

А. Б. КЕБКАЛО¹, А. А. ЧАНТУРІДЗЕ², О. В. ТКАЧУК¹

ІМУННИЙ ДИСБАЛАНС У ПАТОГЕНЕЗІ АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ ПРИ ПЕРВИННИХ ТА ВТОРИННИХ АБСЦЕСАХ ПЕЧІНКИ. ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

¹ Кафедра хірургії та проктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика; ² КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня» <olia-tkachuk@i.ua>

Визначали маркери імунного дисбалансу у хворих на абдомінальний сепсис внаслідок первинних і вторинних абсцесів печінки, вивчали методи корекції порушень в організмі та їх ресусцитацію. Проаналізовано результати лікування 64 хворих з первинними та вторинними абсцесами печінки. Отримані результати аналізу свідчать про виражений імунний дисбаланс і формування вторинного імунodefіциту за Т-супресорним типом. Головним етапом лікування при абдомінальному сепсисі внаслідок первинних та вторинних абсцесів є санація вогнища інфекції з антибактеріальною, гепатопротекторною та дезінтоксикаційною терапією.

Ключові слова: абдомінальний сепсис; первинні та вторинні абсцеси печінки.

Вступ. Сепсис – проблема медичного, демографічного та економічного характеру. Поняття сепсису, септичного шоку неодноразово розглядали у літературі (останній перегляд Sepsis-3 2016). Це синдром імунного, фізіологічного, патологічного і біохімічного дисбалансу функцій організму у відповідь на інфекційне ураження. За останні п'ять років у всіх країнах світу спостерігається суттєве збільшення кількості пацієнтів із сепсисом. За даними численних наукових досліджень, абдомінальний сепсис залишається одним з життєво небезпечних і тяжких ускладнень у сучасній хірургії [3, 4, 7]. Захворюваність на сепсис збільшується на 5–9 % щорічно [6]. У країнах Західної Європи кількість хворих на сепсис становить 2–18 %, на септичний шок – 3–4 % загальної кількості пацієнтів відділень хірургії, інтенсивної терапії та реанімації [9].

Патогенез сепсису – питання досить складне та вимагає детального вивчення. Існує безліч теорій, найбільш точна патогенетична характеристика сепсису нині належить теорії імунного дисбалансу [2]. Ця теорія є фактичною асиміляцією різних патогенетичних теорій імунного дисбалансу, імунodeпресії та «імунного хаосу». Ключовою ланкою даної теорії є межа переходу контрольованого і компенсованого організмом інфекційного захворювання (раніше, до прийняття Sepsis-3, у літературі його розглядали як синдром системної запальної реакції – ССЗР) у декомпенсований, патологічний стан. Декомпенсація захисних властивостей організму призводить до виникнення основних клінічних варіантів генералізації інфекції – сепсису, септичного шоку. Теорія імунного дисбалансу пояснює різні варіанти клінічного перебігу в стадії компенсації при різних збудниках інфекції у вогнищі запалення [10, 11]. В стадії компенсації імунна система організму здатна дати адекватну відповідь, при цьому захисна реакція лімітує патологічний процес.

В стадії декомпенсації у патогенезі сепсису важливу роль відіграє неконтрольоване імунітетом гіперпродукування цитокінів [1]. Так, при мікробній інвазії та ендотоксемії клітини імунної системи починають активно виробляти про-і протизапальні цитокіни: інтерферони, цитотоксичні і гемопоетичні білки [1]. На фоні ендотоксемії та вивільнення ензимів виникає вазодилатація та вазоконстрикція, збільшення судинної проникності, ішемія/реперфузія, адгезія лейкоцитів, внутрішньосудинне зсідання крові, капілярний стаз тощо, що призводить до

набряку, гемоконцентрації, порушення капілярного і венозного відтоку, мікросомального окислення печінки. Відомо, що цей вид реакцій монооксигеназного шляху окислення є захисною реакцією організму для окислення різноманітних сторонніх сполук, які перетворюються на нешкідливі чи стають більш розчинними у воді та легко виводяться з організму. Порушення монооксигеназного і редуктазного ланцюгів мікросом ендоплазматичного ретикулу (ЕПР) гепатоцитів викликає ураження печінки та потенціює генералізацію процесу на фоні імунного дисбалансу.

Нині проблема сепсису та імунодепресії на фоні ураження печінки немає чітких імунологічних критеріїв, недостатньо вивчено методи корекції порушень в організмі і їх ресусцитація. Поширення цієї патології, відсутність єдиного алгоритму лікування при коморбідності, поява і впровадження у клінічну практику нових технологій лікування – неповний перелік проблем, що потребують подальшого дослідження.

