

**ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПЕРИТОНІТ**

Гресько М.М., Гресько М.Д.

*Буковинський державний медичний університет, кафедра хірургії, м. Чернівці, Україна,  
ORCID ID: 0000-0002-8586-7986,  
ORCID ID: 0000-0002-5387-3281,  
e-mail: maryna.gresko@gmail.com*

**Резюме.** Наведено аналіз клініко-імунологічного обстеження 56 хворих на гострий перитоніт, у яких використана запрограмована лапароскопія (ЗЛ). Доведено, що в умовах виснаження функціональної активності імунокомпетентних клітин та вторинного імунодефіциту, який спостерігається у хворих з інфекційно-токсичним шоком (ІТШ) та абдомінальним сепсисом (АС) на час проведення 3-5 запрограмованої лапароскопії, проведення імуностимуляції є недоцільним. При комплексному лікуванні гострого перитоніту на тлі так званого «імуного паралічу» обґрунтовано введення плазми донорів-реконвалесцентів, що перехворіли на гострий перитоніт.

**Ключові слова:** гострий перитоніт, інфекційно-токсичний шок, абдомінальний сепсис, запрограмована лапароскопія, титр специфічних антитіл, вторинний імунодефіцит.

**Вступ.** Незважаючи на досягнуті успіхи в діагностиці та лікуванні гострого перитоніту, летальність від цієї патології не має стійкої тенденції до зниження. Це пов'язано з тим, що в умовах синдрому поліорганної дисфункції, який виникає на тлі ендогенної токсемії та ентеральної недостатності, розвивається інфекційно-токсичний шок (ІТШ) [4]. А це все спричиняє тяжкий абдомінальний сепсис (АС), тому найраціональнішим оперативним втручанням для запобігання цього загрозливого для життя ускладнення є запрограмована лапароскопія (ЗЛ). За даними літератури, це оперативне втручання визначено такими термінами: «релапаротомія», «етапні лапароскопії», «релапаротомія за програмою» [2]. У доступній літературі автори доводять необхідність проведення ЗЛ [6, 8]. Оскільки ЗЛ збільшує ризик виникнення післяопераційних ускладнень, обговорюються покази до її проведення та необхідність індивідуалізованої оцінки стану хворого, а також до вибору оптимальної хірургічної тактики. Загалом, усі дослідники схиляються на думці, що незалежно від механізму розвитку гострого перитоніту, летальність при розвитку ІТШ залишається на високому рівні та досягає 80%. Так, сьогодні близько 42% летальних випадків по Україні зумовлена гнійно-септичними ускладненнями [11].

**Обґрунтування дослідження.** Природні антитіла в організмі людини синтезуються постійно. Синтез природних антитіл здійснюють В1-лімфоцити. Вони створюють пул імуноглобулінів, які містять антитіла практично до будь-якого типового антигену патогенних мікроорганізмів ще до моменту антигенної стимуляції. Такі антитіла належать до IgM і є поліреактивними, у зв'язку з чим мають низьку спорідненість до антигенів [9]. Їх функція полягає у негайному зв'язуванні певної кількості патогенів у той час, коли ще не відбувається синтез специфічних антитіл. При цьому природні антитіла виступають у ролі опсонінів або активують комплемент за класичним шляхом.

Генералізація інфекції зумовлена переважанням активності збудника над бактеріостатичними можливостями організму. Варто підкреслити, що сепсис розвивається не в результаті порушення імунітету взагалі, а внаслідок зриву в одній із його ланок, що спричиняє порушення синтезу антитіл або зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, або ж порушення проліферації лімфоцитів. Тому, в більшості

випадків сепсис початково зумовлений одним збудником, розмноженню якого повинна перешкодити активація скомпromетованої ланки імунного захисту.

