

УДК 616.381-002:616-097-085

## ІМУННІ ПОРУШЕННЯ ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ПРИ РОЗЛИТОМУ ПЕРИТОНІТІ

В.П. Польовий, Ф.Г. Кулачек, Ю.М. Соловей

Буковинський державний медичний університет

**Реферат.** Однією з актуальних проблем абдомінальної хірургії є підвищення ефективності комплексного лікування хворих на розлитий перитоніт. Встановлено, що перебіг та прогноз перитоніту залежать від співвідношення факторів агресії (мікроорганізм) та захисту, що потребує вивчення імунного статусу та відповідної корекції. Мета роботи: Підвищити ефективність лікування хворих на різні форми гострого перитоніту шляхом включення в комплексне лікування таких хворих імунофану. Матеріал і методи: Проведена комплексна оцінка основних показників імунітету хворих на розлитий перитоніт в ранньому післяопераційному періоді (1-8 доба). Для оцінки імунного статусу при перитоніті застосовані тести I рівня, що включали оцінку фагоцитозу, оцінку клітинної ланки імунітету, гуморальної ланки імунітету. Для оцінки порушень імунної системи використали універсальний метод оцінки імунних розладів. Результати досліджень та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на розлитий перитоніт виявляються ознаки комбінованого вторинного імунодефіциту (I-III ступінь імунних розладів), при якому найбільш значущими змінами зі сторони імунної системи є порушення зі сторони Т та В-клітинної ланки імунітету, а також фагоцитозу зі зниженням загальних Т-лімфоцитів (CD3+), субпопуляції (CD8+) та В лімфоцитів (CD22+), IgG, IgM, ЦІК. Найбільш виражені імунні розлади спостерігаються на 3-4 добу післяопераційного періоду, у вигляді комбінованого типу імунних розладів, що зумовлює необхідність проведення імуномодулюючої терапії. Включення імунофану в комплексне лікування у хворих на розлитий перитоніт призводить як до покращення перебігу захворювання, зменшення гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді, так і до відновлення параметрів імунного статусу хворих.

**Ключові слова:** розлитий перитоніт, імунний статус, імуномодулююча терапія, імунофан.

Однією з актуальних проблем абдомінальної хірургії є підвищення ефективності комплексного лікування хворих на розлитий перитоніт. Встановлено, що перебіг та прогноз перитоніту залежать від співвідношення факторів агресії (мікроорганізм) та захисту, що потребує вивчення імунного статусу [2, 5].

Тому при лікуванні будь-якої хірургічної патології до комплексу заходів необхідно залучати засоби, що спричиняють регуляторний вплив на імунну систему. Вони призначаються хірургічним хворим для профілактики і лікування імунних порушень до- та під час операції, а також у післяопераційному періоді [8].

### Мета роботи

Підвищити ефективність лікування хворих на розлитий перитоніт шляхом включення в

комплексне лікування імунофану.

