

DOI: 10.21802/gmj.2017.4.11

УДК 616.381-002-036.17-092:612.017

Матвійчук О.Б.

Зміни гуморального та клітинного імунітету при третинному перитоніті

Національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

oleh.matviychuk@yahoo.com

Резюме. Мета. Дати порівняльну характеристику показників гуморального та клітинного імунітету при розвитку вторинного та третинного перитоніту.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 109 хворих із вторинним перитонітом, у 20 з яких розвинувся третинний перитоніт. Зміни гуморального та клітинного імунітету оцінено серійним дослідженням крові на кількість лейкоцитів, відносна кількість лімфоцитів, рівні Ig A, M та G, а також підрахунком фагоцитарних індексу та числа і лейкоцитарного індексу інтоксикації. Статистичну обробку матеріалу виконано з використанням пакета програм STATISTICA 5.0 (StatSoft, USA).

Результати дослідження та їх обговорення. Хворих розділено на 2 групи: з вторинним (n=89) та з третинним перитонітом (n=20). При розвитку третинного перитоніту лейкоцитоз, відносна лімфоцитопенія та високі значення лейкоцитарного індексу інтоксикації утримувались протягом всього періоду спостереження. Фагоцитарний індекс був суттєво нижчим при розвитку третинного перитоніту лише в добу госпіталізації. У групі третинного перитоніту фагоцитарне число істотно знизилось до 7-ї доби після операційного втручання. Порівняно з результатами у групі хворих із вторинним перитонітом, Ig A, M та G були нижчими вже з моменту госпіталізації та надалі знижувалися.

Висновки.

1. Третинний перитоніт є найтяжчою формою абдомінального сепсису з високими показниками летальності та вкрай складною ранньою діагностикою.

2. При розвитку третинного перитоніту зростає лейкоцитоз та розвивається відносна лімфопенія.

3. Зниження фагоцитарного індексу є індикативним для прогнозу розвитку третинного перитоніту.

4. Рівні Ig A та M є істотно нижчими, а лейкоцитарний індекс інтоксикації – високий на момент госпіталізації в пацієнтів, у яких надалі розвинувся третинний перитоніт.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, вторинний перитоніт, третинний перитоніт, гуморальний імунітет, клітинний імунітет.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Абдомінальний сепсис упродовж десятиліть є гостро-актуальною і дотепер не вирішеною проблемою невідкладної хірургії [9, 18]. Наявність суперечностей у підходах до діагностики та лікування найчастішого його прояву – вторинного перитоніту (ВП) – засвідчує особливу її складність [10, 19]. Характер імунної відповіді, як одного з провідних компонентів патогенезу сепсису, дозволяє оцінити не тільки ефективність лікування, але й допомагає спрогнозувати подальший перебіг захворювання [3, 11, 14, 17]. На сьогоднішній день статус пацієнта при третинному перитоніті (ТП) вивчений недостатньо та потребує поглибленого аналізу, зокрема з позицій оцінки прогностичності змін його параметрів [6, 15].

Мета. Дати порівняльну характеристику показників гуморального та клітинного імунітету при розвитку ВП і ТП.

Матеріал і методи дослідження

Перспективно обстежено 109 пацієнтів із ВП, оперованих у клініці хірургії та ендоскопії ЛНМУ імені Данила Галицького (клінічна база – 1-ше та 3-тє хірургічні відділення Комунальної клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова) за період 2010-2015 р. р. Причинами ВП були: гострий деструкційний апендицит (29,4%), проривна виразка шлунка (11%) або дванадцятипалої кишки (7,3%), перфораційний рак товстої кишки (11%),