Шлунково-кишковий тракт містить нормальну мікрофлору, яка не тільки бере участь у травленні, але й у формуванні імунної реактивності організму (перешкоджає розвитку патогенної мікрофлори). Саме тому асоційована з кишечником лімфоїдна тканина є найсильнішою імунною ланкою в організмі людини, так як виконує роль ефективного бар'єру проти ендотоксинів і бактерій у просвіті кишки. Крім того, взаємодія між організмом людини і мікрофлорою кишки зумовлює низку фізіологічних функцій шлунково-кишкового тракту в нормі. Для кожного відділу шлунково-кишкового тракту характерна певна мікрофлора. Отже, просвіт шлунково-кишкового тракту навіть здорової людини містить бактерії та мікробні токсини в кількості, яка перевищує ту, яка може викликати його смерть. Саме тому існує система бар'єрів, яка відокремлює внутрішнє середовище організму людини від вмісту кишечника. Слід також вказати на такий важливий фізіологічний феномен, як транслокація ендотоксину, що спричиняє підвищення активності ретикулоендотеліальної системи (РЕС), особливо клітин Купфера у печінці. У нормі потужний імунний каскад забезпечує швидку захисну відповідь на вторгнення мікробів до організму людини [10]. Якщо вище перераховані природні захисні механізми не в змозі протистояти мікроорганізмам і токсинам, то відбувається транслокація. При недостатності імунного захисту інфекція може швидко генералізуватися. З іншого боку, надмірна імунна відповідь також здатна нашкодити організму у зв'язку з масивним вивільненням ендогенно синтезованих прозапальних речовин, які призводять до розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ-SIRS) [4]. Виділяють три стадії перебігу цього синдрому: 1. Локальна продукція цитокінів у відповідь на надмірне ушкодження або інфекцію. 2. Захисне вивільнення незначної кількості цитокінів до кровотоку. 3. Масивна системна реакція, зумовлена генералізованою дією прозапальних цитокінів на капіляри, що призводить до порушення системи мікроциркуляції. На цій стадії ССЗВ взаємодія про- і антизапальних медіаторів проходить у дві фази – початковий та кінцевий періоди. Початковий період – гіперзапалення (або так зване «божевільне запалення»), яке характеризується вивільненням надвисоких концентрацій прозапальних цитокінів та оксиду азоту, які спричиняють розвиток шоку і формування синдрому поліорганної недостатності [5]. Кінцевий період характеризується розвитком компенсаторної антизапальної відповіді, яка призводить до зниження функціональної активності імунокомпетентних клітин, тобто до розвитку так званого «імуного паралічу». Принципове значення у його розвитку має виснаження прозапальних механізмів. Це є своєрідна реакція імунокомпетентних клітин на масивну інфекцію і різноманітні екстремальні впливи. Проявляється імунопараліч Т-клітинною дисфункцією – неповноцінною проліферацією Т-лімфоцитів під впливом надмірної антигенної або цитокінової (ІЛ-2 і ІФН-γ) стимуляції. Пригнічує роботу імунокомпетентних структур також загальне знеболення, без якого неможливо обійтись, а також і безпосередньо оперативне втручання. Все це зумовлює актуальність досліджень коре-

кції вторинного імунодефіциту у хворих з ознаками ІТШ на тлі занедбаного гострого перитоніту [3].

**Мета дослідження:** обґрунтувати метод корекції порушень рівня специфічних антитіл проти хірургічної мікрофлори в комплексному лікуванні хворих з ознаками ІТШ на тлі занедбаного гострого перитоніту.

**Матеріал і методи.** Матеріал дослідження становили: контрольна група – 22 здорових донори; 26 донорів – реконвалесцентів, які перехворіли на гострий перитоніт; 56 хворих на поширений гострий перитоніт. Серед них чоловіків – 39 (69,5%), жінок – 17 (30,4%), віком від 23 до 82 років (середній вік –  $54,61 \pm 4,63$  роки). Усі перенесли оперативні втручання у зв'язку з розвитком (АС) та перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Обласної комунальної установи «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

Тяжкість перитоніту оцінювали за Мангеймським перитонітним індексом (МПІ) [1, 7]. Для оцінки порушень імунної системи застосували дослідження титру специфічних антитіл проти ешерихій, клебсієл, псевдомонад, стафілококу, бактероїдів, пептококів, які визначались шляхом постановки розгорнутої реакції аглютинації по класичній методиці (М.О. Біргер, 1982). Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgraphics". Показники оцінюючих шкал підраховували на момент поступлення хворого в стаціонар та на час проведення ЗЛ.