### Матеріал та методи

Клінічний матеріал склали 20 хворих на розлитий перитоніт, що за класифікацією Б.О.-Мількова та співавт. (1996) [5] відповідає III-Б ступеню тяжкості його перебігу. Чоловіків було 11 (55%), жінок – 9 (45%). Вік хворих коливався від 19 до 76 років. Пацієнтів розподілили на дві групи. Першу групу склали 11 хворих (III-Б ступінь), які лікувалися за загальноприйнятими методами, а в другу групу увійшли 9 хворих (III-Б ступінь) з розлитим перитонітом, що поряд із комплексним лікуванням проводилась корекція імунних порушень імунофаном. Використовували по 1мл 0,005% розчину внутрішньом'язово 1 раз на добу, курсом 7-10 інекцій. Чинником перитоніту були: гострий деструктивний апендицит – 9 хворих, перфоративна виразка шлунку та 12-палої кишки – 3, розрив тонкої кишки – 2, травматичні ушкодження товстої кишки – 5, кріптогенний перитоніт – 1. Усі хворі прооперовані. Летальних випадків не було. У післяопераційному періоді проводилось загальноприйняте комплексне лікування гострого перитоніту. Згідно Мангеймського індексу перитоніту (МІП) хворі I групи склали  $21,4 \pm 1,1$  бала, а II групи –  $22,75 \pm 1,9$  бала відповідно. Контрольну групу склали 10 практично здорових донорів – добровольців віком від 20 – 30 років. Оцінка імунного статусу проводилась за загальноприйнятими методиками [5] та включала оцінку фагоцитозу, оцінку В- і Т-систем. Визначення фагоцитарного числа (ФЧ) та фагоцитарної активності нейтрофілів (ФАН) проводили за методикою, що ґрунтується на поглинанні (фагоцитуванні) стафілококу (штам 209) нейтрофільними лейкоцитами при їх контакті з добовою дозою досліджуваних мікроорганізмів. При цьому визначається фагоцитарний індекс – середня кількість бактерій, що фагоцитовані однією клітиною та фагоцитарна активність – показник, який виражає кількість фагоцитуючих нейтрофілів ( від 100%).

Визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) проводили фотометричним методом за допомогою фотоелектрокалоримера КФК-2 [3]. Виявлення субпопуляцій Т- і В-лімфоцитів проводили за допомогою стандар-

тних еритроцитарних діагностикумів “Анти-CD 3”, “Анти- CD 4”, “Анти- CD 8”, “Анти-CD 16”, “Анти-CD 22”. ТОВ НВЛ “Гранум” (м. Харків Державний реєстраційний номер №1725/2006) [3].

Тип вторинного імунодефіцитного синдрому (ІДС) у хворих оцінювали відповідно класифікації Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я [4]. Для оцінки порушень імунної системи використовували універсальний метод оцінки імунних розладів розроблений Земсковим А.М. (1996) за запропонованою автором формулою [3]. Статистична обробка результатів дослідження проводилась з використанням пакету прикладних програм Statistica 6,0 for Windows [9].

### Результати та обговорення

У хворих І групи показники фагоцитозу (ФЧ та ФАН) мали тенденцію до зниження до 3-4 доби післяопераційного періоду. Абсолютна кількість натуральних кілерів зростала до 3-4 доби ( $738 \pm 131,7$  проти  $329,2 \pm 90,4$  абс./мкл в нормі,  $p < 0,05$ ) з подальшим зниженням до 7-8 доби ( $307,7 \pm 50,7$  абс./мкл). Відносна кількість натуральних кілерів змінювалась навпаки – зростала на 1-2 добу після операції до  $32,2 \pm 2,6$  проти  $21,6 \pm 2,31\%$  в нормі,  $p < 0,01$ ; знижуючись до 3-4 доби ( $24,8 \pm 3,7\%$ ), дещо зростаючи на 7-8 ( $26,3 \pm 3,4\%$ ). Відносна кількість натуральних кілерів прямо корелювала з ФЧ та ФАН. Зі сторони клітиноопосередкованого імунітету виявлялися наступні зміни – спостерігалася тенденція до зростання абсолютної та відносної кількості загальних Т-лімфоцитів (CD3+) до 3-4 доби післяопераційного періоду за рахунок, в основному, Т хелперів (CD4+) , що призводило до зростання ІРІ на 3-4 добу в 1,5 рази, на 7-8 в 2,1 рази. У подальшому спос-