перфораційний дивертикуліт товстої кишки (6,5%), абсцес черевної порожнини з проривом (5,6%), гострий деструкційний холецистит із перфорацією (4,7%), тромбоемболія верхньої брижової артерії з некрозом тонкої кишки (3,6%), перфорація раку шлунка (3,6%), хвороба Крона з перфорацією тонкої кишки (3,6%), защемлення грижі з некрозом тонкої кишки (2,8%), тяжка політравма з ушкодженням тонкої кишки (2,8%), розпад та нагноєння пухлини заочеревинного простору з проривом абсцесу в черевну порожнину (1,8%), пухлина матки з проростанням у тонку кишку та її некрозом (0,9%), панкреонекроз (0,9%), заворот сигмоподібної кишки з перфорацією (0,9%), виразковий коліт із некрозом ободової кишки (0,9%), перфораційний рак тонкої кишки (0,9%), рак підшлункової залози з розпадом (0,9%), перфорація шлунка стороннім тілом (0,9%). Супутні захворювання були в 88 (80,7%) хворих. Незначно переважали жінки – 57 (52,3%). Вік пацієнтів перебував у межах 18-88 р. (медіана – 61 р.). Більшість хворих (68; 62,4%) після завершення операційного втручання протягом 1-4 діб (медіана – 2 доби) знаходились у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (ВАІТ). Перитоніт оцінено як місцевий невідмежований у 104 (95,4%), дифузний – у 88 (80,7%) хворих. Післяопераційні ускладнення розвинулись у 18 випадках (16,5%), будучи гнійно-септичними в 50%. Третинний перитоніт діагностовано на 3-12 добу (медіана – 5 діб) у 20 (18,3%) прооперованих. Критеріями діагностики ТП були персистенція явищ перитоніту всупереч адекватному усуненню джерела інфекції, наявність нозокоміальної мікрофлори (*Citrobacter freundii*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus viridans*, *Pseudomonas* spp., *Candida* spp., *Geotrichum candidum*) у перитонеальному ексудаті, поліорганна недостатність (ПОН) і ліжкодень у ВАІТ ≥ 3 [16]. Післяопераційна летальність у всій групі обстежених склала 30,2%. Третинний перитоніт завершився летальним вислідом у 90% випадків, основною причиною смерті визнано сепсис.

Визначення кількості лейкоцитів і лімфоцитів проводили шляхом підрахунку їх в камері Горяєва методом світлової мікроскопії [8]. Розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) розраховували за формулою В. К. Островського [13]. Кількісне визначення рівнів Ig здійснювали методом радіальної імунодифузії в гелі за Mancini з моноспецифічними до Ig A, M та G сироватками [8]. Фагоцитарні індекс (ФІ) та число (ФЧ) обчислювали за методом А. Н. Маянського-Д. Н. Маянського [12].

З метою оцінки імунних змін при розвитку обидвох форм перитоніту, пацієнтам серійно (при поступленні, на 3-тю та 7-му добу після неї; у групі ТП – додатково в добу встановлення діагнозу та на 2-гу послідовну добу) проведено забір крові з метою визначення абсолютної кількості лейкоцитів ($\cdot 10^9/\text{л}$), відносного числа лімфоцитів, рівнів Ig A, M та G, обчислено ЛІІ, ФІ та ФЧ. Статистичну обробку матеріалу виконано з використанням пакета програм STATISTICA 5.0 (StatSoft, USA). Перед вибором методу міжгрупового порівняння параметричних показників або при повторних дослідженнях проводили перевірку нормальності розподілу за критерієм Шапіро-Вілька. У зв'язку з не-Гаусівським розподілом у групах, параметричні дані представлено у вигляді медіани, мінімуму-максимуму та нижнього-верхнього квартилів (25-75%).

Результати дослідження та їх обговорення

Відповідно до поставленої мети хворих розділено на 2 групи: з ВП (n=89) та з ТП (n=20).