З урахуванням лікувальної тактики всіх хворих було розділено на три групи: I група –  $n=17$  (30,4%) хворих, котрим під час першої операції черевна порожнина закрита на «ситуаційні шви», наступна ЗЛ закінчена закриттям

черевної порожнини наглухо; II група –  $n=24$  (42,9%) хворих, котрим була проведена операція, а потім виконана релапаротомія «за вимогою»; III група  $n=15$  (26,8%) хворих, котрим з першого оперативного втручання ЗЛ проводились «за програмою».

З урахуванням тяжкості перитоніту та формування адекватної клітинної і гуморальної імунної відповіді хворі розподілені на групи: I група –  $n=17$  (30,4%) хворих  $МПІ \leq 20$ ; II група –  $n=19$  (33,9%) хворих з  $МПІ = 21-30$ , яким застосовувалась імуномодельюча терапія імунофаном; III група  $n=20$  (35,7%) хворих з  $МПІ = 21-30$ , яким застосовувалась пасивна імунотерапія, з них 12 хворим переливалась плазма від донорів-реконвалесцентів, що перехворіли на гострий перитоніт, а 8 хворим (група порівняння) переливалась плазма від здорових донорів.

**Результати дослідження.** Проведені нами дослідження титру антитіл проти хірургічної мікрофлори у 35 осіб, які перенесли гострий перитоніт, показали, що у 26 (74,3%) випадків у крові визначається їх висока концентрація. Плазма крові таких реконвалесцентів є імунним середовищем (гіперімунною плазмою) і направлена проти хірургічної мікрофлори, яка викликає перитоніт (табл. 1).

На підставі проведених досліджень у 26 донорів-реконвалесцентів проведено забір крові, із якої виготовлена суха плазма. Остання використана в комплексному лікуванні 12 хворих на розлитий перитоніт. Контролем була група 8 хворих на гострий перитоніт, яким переливалась плазма від здорових донорів (табл. 2).

Таблиця 1

Рівень титру антитіл у сироватці крові донорів-реконвалесцентів через 3-19 місяців після перенесеного гострого перитоніту

Досліджувана мікрофлора	Досліджувана мікрофлора	Величини титру антитіл		Коефіцієнт вірогідності р
		Донори-реконвалесценти	Здорові донори	
Ешерихії	$M \pm m$ n	$4,68 \pm 0,27$ 18	$3,55 \pm 0,17$ 22	< 0,01
Клебсієли	$M \pm m$ n	$2,12 \pm 0,06$ 20	$1,97 \pm 0,05$ 22	< 0,05
Псевдомонади	$M \pm m$ n	$6,57 \pm 0,80$ 16	$3,39 \pm 0,20$ 22	< 0,01
Патогенні стафілококи	$M \pm m$ n	$9,45 \pm 1,31$ 21	$3,17 \pm 0,19$ 22	< 0,01
Бактероїди	$M \pm m$ n	$6,03 \pm 0,67$ 19	$3,09 \pm 0,31$ 22	< 0,01
Пептококи	$M \pm m$ n	$5,91 \pm 0,81$ 18	$2,95 \pm 0,27$ 22	< 0,01

