret, C. M. Pariante // *Trends Neurosci.* – 2015. – No. 38 (3). – P. 145–157.

3. Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease / Z. Hu, Y. Ou, K. Duan, X. Jiang // *Med. Hypotheses.* – 2010. – No. 74. – P. 722–724.

4. Intracisternal administration of an interleukin-6 receptor antagonist attenuates surgery-induced cognitive

impairment by inhibition of neuroinflammatory responses in aged rats / P. Jiang, Q. Ling, H. Liu, W. Tu // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – No. 9 (3). – P. 982–986.

5. Perry V. H. Microglia in neurodegenerative disease / V. H. Perry, J. A. Nicoll, C. Holmes // *Nat. Rev. Neurol.* – 2010. – No. 6. – P. 193–201.

6. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations – relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients / Y. C. Li, C. H. Xi, Y. F. An [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – No. 56. – P. 595–600.

7. Interleukin-10 and related cytokines and receptors / S. Pestka, C. D. Krause, D. Sarkar [et al.] // *Annu Rev. Immunol.* – 2014. – No. 22. – P. 929–979.

REFERENCES

1. Riis, J., Granger, D., & DiPietro, J. (2015). Salivary cytokines as a minimally-invasive measure of immune functioning in young children: Correlates of individual differences and sensitivity to laboratory stress. *Dev. Psychobiol.*, 57(2), 153-167.

2. Borsini, A., Zunszain, P., Thuret, S., & Pariante, C. (2015). The role of inflammatory cytokines as key modulators of neurogenesis. *Trends Neurosci.*, 38(3), 145-157.

3. Hu, Z., Ou, Y., Duan, K., & Jiang, X. (2010). Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med. Hypotheses*, 74, 722-724.

4. Jiang, P., Ling, Q., Liu, H., & Tu, W. (2015). Intracisternal administration of an interleukin-6 receptor antago-

nist attenuates surgery-induced cognitive impairment by inhibition of neuroinflammatory responses in aged rats. *Exp. Ther. Med.*, 9(3), 982-986.

5. Perry, V., Nicoll, J., & Holmes, C. (2010). Microglia in neurodegenerative disease. *Nat. Rev. Neurol.*, 6, 193-201.

6. Li, Y., Xi, C., An, Y., Dong, W., & Zhou, M. (2012). Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 56, 595-600.

7. Pestka, S., Krause, C., & Sarkar, D. (2014). Interleukin-10 and related cytokines and receptors. *Annu Rev. Immunol.*, 22, 929-979.

INDICATORS OF CYTOKINE STATUS (IL-6 AND IL-10) BY PATIENTS THAT HAVE UNDERGONE SURGERY UNDER GENERAL ANESTHESIA CONDITIONS

©Z. V. Sali¹, I. I. Sali², M. I. Sali¹

*1. Horbachevsky Ternopil National Medical University¹
Ternopil Regional Clinical Hospital²*

SUMMARY. The aim – to set diagnostic value in determining the content of IL-6 and IL-10 for prediction of postoperative cognitive dysfunction.

Material and Methods. By 32 patients who underwent surgeries there was researched content of IL-6 and IL-10 in serum at pre- and postoperative period. The average age of the patients – 52.28 \pm 2.13 years old. Average duration of surgery – 78,91 \pm 5,04 minutes. Duration of anesthesia was average – 103.91 \pm 6.59 minutes. Division by the type of surgery, endoprosthesis – 17 patients (53.13 %), metal osteosynthesis – 15 patients (46.87 %). In order to assess the status of cognitive functions there was used Montreal scale assessment of cognitive functions (MoCA) to determine the level of anxiety and depression – Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). The control group was 22 practically healthy persons, representative by age and gender.

Results. Prior to surgery by the patients of the main group compared with the control one, only the level of IL-6 was significantly higher, which can be regarded as a reaction to trauma. Surgical intervention contributed to the growth of anti-inflammatory cytokine IL-6 in 3.57 times against moderate increase in anti-inflammatory – IL-10 (in 1.2 times).

Postoperative content of IL-6 was significantly higher in the group with endoprosthesis (p=0.04). It was found a correlation between the level of IL-6 and duration of surgery (r=0.77, p=0.001) levels of IL-10 and depression (r=0.64, p=0.013).

Conclusions. Surgery boosted levels of anti-inflammatory cytokines IL-6 on the background of moderate growth of anti-inflammatory – IL-10. Significantly higher levels of postoperative IL-6 was by the patients with anesthesia lasting more than 120 minutes, negatively correlating with a MoCA test result (r=-0.57, p=0.035). There were determined the peculiarities of cytokine system response status, depending on the nature of the pathology, on which orthopedic surgery is fulfilled.

KEY WORDS: postoperative cognitive dysfunctions; IL-6; IL-10; MoCA-test.

Отримано 11.06.2023

Електронна адреса для листування: sali¹@tdmu.edu.ua