Мета дослідження – визначити маркери імунного дисбалансу у хворих на абдомінальний сепсис внаслідок первинних і вторинних абсцесів печінки, вивчити методи корекції порушень в організмі та їх ресусцитацію.

Матеріали і методи. Матеріалами дослідження були результати лікування 64 хворих з первинними та вторинними абсцесами печінки, пролікованих за період з 2014 по 2016 р. в хірургічному відділенні КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри хірургії та проктології НМАПО ім. П. Л. Шупика. При цьому первинні та вторинні абсцеси мали різну етіологію (табл. 1).

Таблиця 1. Етіологія абсцесів печінки

Абсцеси печінки	Дослідна група (<i>n</i> = 33)		Контрольна група (<i>n</i> = 31)		P
	абс. од.	%	абс. од.	%	
Первинні (всього)	27	42,2	25	39,05	< 0,05
холангіогенні	12	18,75	14	21,9	< 0,05
гематогенні	2	3,125	1	1,56	< 0,05
контактні	2	3,125	3	4,69	< 0,1
криптогенні	11	17,2	7	10,9	< 0,05
Вторинні (всього)	6	9,375	6	9,375	< 0,05
нагноєння непаразитарних кіст	3	4,69	2	3,125	< 0,05
нагноєння ехінококових кіст	1	1,56	2	3,125	< 0,05
інфікування вогнищ розпаду добро- та злоякісних пухлин	2	3,125	2	3,125	< 0,05

P < 0,1 – різниця на рівні статистичної тенденції; P < 0,05 – статистично достовірна різниця.

Зокрема, холангіогенні абсцеси печінки виникали в результаті постхолецистектомічного синдрому, резидуального холедохолітіазу, холангіту, механічної жовтяниці, стенозу великого дуоденального сосочка, біліарного панкреонекрозу, а також при міграції деяких видів паразитів (особливо при аскаридозі, опісторхозі, фасціольозі). Інфікування печінки гематогенним шляхом відбувається із струмом крові по системі ворітної вени (портальний шлях) на фоні гострого деструктивного апендициту, неспецифічного виразкового коліту, ускладнень дивертикуліту ободової кишки, деструктивного панкреатиту або поширеного гнійного перитоніту різної етіології. Контактні абсцеси спостерігаються при прориві в тканину печінки емпієми жовчного міхура і пенетрації в неї гастродуоденальних виразок. До вторинних абсцесів належать: нагноєння непаразитарних кіст, ехінококових кіст та інфікування вогнищ розпаду добро- і злоякісних пухлин.

Відповідно до поставленої мети, хворих із абсцесами печінки прямим методом розподілено на дві групи. В дослідну групу ввійшло 33 (51,6 %) хворих на сепсис внаслідок первинних та вторинних абсцесів печінки (діагноз встановлено згідно з останніми рекомендаціями міжнародної групи з дослідження сепсису та шкали SOFA/qSOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score) [5, 8]; до контрольної групи – 31 (48,4 %) пацієнт, у якого діагностовано первинні та вторинні абсцеси печінки без проявів сепсису. В дослідній групі було 16 (48,5 %) чоловіків та 17 (51,5 %) жінок, у контрольній – 15 (48,4 %) чоловіків та 16 (51,6 %) жінок. Вік хворих – від 21 до 83 років. Середній вік хворих дослідної групи – $(46,5 \pm 2,3)$ року, контрольної – $(48,9 \pm 2,7)$ року.

Для підтвердження діагнозу в алгоритмі обстеження використовували загально-новизначені клініко-лабораторні методи, ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, комп'ютерну томографію (КТ). Крім того, у всіх хворих визначали рівень прокальцитоніну імунолюмінометричним методом за допомогою діагностичного набору «Прокальцитонін-ЛюмиТест®»; мікроскопічно та математичним розрахунком – фагоцитарне число і фагоцитарний індекс; імуноферментний аналіз дав можливість оцінити рівень імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G. Оцінку лімфоцитарної субпопуляції лімфоцитів проводили з використанням лімфоцитотоксичного тесту, моноклональних антитіл до CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD19+, CD3-/CD16+CD56+ молекул (метод NIHUSA). Розраховували імунорегуляторний індекс (IPI) за співвідношенням Т-хелперів до Т-супресорів (CD4/CD8), що вказувало на спрямованість імунного дисбалансу. Циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом V. Haskova [5]. Хворим також проводили бактеріологічне дослідження крові на стерильність, здійснювали бактеріологічний посів матеріалу на визначення флори та чутливості до антибіотиків за допомогою апарату VITEKII.