Таблиця 2

Динаміка титру антитіл у хворих на перитоніт під час лікування

Антитіла мікрофлори до	Використання плазми здорових донорів			Використання плазми донорів-реконвалесцентів		
	до переливання $M \pm m$ n=8	після переливання $M \pm m$ n=8	Коефіцієнт вірогідності р	до переливання $M \pm m$ n=15	після переливання $M \pm m$ n=15	Коефіцієнт вірогідності р
Ешерихії	$3,16 \pm 0,29$	$3,12 \pm 0,20$	>0,05	$2,97 \pm 0,17$	$4,09 \pm 0,20$	<0,05
Патогенні стафілококи	$3,28 \pm 0,42$	$3,26 \pm 0,25$	>0,05	$2,78 \pm 0,19$	$3,72 \pm 0,19$	<0,05
Псевдомонади	$3,29 \pm 0,33$	$3,31 \pm 0,32$	>0,05	$2,92 \pm 0,16$	$3,56 \pm 0,17$	<0,05
Клебсієли	$1,85 \pm 0,10$	$1,78 \pm 0,10$	>0,05	$1,77 \pm 0,10$	$2,11 \pm 0,06$	<0,05

**Обговорення результатів.** На основі клініко-імунологічних обстежень перша група (17 хворих) з приводу перитоніту ( $МПІ \leq 20$ ) характеризується I ступенем імунних розладів та супроводжується активацією імунокомпетентних клітин з формуванням адекватної ефективною клітин-

ної та гуморальної імунної відповіді. Хворим під час першого оперативного втручання ліквідована основна причина, але не було впевненості у достатній функції ураженого органа, тому черевна порожнина закрита на «ситуаційні

шви». Це були хворі з порушенням брижового кровопостачання та защемленими вентральними грижами.

У хворих II групи з розлитим перитонітом (МПІ 21-30) була проведена операція, а потім виконана релапаротомія «за вимогою», в подальшому проводились ЗЛ (2-3 рази) «за програмою». У 13 хворих застосовувався імунomodulatory імунфан по 50 мг внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж 5 діб, далі по 50 мг через добу (5 ін'єкцій). Установлено, що в перші три доби після першої ін'єкції мала місце тенденція зниження титру антитіл проти еширихій, патогенних стафілококів, псевдомонад у 7 хворих та у 4 хворих проти клебсіел. Не було тенденції зниження титру антитіл проти еширихій, патогенних стафілококів, клебсіел у 2 хворих. Підвищення титру антитіл проти еширихій, патогенних стафілококів спостерігалось тільки в одному випадку (7,7%), проти клебсіел – у двох (15,4%), і у 6 (46,2%) хворих – проти псевдомонад.

У 31 (54,5%) хворих на час проведення на 3-5-ої ЗЛ спостерігалися ознаки виснаження функціональної здатності захисних механізмів. Так титр антитіл проти еширихій на час проведення на 3-ої ЗЛ (9 хворих) був  $2,92 \pm 0,22$  (К. –  $3,55 \pm 0,17$ )  $p < 0,05$ ; на час проведення на 4-ої ЗЛ (5 хворих) –  $2,83 \pm 0,01$ ; на час проведення на 5-ої ЗЛ (19 хворих) –  $2,96 \pm 0,15$ . Титр антитіл проти патогенних стафілококів на час проведення на 3-ої ЗЛ (8 хворих) становив  $2,87 \pm 0,28$  (К. –  $3,17 \pm 0,19$ )  $p > 0,05$ ; на час проведення на 4-ої ЗЛ (7 хворих) –  $2,83 \pm 0,01$ ; на час проведення на 5-ої ЗЛ (18 хворих) –  $2,78 \pm 0,19$ . Померло 9 (16,1%) хворих.

В умовах найбільш вираженого імунного виснаження стимуляція імунної системи була недоцільна, єдиний шлях – це проведення пасивної імунотерапії. У 8 хворих гіперімунна плазма переливалась одноразово, у 4 хворих – двічі. Показаннями до повторного переливання гіперімунної плазми були відсутність покращання в клінічній картині та слабка динаміка титру антитіл у хворих на перитоніт після переливання гіперімунної плазми.

#### Висновки:

1. В умовах виснаження функціональної активності імунотетентних клітин та вторинного імунodefіциту, який спостерігається у хворих з ІТШ та АС на час проведення 3-5 запрограмованої лапароперції, проведення імуностимуляції є недоцільним.