терігалось різке зниження абсолютної кількості (CD3+) до 7-8 доби ( $650,6 \pm 161,3$  проти  $1839,7 \pm 312,1$  абс./мкл на 3-4 добу,  $p < 0,01$ ) , “нормалізація” даного показника (в порівнянні з контрольною групою) свідчила про подальший негативний перебіг післяопераційного періоду у хворих, оскільки ефективність імунної відповіді була недостатньою для компенсації альтеративної дії мікроорганізмів і токсинів. На дефіцит Т-клітинної ланки вказував ЛТклІ, який на 1-2 добу після операції знижувався в 2 рази на 3-4 добу та різко зростав на 7-8 добу ( $20,03 \pm 1,4$  проти  $11,7 \pm 1,93$  у.о.в нормі,  $p < 0,01$ ). Зі сторони гуморальної ланки імунітету спостерігалось зниження до 1-2 доби післяопераційного періоду абсолютної ( $354,1 \pm 47,7$  проти  $515,8$  абс./мкл в нормі) та відносної кількості В-лімфоцитів ( $21,2 \pm 2,02$  проти  $35,1 \pm 1,97\%$  в нормі, при  $p < 0,01$ ), імуноглобулінів класу М ( $1,01 \pm 0,02$  проти  $1,14 \pm 0,03$  г/л в нормі, при  $p < 0,01$ ), зростанням ІgG, ЦІК, підвищенням ЛВклІ в 2,9 рази ( $34 \pm 4,83$  проти  $11,8 \pm 1,94$  у.о. в нормі, при  $p < 0,01$ ), зниженням імуноглобулінпродукуючої функції В-лімфоцитів. На 3-4 добу післяопераційного періоду відмічали різке підвищення абсолютної та відносної кількості В-лімфоцитів ( $790 \pm 187,6$  проти  $354,1 \pm 47,7$  абс./мкл з попереднім терміном обстеження, при  $p < 0,05$ ), зростанням концентрації ІgA, ЦІК, з тенденцією до зниження ІgG та зниженням ЛВклІ ( $18,6 \pm 3,35$  проти  $34 \pm 4,83$  порівняно з попереднім терміном обстеження, при  $p < 0,05$ ). Показники імуноглобулінпродукуючої функції В-лімфоцитів (CD22+) наближаються до показників норми. На 7-8 добу післяопераційного періоду відбувається різке зниження абсолютної ( $192,3 \pm 37,2$  проти  $515,8 \pm 99,7$  абс./мкл в нормі, при  $p < 0,01$ )

Формула розладів імунної системи (ФРІС) у хворих на розлитий перитоніт в ранньому післяопераційному періоді без та з імунокорекцією

Таблиця

№	Доба після операції	ФРІС	Ступінь імунних розладів	ФРІС	Ступінь імунних розладів
		без імунофану		з імунофаном	
1	1-2 доба	CD3 <sup>+2</sup> CD4 <sup>+2</sup> CD8 <sup>+1</sup> CD16 <sup>+2</sup> CD22 <sup>-2</sup> IgA <sup>-1</sup> IgM <sup>-1</sup>	I - II ступінь імунних розладів	CD3 <sup>+1</sup> CD4 <sup>+2</sup> CD22 <sup>-1</sup> IgA <sup>-1</sup> IgM <sup>-1</sup>	I - II ступінь імунних розладів
2	3-4 доба	Лімф <sup>+2</sup> CD3 <sup>+3</sup> CD4 <sup>+3</sup> CD22 <sup>-1</sup> IgA <sup>-1</sup> IgM <sup>-1</sup> ФЧ <sup>-1</sup> ФАН <sup>-1</sup>	I - III ступінь імунних розладів (з розширенням спектру)	Лімф <sup>+2</sup> CD3 <sup>+2</sup> CD16 <sup>+1</sup> CD4 <sup>+2</sup> IgA <sup>-1</sup>	I - II ступінь імунних розладів
3	7-8 доба	Лімф <sup>+1</sup> CD3 <sup>-2</sup> CD4 <sup>+3</sup> CD8 <sup>-1</sup> CD22 <sup>-2</sup> IgA <sup>-1</sup>	I - III ступінь імунних розладів	Лімф <sup>+2</sup> CD3 <sup>+1</sup> CD4 <sup>+2</sup> CD8 <sup>-1</sup> IgM <sup>+1</sup>	I - II ступінь імунних розладів