Результати та їх обговорення. Серед пацієнтів контрольної групи середній показник рівня прокальцитоніну становив $(0,40 \pm 0,02)$ нг/мл, тоді як у дослідній групі він був у 15,5 раза вищим – $(6,09 \pm 0,35)$ нг/мл, що свідчить про високий ризик розвитку септичного шоку ($P < 0,01$). При дослідженні фагоцитозу не виявлено достовірної різниці середніх показників фагоцитарного індексу та фагоцитарного числа як у дослідній, так і в контрольній групах ($P < 0,05$). Показники IgA, IgG, IgM при госпіталізації були в межах норми в обох групах, що свідчить про формування первинної імунної відповіді за Т-залежним варіантом.

Проведене дослідження субпопуляцій лімфоцитів показало, що у хворих на сепсис (дослідна група) вдвічі нижчий рівень вмісту Т-лімфоцитів, вдвічі нижча кількість Т-хелперів на фоні майже незмінного середнього показника вмісту Т-супресорів у крові ($P < 0,05$).

У хворих на сепсис спостерігається зниження активності клітинного імунітету за рахунок пригнічення та зменшення кількості лімфоцитів (CD4), що стимулюють імунну відповідь, при майже незмінній кількості лімфоцитів, які її пригнічують (CD8). Слід звернути увагу також на те, що ці зміни відбуваються на фоні значного зменшення загальної кількості лімфоцитів у 5 разів та лейкоїдної реакції нейтрофільного типу, а зменшення Т-хелперної активності приводить до зниження показника IPI ($P < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Імунологічні показники субпопуляцій лімфоцитів у групах хворих при госпіталізації ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група ($n = 31$)	Дослідна група ($n = 33$)
Лейкоцити, г/л	$14,2 \pm 0,8$	$24,5 \pm 0,7$
Лімфоцити, %	$20,0 \pm 0,4$	$4,4 \pm 0,3$ *
Т-лімфоцити (CD3+), абс. клітин/мкл	$888,0 \pm 19,2$	$436,0 \pm 12,4$

Закінчення табл.2

Показник	Контрольна група (n = 31)	Дослідна група (n = 33)
Т-лімфоцити (CD3+), %	63,42 ± 0,90	54,0 ± 0,7
Т-хелпери (CD3+/CD4+) абс., клітин/мкл	563,0 ± 14,3	234,0 ± 16,7 *
Т-хелпери (CD3+/CD4+), %	40,23 ± 0,80	21,4 ± 0,5
Т-супресори (CD3+/CD8+) абс., клітин/мкл	261,0 ± 10,2	283,0 ± 14,1
Т-супресори (CD3+/CD8+), %	18,63 ± 0,50	21,3 ± 0,6
IPI Т-хелпери/Т-супресори (CD4+/CD8+)	2,2 ± 0,7	1,14 ± 0,20 *
В-лімфоцити (CD3-/CD19+) абс., клітин/мкл	210,0 ± 12,4	486,0 ± 15,3
В-лімфоцити (CD3-/CD19+), %	15,0 ± 0,7	34,5 ± 0,2 *
NK-лімфоцити (CD3-/CD16+CD56+) абс, клітин/мкл	182,0 ± 17,3	214,0 ± 12,4
NK-лімфоцити (CD3-/CD16+CD56+), %	12,97 ± 0,80	15,3 ± 0,7

* P < 0,05 – достовірність різниці імунологічних показників.

Слід зауважити, що у хворих на сепсис має місце пригнічення не лише клітинної ланки імунітету, а й глибокий дисбаланс гуморальної. Про це свідчить збільшення кількості В-лімфоцитів в 2,5 раза (P < 0,05), що лише підтверджує глибоку дисрегуляцію в імунній системі. На імунологічний дисбаланс також вказує збільшення у 2 та 2,5 раза показників велико- та дрібнодисперсних імунних комплексів порівняно з контролем (P < 0,05) (табл. 3). Одночасне зменшення показника IPI при збільшенні рівня ЦІК – одна з характерних змін у хворих на сепсис та високий ризик розвитку септичного шоку. Це вказує на виражений імунологічний дисбаланс, формування вторинного імунодефіциту за Т-супресорним типом.