2. При комплексному лікуванні гострого перитоніту на тлі так званого «імунного паралічу» обнадійливі результати може дати використання плазми донорів-реконвалесцентів, що перехворіли на гострий перитоніт.

#### References:

1. Kashpitar' A.V. Peritoneal'nyy indeks Mangeyma u patsiyentov s abdominal'nyy sepsisom. Shpytal'na khirurgiya. 2013. №3. P. 115.
2. Grubnik V.V., Koychev Ye.A. Rol' "ranney" relaparotomii v lechenii patsiyentov s ostrym razlytym gnoynym peritonitom. Khirurgiya Ukrayiny. 2015. № 4. P. 54-58.
3. Hres'ko M.M. Aktual'ni problemy prognovannya tyazhkosti stanu khvorykh na hostryy perotonit Materialy ХКНІІІ z"yizdu khirurgiv Ukrayiny. Kyiv 21-23 zhovtnya 2015 r. – P. 643-644.
4. Ioffe I.V., Lyesnyy V.V. Osoblyvosti mikrobnogo peyzazu u khvorykh iz rozlytym perytonitom pry etapnykh prohramovanykh khirurgichnykh sanatsiyakh cherevnoyi porozhnyny. Ukrayins'kyy zhurnal khirurgiyi. 2015. № 1-2. P. 51-55.
5. Savolyuk S.I., Hudz' M.A., Katsal V.A. Dynamika pokaznykiv tsytopatychnoyi hipoksiyi ta tsytokinovoho profilyu zalezho vid stadiyi hniynoho perytonitu. Shpytal'na khirurgiya. Zhurnal imeni L.YA.Koval'chuka. 2016. № 2. P. 23-26.
6. Kryvoruchko I.A., Antonova M.S. Khirurgichne likuvannya khvorykh na abdominal'nyy sepsys z prognovannyam ymovirnosti vynyknennya pilsyaoperatsiynykh uskladnen' ta letal'nosti pry vykonanni

relaparotomiy // Kharkivs'ka khirurg. shkola. – 2017. – № 24(83). – P. 24-29.

7. Batra H., Gupta D., Batra R. Manheim peritonitis index as an evaluative tool in predicting mortality in patients of perforation peritonitis. CIBTech Journal of surgery. 2013. Vol.2 (3). P. 30 – 35.
8. Taccone F.S., Su F., De Deyne C. Sepsis is associated with altered cerebral microcirculation and tissue hypoxia in experimental peritonitis. Critical care medicine. 2014. Vol. 42. № 2. P. 114-122.
9. Wang Y.S., Liu L., Xu X.Y. Association of interleukin-1 $\beta$  -511C/T promoter polymorphism with COPD risk: a meta-analysis. Genet. Mol. Res. 2015. Vol. 4. P. 4477-4484.
10. Jerraya H. Acute celiac trunk thrombosis revealed by biliary peritonitis. Diagnostic and interventional imaging. 2015. Vol. 96. № 11. P. 1199-1201.
11. Daniels M., Kopyt N. Abdominal pain secondary to bile peritonitis in a peritoneal dialysis patient. American journal of kidney diseases. 2016. Vol. 67, № 5. P. 38-48.

УДК 611.381-002-085-089

### ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Гресько М.М., Гресько М.Д.

*Буковинский государственный медицинский университет, кафедра хирургии, г. Черновцы, Украина, ORCID ID: 0000-0002-8586-7986, ORCID ID: 0000-0002-5387-3281, e-mail: maryna.gresko@gmail.com*

**Резюме.** Приведен анализ клинико-иммунологического обследования 56 больных с острым перитонитом, у которых была использована запрограммированная лапароперция (ЗЛ). Доведено, что в условиях истощения функциональной активности иммунокомпетентных клеток и вторичного иммунодефицита, который наблюдается у больных с инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) и абдоминальным сепсисом (АС), на время проведения 3-5 запрограммированной лапароперции, проведение иммуностимуляции не актуально. В комплексном лечении острого перитонита на фоне так называемого «иммунного параліча» обосновано введение плазмы доноров-реконвалесцентів, которые переболели острым перитонитом.