та відносної ( $16,3 \pm 2,46$  проти  $35,1 \pm 1,97\%$  в нормі, при  $p < 0,01$ ) кількості В-лімфоцитів, зниженням концентрації IgG ( $11,8 \pm 0,96$  проти  $14,2 \pm 1,02$  г/л на 1-2 добу після операції, при  $p < 0,01$ ), зниження показників ЦІК ( $115,3 \pm 18,6$  проти  $160,6 \pm 33,3$  у.о. порівняно з попереднім терміном при  $p < 0,05$ ). Зростанням концентрації Ig A ( $2,5 \pm 0,17$  проти  $1,5 \pm 0,04$  г/л з попереднім терміном обстеження, при  $p < 0,01$ ). Різке зростання в 5,9 рази ЛВклІ ( $70,6 \pm 19,3$  проти  $11,8 \pm 1,94$  у.о. в нормі, при  $p < 0,01$ ), зростанням загальної імуноглобулінпродукуючої функції В-лімфоцитів. Формула імунних розладів у хворих І групи представлена в таблиці.

При клінічній оцінці ефективності застосування імунофану у хворих II групи не було виявлено жодного випадку погіршення стану хворого. Дані про суб'єктивний стан хворих, що отримували імунофан, свідчили про його позитивний ефект. Хворі відмічали покращення самопочуття, зменшення слабкості та почуття дискомфорту. Також вплив імунофану проявлявся в більш швидкому загоєнні післяопераційних ран, зменшенням гнійних виділень із дренажів, зменшенні інтоксикації організму. Аналіз показників імунного статусу показав наступні зміни: зі сторони неспецифічної резистентності – ФЧ знижувалось на 1-2 добу ( $4,95 \pm 0,05$  проти  $5,25 \pm 0,1$  од. в нормі, при  $p < 0,05$ ), з подальшою нормалізацією показників на 3-4 добу та зростанням до 7-8 доби післяопераційного періоду. Показник ФАН в післяопераційному періоді постійно зростав, з незначним зниженням на 3-4 добу. Абсолютна кількість натуральних кілерів (CD16+) під впливом імунофану зростала до 3-4 доби після операції ( $571 \pm 77,2$  проти  $329,2 \pm 90,4$  абс./мкл в нормі, при  $p < 0,05$ ) з подальшим зниженням до 7-8 доби. Відносна кількість натуральних кілерів змінювалась аналогічно; зростала до 3-4 доби, з подальшою нормалізацією даного показника до 7-8 доби ( $26 \pm 1,65$  на 3-4 добу проти  $20,5 \pm 2,9$  на 7-8 добу, при  $p < 0,05$ ). Відмічалось зростання абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3+), ( $1152 \pm 201$  на 3-4 проти  $562 \pm 69,4$  абс./мкл на 1-2 добу післяопераційного періоду, при  $p < 0,01$ ), залишаючись високою до 7-8 доби. Зростали субпопуляції Т-хелперів (CD4+) та зниження субпопуляції Т – супресорів (CD8+), зі зростанням і послідуною нормалізацією ІРІ на 3-4 добу. ЛТклІ нормалізувався на 3-4 добу післяопераційного періоду, з незначним зниженням до 7-8 доби, що свідчить про наростання загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3+). У гуморальній ланці імунітету спостерігалась тенденція до збільшення абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD22+)