У групі ВП кількість лейкоцитів крові знижувалася відповідно до одужання пацієнтів. Передопераційно цей показник виявив тенденцію ($p=0,073$) у сторону вищого в групі ТП (медіана – $11 \cdot 10^9/\text{л}$ (min 4,5-max 30,4) проти $13,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (min 8,6-max 36,6)). У групі ТП кількість лейкоцитів зростала та була сигніфікантно вищою на 3-тю ($12,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (min 4-max 21,2) проти $10,1 \cdot 10^9/\text{л}$ (min 4,6-max 24) у групі ВП; $p<0,05$)

та 7-му ($11,7 \cdot 10^9/\text{л}$ (мін 5,9-мак 24,4) проти $8,95 \cdot 10^9/\text{л}$ (мін 4,5-мак 25,8) у групі ВП; $p < 0,001$) доби після операційного втручання. Перебіг ТП супроводжується лейкоцитозом у більшості випадків [5], що збігається і з результатами нашого дослідження. Зазначено, що у більшості хворих ТП може проявлятися лише лейкоцитозом та гіпертермією на фоні відсутності інших типових симптомів інфекції [18].

При міжгруповому порівнянні відносної кількості лімфоцитів встановлено, що у групі ТП вона була суттєво нижчою протягом всього періоду спостереження: при поступленні – 13,0% (мін 2-мак 30) проти 16% (мін 2-мак 37) ($p < 0,05$), на 3-тю добу – 15% (мін 6-мак 29) проти 17% (мін 3-мак 35) ($p < 0,05$) та на 7-му добу – 13,5% (мін 3-мак 28) проти 17% (мін 3-мак 35) ($p < 0,01$). Лімфоцитопенію в групі ТП стверджено протягом всього періоду спостереження. Доведено, що інтенсивна (компенсаторна) протизапальна реакція організму створює умови для імунопаралічу [1]. Йому також сприяє і стресовий дисгормоноз, який, зокрема, призводить до лімфоцитопенії.

Підрахунок ЛШ теж виявив статистично суттєві відмінності між групами порівняння. Так, вже в добу госпіталізації ЛШ був сигніфікантно ($p < 0,05$) вищим у групі ТП – 8,15 (мін 4,1-мак 10,9) проти 5,4 (мін 2,2-мак 12,1). Надалі, внаслідок протипагу значенням ЛШ у групі ВП, цей показник у групі ТП відрізнявся у бік істотно ($p < 0,001$) вищого: 8,55 (мін 5,6-мак 10,1) проти 5,6 (мін 2,7-мак 12,1) на 3-тю та 6,3 (мін 4,7-мак 11,3) проти 3,9 (мін 1,7-мак 10,8) на 7-му добу. У групі ВП показник ЛШ проявив динаміку до зниження. Дослідження динаміки ЛШ при перитоніті виявило, що умов неускладненого його перебігу, ЛШ поступово знижується [4].

Показники фагоцитарної активності мали свої особливості в кожній з груп порівняння. При госпіталізації в клініку, ФІ у групі ТП був істотно ($p < 0,05$) нижчим, порівняно з таким у групі ВП: 95,25% (мін 89-мак 99,2) проти 97,1% (мін 81,4-мак 99,9). Надалі, його значення в групі ТП сигніфікантно не відрізнялось ($p > 0,05$): на 3-тю добу воно становило 95,55% (мін 73-мак 99) проти 94,7% (мін 57-мак 98,7), на 7-му – 93,25% (мін 68-мак 97,6) проти 93,25% (мін 68-мак 97,6). В обох групах ФІ у динаміці знижувався. Натомість, ФЧ у перші доби після операційного втручання не продемонструвало значущих ($p > 0,05$) міжгрупових різниць: періопераційно у групі ВП воно становило 9,7% (мін 8,4-мак 13,2) проти 9,7% (мін 8,9-мак 10,3) у групі ТП, на 3-тю добу – 9,5% (мін 5,4-мак 13,4) проти 9,4% (мін 7,2-мак 10,5). Суттєва ($p < 0,05$) різниця значень ФЧ була констатована на 7-му добу у групі ТП: 9,4% (мін 8,7-мак 13,1) проти 9,1% (мін 5,6-мак 17,7). В обох групах хворих ФЧ поступово знижувалось в часі. Пік значень ФІ та ФЧ при перитоніті в інших дослідженнях констатовано на 7-му добу, що також співмірно з результатами нашої роботи [14].