**Ключевые слова:** острый перитонит, инфекционно-токсический шок, абдоминальный сепсис, запрограммированная лапароперция, титр специфических антител, вторичный иммунодефицит.

UDC 611.381-002-085-089

### IMMUNOLOGICAL REACTIVITY IN PATIENTS WITH ACUTE PERITONITIS

M.M. Hresko, M.D. Hresko

*Bukovyna State Medical University, Department of Surgery, Chernivtsi, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-8586-7986, ORCID ID: 0000-0002-5387-3281, e-mail: maryna.gresko@gmail.com*

**Abstract.** The analysis of clinical and immunological examination of 56 patients with acute peritonitis in which the programmed laparotomy is used. It has been proved that in

conditions of depletion of functional activity of immunocompetent cells and secondary immunodeficiency, which is observed in patients with infectious-toxic shock (ITS) and abdominal sepsis (AS) at the time of 3-5 programmed laparotomies, conduction of immunostimulation is inappropriate. In the complex treatment of acute peritonitis against the background of the so-called "immune paralysis", the introduction of plasma of donors-convalescents, who became ill with acute peritonitis, was substantiated. The generalization of the infection is due to the predominance of the activity of the pathogen over the bacteriostatic capabilities of the organism. It should be emphasized that sepsis does not develop because of a violation of immunity in general, but due to a breakdown in one of its links, which causes a violation of the synthesis of antibodies or a decrease in phagocytic activity of neutrophils, or a violation lymphocytes proliferation. The gastrointestinal tract contains normal microflora, which not only engages in digestion, but also in the formation of the immune reactivity of the organism. That is why the lymphoid tissue associated with the intestine is the strongest immune link in the human body, since it serves as an effective barrier against endotoxins and bacteria in the lumen of the intestine. It should also be noted that such an important physiological phenomenon as translocation of endotoxin, which causes increased activity of the reticuloendothelial system (RES), especially of the Kuepfer cells in the liver. In the absence of immune protection, the infection can quickly become generalized. On the other hand, excessive immune response is also capable of harming the body in connection with the massive release of endogenously synthesized pro-inflammatory substances that lead to the development of the syndrome of systemic inflammatory response (SPSS-

SIRS). Principal importance in the development of "immune paralysis" has a depletion of proinflammatory mechanisms. This is a peculiar reaction of immunocompetent cells to a massive infection and a variety of extreme influences. Immunoparalysis is manifested by T-cell dysfunction - inferior proliferation of T-lymphocytes under the influence of excessive antigenic or cytokine (IL-2 and IFN- $\gamma$ ) stimulation. The purpose of the study is to substantiate the method of correction of violations of the level of specific antibodies against surgical microflora in the complex treatment of patients with signs of ITS in the background of neglected acute peritonitis. In conditions of the most pronounced immune depletion, stimulation of the immune system was not feasible, the only way - is the passive immunotherapy. Indications for re-transfusion of hyperine plasma were the lack of improvement in the clinical picture and the weak dynamics of antibody titer in patients with peritonitis after transfusion of hyperimmune plasma. Conclusions 1. In the conditions of depletion of functional activity of immunocompetent cells and secondary immunodeficiency, which is observed in patients with ITSH and AS at the time of 3-5 programmed laparotomies, conduction of immunostimulation is not feasible. 2. In the complex treatment of acute peritonitis against the background of the so-called "immune paralysis", encouraging results can lead to the use of plasmas of donors-convalescents who became ill with acute peritonitis.

**Keywords:** acute peritonitis, infectious-toxic shock, abdominal sepsis, programmed laparotomy, specific antibodies, secondary immunodeficiency.

Стаття надійшла в редакцію 02.07. 2018 р.