( $436 \pm 85$  на 1-2 добу проти  $697 \pm 37,3$  абс./мкл до 7-8 доби післяопераційного періоду, при  $p < 0,01$ ). Про таку тенденцію також вказує зниження ЛВклІ ( $21,2 \pm 7,7$  на 1-2 добу проти  $13,3 \pm 1,25$  у.о., при  $p < 0,05$ ). Спостерігалась позитивна динаміка в наростанні імуноглобулінів класу G та M та зниження сироваткового імуноглобуліну класу A. Так, Ig M з 1-2 доби недостовірно знижувався до 3-4 доби післяопераційного періоду з подальшим зростанням до 7-8 доби ( $1,12 \pm 0,18$  на 1-2 добу до  $1,3 \pm 0,15$  г/л 7-8 доби, при  $p < 0,05$ ), Аналогічна динаміка прослідковується для ЦІК. Концентрація IgG зростала з 1-2 доби післяопераційного періоду ( $12,2 \pm 0,7$  г/л) до 7-8 доби ( $33,3 \pm 0,4$  г/л, при  $p < 0,05$ ). Концентрація сироваткового IgA, навпаки, змінювалась наступним чином: зростаючи до 1-2 доби післяопераційного періоду ( $2,65 \pm 0,32$  проти  $1,3 \pm 0,05$  г/л в нормі, при  $p < 0,01$ ), мала тенденцію до зниження на 7-8 добу ( $1,4 \pm 0,24$  г/л, при  $p < 0,05$ ). Хоч при аналізі показника IgA відмічається його нормалізація на 3-4 добу, так він залишається без змін до 7-8 доби післяопераційного періоду, що свідчить, що IgA синтезується В-лімфоцитами, але його сироваткова фракція переходить в секреторну в слизовій ШКТ.

Показник загальної імуноглобулінпродукуючої функції В лімфоцитів зростав на 1-2 добу в 1,5 рази, залишаючись високим на 3-4 добу, з подальшою нормалізацією на 7-8 добу післяопераційного періоду.

Таким чином, застосування імунофану покращує показники імунного статусу та загальний стан організму хворих на розлитий перитоніт.

### Висновки

1. У хворих на розлитий перитоніт проявляються ознаки комбінованого вторинного імунодефіциту (I-III ступінь імунних розладів), при якому найбільш значущими змінами зі сторони імунної системи є порушення зі сторони Т- та В- клітинної ланки імунітету, фагоцитозу зі зниженням загальних Т-лімфоцитів (CD3+), субпопуляції (CD8+) та В-лімфоцитів (CD22+), IgG, IgM, ЦІК. Виражені імунні розлади спостерігаються на 3-4 добу післяопераційного періоду у вигляді комбінованого типу імунних розладів, що зумовлює необхідність проведення імуномодулюючої терапії.

2. Використання імунофану в комплексному лікуванні хворих на розлитий перитоніт призводить як до покращання перебігу захворювання, покращання показників імунного статусу, так і зменшення ймовірності виникнення гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді.

## ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРЕКЦИЯ ПРИ РАЗЛИТОМ . ПЕРИТОНИТЕ

V.P. Poliiviy, F.G. Kulachek, Yu.M. Solovey

**Реферат.** Одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии остается повышения эффективности комплексного лечения больных с разлитым перитонитом, о чем свидетельствуют показатели летальности. Установлено, что течение и исход перитонита зависят от отношения факторов агрессии (микробный) и защиты, что требует изучения иммунного статуса для соответствующей ее коррекции. Цель работы. Повысить эффективность лечения больных с разлитым перитонитом путем включения в комплексное лечение таких больных иммунофана. Материал и методы. Проведена комплексная оценка основных показателей иммунитета у больных с разлитым перитонитом в раннем послеоперационном периоде (1-8 сутки). Для оценки иммунного статуса при перитоните использованы тесты I уровня, которые включали оценку фагоцитоза, клеточного T- и B-клеточного звена иммунитета и гуморального. Для оценки нарушений иммунной системы использовали универсальный метод оценки иммунных расстройств. Результаты исследования и обсуждение. Установлено, что у больных с разлитым перитонитом выявляются проявления вторичного иммунодефицита (I – III уровень иммунных расстройств), при котором проявляются нарушения со стороны T- и B-клеточного звена иммунитета, а также фагоцитоза : со снижением общих T-лимфоцитов (CD3+), субпопуляции (CD8+) и B-лимфоцитов(CD22+), IgG, IgM, циркулирующих иммунных комплексов. Наиболее выраженные иммунные расстройства наблюдаются на 3-4 сутки послеоперационного периода в виде комбинированного типа иммунных расстройств, что требует проведения иммуномодулирующей терапии. Включение иммунофана в комплексное лечение больных с разлитым перитонитом приводит как к улучшению течения болезни, уменьшению гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде, так и к восстановлению показателей иммунного статуса больных.