Таблиця 3. Імунологічні показники циркулюючих імунних комплексів

Імунні комплекси, ум. од.	Контрольна група (n = 31)	Дослідна група (n = 33)
Великодисперсні	25,0 ± 1,5	55,0 ± 2,4 *
Дрібнодисперсні	210,0 ± 14,3	462,0 ± 11,2 *

* P < 0,05 – достовірність різниці імунологічних показників.

Для вирішення питання про адекватне комплексне лікування всім хворим проведено бактеріологічне дослідження вмісту абсцесів. Комплексне лікування хворих контрольної групи включало операційне втручання (відкритий метод чи лапароскопічно) або дренування абсцесу під контролем УЗД, раціональну антибактеріальну, гепатопротекторну, дезінтоксикаційну терапію. У дослідній групі, враховуючи тяжкість стану пацієнтів, виконували дренування абсцесів під контролем УЗД із санацією порожнини абсцесу розчином декасану та антибіотиків у поєднанні з болусною антибактеріальною терапією, масивною дезінтоксикаційною, гепатопротекторною терапією.

Під час досліджень клінічного перебігу встановлено, що у 7 (29,2 %) пацієнтів із сепсисом стан декомпенсації був купований протягом (2,50 ± 0,05) доби від початку стаціонарного лікування, а у решти 17 (70,8 %) хворих, незважаючи на адекватну терапію, зберігався тяжкий декомпенсований стан протягом (6,70 ± 0,06) дня. Це обумовлено множинним ураженням печінки, розташуванням абсцесів у воротах печінки, що вимагало дренування абсцесів за декількома етапами. Отже, адекватність оперативного втручання з проведенням санації вогнища інфекції, обсяг та характер комплексної терапії, безумовно, впливають на терміни купування системних запальних змін в організмі.

При аналізі результатів первинних бактеріологічних досліджень встановлено, що причиною інфекційного ураження була монокультура. Найчастіше монокультура представлена стафілококами – 43,7 %, ентеробактеріями – 45,6 % та неферментуючими грамнегативними бактеріями – 10,7 %. Серед стафілоkokів у більшості випадків виділяли *S. aureus*. У 4 (7,1 %) пацієнтів виділено коагулозо-негативні штами, представлені *S. epidermidis* та *S. capitis*. Серед ентеробактерій превалювали представники родів *E.coli* та *Proteus*. У решти пацієнтів виділяли *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*. Якщо в контрольній групі збудники були чутливі до антибіотиків цефалоспоринового ряду, фторхінолонів, то у хворих на сепсис збудники зберігали лише чутливість до моксифлоксацину, ванкоміцину, коломіцину, лінезоліду та тигацикліну.

Під час клініко-лабораторних досліджень у хворих на сепсис, яким проводили санацію абсцесів розчином декасану та антибіотика у поєднанні з оптимальною концентрацією антибіотика при парентеральному введенні, нами досягнуто скорочення терміну регресії абсцесів, незважаючи на тяжкість стану пацієнтів. Летальних випадків у дослідній групі було 2, тоді як у контрольній – 3 ($P < 0,1$). Причиною летальності стали гостра лівошлункочкова недостатність з набряком легень та поліорганна недостатність.

Висновки та перспективи подальших розробок. 1. Отримані результати аналізу показників імунोगрами у хворих на абдомінальний сепсис внаслідок первинних та вторинних абсцесів свідчать про виражений імунний дисбаланс і формування вторинного імунodefіциту за Т-супресорним типом. 2. Показники прокальцитоніну та імунорегуляторний індекс можуть бути маркерами прогресування сепсису і ризику розвитку септичного шоку. 3. Головним етапом лікування при абдомінальному сепсисі внаслідок первинних та вторинних абсцесів – санація вогнища інфекції з антибактеріальною, гепатопротекторною та дезінтоксикаційною терапією. 4. Багатогранність і складність патогенезу абдомінального сепсису на фоні імунного дисбалансу вимагають подальшого дослідження. Відкритим залишається питання про порушення детоксикаційної мікросомальної системи.