**Ключевые слова:** разлитой перитонит, иммунный статус, иммуномодулирующая терапия, иммунофан

## IMMUNE DISORDERS AND THEIR CORRECTION WITH DIFFUSE PERITONITIS

V.P. Poliiviy, F.G. Kulachek, Yu.M. Solovey

**Abstract.** One of the important problems in abdominal surgery is increasing efficacy of the complex treatment of patients with diffuse peritonitis. The course and prognosis of peritonitis are found to depend on the correlation between the factors of aggression (microorganism) and defense, that requires examination of the immune status and certain correction. Objectives of the research: To increase the efficacy of treating patients afflicted with various forms of acute peritonitis by means of introducing *Immunofan* into the course of treatment. Materials and methods: A

comprehensive estimation of the main immune indices of the patients with diffuse peritonitis in early post-operation period (1-8 day) has been conducted. To estimate immune status with peritonitis the 1<sup>st</sup> level tests have been used including estimation of phagocytosis, cellular chain of immunity, humoral chain of immunity. To estimate disorders of the immune system a universal method of estimating immune disorders has been used. Results of the research and their discussion. The patients with diffuse peritonitis were found to possess the signs of combined secondary immunodeficiency (I-III degree of the immune disorders) which is characterized by the most considerable changes in the immune system: T and B cellular chain of immunity, phagocytosis with decrease of general T-lymphocytes (CD3+), subpopulation (CD8+) and Blymphocytes (CD22+), IgG, IgM. The most marked immune disorders are found on the 3-4 day of post-operation period as a kind of a combined type of immune disorders stipulating the necessity of performing immune-modeling therapy. Introducing *Immunofan* into the complex treatment of patients with diffuse peritonitis results in improvement of the course of the disease, decrease of purulent-septic complications in post-operation period and immune status of patients.

**Key words:** diffuse peritonitis, immune status, immune-modeling therapy, *Immunofan*.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Біляєва О.О. Комплексне лікування перитоніту та профілактика його ускладнень (експериментально-клінічне дослідження): Автореф. дис...док. мед. наук. 14.01.03. Київ, 1999. – 33 с.
2. Бунятян К.А. Вторичная иммунная недостаточность у хирургических больных: рациональная диагностика и коррекция: Автореф. дис...док.мед.н.: 14.00.36 / РГМУ., 2007. – 50 с.
3. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / Под ред. А.В. Караулова. – М.:МИА, 2002. – 651 с.
4. Леонович С.И., Алексеев С.А., Гаин Ю.М и др. Особенности иммунологического статуса при перитоните и методы его коррекции.-Минск.-2000.-21с.
5. Лебедев В.В., Шелепова Т.М., Степанов О.Г и др. Иммунофан – регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней. – Москва. – 1998. – 199 с.
6. Мильков Б.О., Полянский И.Ю., Шамрей Г.П. и др. Классификация гнойных форм перитонита // Клин. Хирургия. – 1991. – № 4. – С.57-60.
7. Перитонит: Практическое руководство / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда, М.И.Филимонова. – М.:Литтерра, 2006. – 208 с.
8. Польовий В.П. Характеристика неспецифічної резистентності і гуморального імунітету у хворих літнього віку з абдомінальною травмою // Український журнал медицини катастроф імені Г.О. Можасва. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 55-61.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTIKA. – М., 2002. – 305 с.