Список літератури

1. *Zavada H. V., Gain Yu. M., Alekseev S. A.* Хирургический сепсис. – Минск: Новое знание, 2003. – 236 с.
1. *Zavada N. V., Gain Yu. M., Alekseev S. A.* Hirurgical'seskij sepsis. – Minsk: Novoe znanie, 2003. – 236 s.
2. *Мальцева Л. А., Мосенцев Н. Ф., Лету-чая Л. А.* Абдоминальный сепсис: ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии // Укр. журн. екстрем. медици-ни ім. Г. О. Можаєва. – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 5–10.
2. *Mal'ceva L. A., Mosencev N. F., Letu-chaya L. A.* Abdominal'nyj sepsis: klyuche-vye voprosy diagnostiki i intensivnoj terapii // Ukr. zhurn. ekstrem. medicini im. G. O. Mo-zhaeva. – 2011. – T. 12, № 4. – S. 5–10.
3. *Сепсис: классификация, клинико-диагно-стическая концепция, лечение* / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2010. – 352 с.
3. *Sepsis: klassifikaciya, kliniko-diagnostiche-skaya koncepciya, lechenie* / Pod red. B. C. Savel'eva, B. R. Gel'fanda. – 2-e izd., dop. i pererab. – M.: ООО «Med. inform. agentstvo», 2010. – 352 s.
4. *Hernandez-Palazyn J., Fuentes-Garcna D., Burguillos-Lopez S. et al.* Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis // Med. Intensiva. – 2013. – Vol. 37, N 7. – P. 461–467.
5. *Howell Michael D., Davis Andrew M.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 801–810. Doi:10.1001/jama.2016.0287.
6. *Ihnet P., Peteja M., Vevra P. et al.* Current standards of care in the management of patients with abdominal sepsis // Rozhl. Chir. – 2015. – Vol. 94, N 6. – P. 234–237.

7. Jianfang Z., Chuanyum Q., Mingyan Z. et al. Epidemiology and Outcome of Severe Sepsis and Septic Shock in Intensive Care Units in Mainland China // PLOS One. – 2014. – Vol. 16, N 9. – P. 141–147.
8. Monti G., Landoni G., Taddeo D. Clinical aspects of sepsis: an overview // Methods Mol. Biol. – 2015. – Vol. 37, N 12. – P. 17–33.
9. Rhodes Andrew, Evans Laura E. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock // Critical Care Med. and Intensive Care Med. – 2016. – Vol. 45, N 3. – P. 1–67.
10. Sartelli Massimo, Catena Fausto, Di Saverio Salomone et al. Current concept of abdominal sepsis: WSES position paper // World J. of Emergency Surgery. – 2014. – N 9. – P. 16–21.
11. Vollmar B. Pathophysiological basis of surgery-linked sepsis // Chirurg. – 2011. – Vol. 82, N 3. – P. 199–207.

ИММУННЫЙ ДИСБАЛАНС В ПАТОГЕНЕЗЕ
АБДОМИНАЛЬНОГО СЕПСИСА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ
И ВТОРИЧНЫХ АБСЦЕССАХ ПЕЧЕНИ.
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ОПТИМИЗАЦИЯ
КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

А. Б. Кебало, А. А. Чантуридзе, О. В. Ткачук (Киев)

Определяли маркёры иммунного дисбаланса у больных абдоминальным сепсисом вследствие первичных и вторичных абсцессов печени, изучали методы коррекции нарушений в организме, их реанимацию. Проанализированы результаты лечения 64 больных с первичными и вторичными абсцессами печени. Полученные результаты анализа свидетельствуют о выраженном иммунном дисбалансе и формировании вторичного иммунодефицита Т-супрессорного типа. Главным этапом лечения при абдоминальном сепсисе вследствие первичных и вторичных абсцессов является санация очага инфекции антибактериальной, гепатопротекторной и дезинтоксикационной терапией.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис; первичные и вторичные абсцессы печени.

IMMUNE IMBALANCE IN THE PATHOGENESIS OF ABDOMINAL
SEPSIS IN THE PATIENTS WITH THE PRIMARY
AND SECONDARY LIVER ABSCESES. FEATURES
OF THE DIAGNOSTICS AND OPTIMIZATION
OF COMPLEX TREATMENT

А. Кебало¹, А. Чантуридзе², О. Ткачук¹ (Kyiv, Ukraine)

¹Shupyk National Medical Academy of the Postgraduate Education; ²Kyiv Regional Hospital

The purpose of our work was to identify markers of immune imbalance in the patients with abdominal sepsis due to primary and secondary liver abscesses, to study methods of the correction of the infraction in the organism and a volume of the infusion. There were analyzed the results of treatment of 64 patients with primary and secondary liver abscesses. The results of analysis indicate a pronounced immune imbalance and the formation of secondary immune deficiency at the T-suppressor type. The main stage of the treatment of abdominal sepsis due to primary and secondary abscesses is draining the source of infection with antibacterial, hepatoprotective and detoxification therapy.

Key words: abdominal sepsis; primary and secondary liver abscesses.