Рівні Ig крові відрізнялись у різні періоди моніторингу залежно від свого класу. Періопераційна концентрація Ig A у групі ТП мала тенденцію ($p = 0,055$) до нижчої за таку в групі ВП: 6,85 г/л (мін 4,8-мак 9,4) проти 7,8 г/л (мін 3,2-мак 18,7). У наступні доби сигніфікантних різниць у значеннях Ig A між групами не було: 6,4 г/л (мін 4,1-мак 16,9) проти 6,5 г/л (мін 4,3-мак 10,1) у групі ТП ($p > 0,05$), на 7-му добу – 4,8 г/л (мін 1,4-мак 12) проти 5,7 г/л (мін 3,7-мак 7,1) у групі ТП ($p > 0,05$). Показники цього Ig в обох групах продемонстрували поступове падіння з часом.

Рівні Ig M проявили суттєві міжгрупові відмінності у всі доби спостереження, а саме в бік нижчих у групі ТП. У добу поступлення концентрація Ig M у цій групі становила 4,65 г/л (мін 3,3-мак 6,5) (у групі ВП – 5,4 г/л (мін 2,1-мак 11,1), $p < 0,001$), на 3-тю добу – 4 г/л (мін 2,9-мак 5,1) (у групі ВП – 5,1 г/л (мін 2,8-мак 12), $p < 0,001$), на 7-му – 3,3 г/л (мін 1,8-мак 7,5) (у групі ВП – 3,9 г/л (мін 1,1-мак 12,4),

$p < 0,05$). Подібно до Ig A, рівні Ig M теж виявили динаміку падіння в кожній з груп.

У добу поступлення показник Ig G між групами не відрізнявся: 21,75 г/л (мін 15,4-мак 29,1) у групі ТП проти 21,1 г/л (мін 6,8-мак 34,5) у групі ВП ($p > 0,05$). З 3-ї доби в групі ТП рівень Ig G став сигніфікантно ($p < 0,001$) знижуватись: 16,25 г/л (мін 9,5-мак 20,5) проти 19,4 г/л (мін 10,9-мак 32,9). Така ж істотна ($p < 0,05$) різниця констатована й на 7-му добу: 10,2 г/л (мін 4,2-мак 24,3) проти 13,7 г/л (мін 4,8-мак 40,2). В цілому, Ig G знижувався в часі незалежно від форми перитоніту.

Порівняно із нашими результатами, така динаміка спостерігалась у випадку ВП. Рівні Ig A знижуються під час перитоніту та деякий час після його хірургічного лікування [2]. За нашими даними, такі зміни спостерігались у всіх класах Ig як у випадку ВП, так і ТП. Падіння концентрацій основних класів Ig розцінюють як показання до імюнокорекції задля покращання результатів лікування сепсису [7].

Отже, певні закономірності змін імунітету за умов абдомінального сепсису дослідили й інші клініцисти. Доступна література, однак, не містить опису змін досліджуваних параметрів при ТП. Однак, предиктивність змін досліджених показників імунної реакції при ТП може бути ефективно використаною в ранньому прогнозуванні ризику його розвитку.

Висновки

1. Третинний перитоніт є найтяжчою формою абдомінального сепсису з високими показниками летальності та вкрай складною ранньою діагностикою.
2. При розвитку третинного перитоніту зростає лейкоцитоз та розвивається відносна лімфопенія.
3. Зниження фагоцитарного індексу є індикативним для прогнозу розвитку третинного перитоніту.
4. Рівні Ig A та M є істотно нижчими, а лейкоцитарний індекс інтоксикації – високий на момент госпіталізації в пацієнтів, у яких пізніше розвинувся третинний перитоніт.

Перспективи подальших досліджень

Доцільно оцінити практичне значення змін показників імунітету на розвиток ТП.

Література

1. Белобородова Н. В. Сепсис-индуцированный иммунопаралич: патогенез, диагностика и возможные пути коррекции / Н. В. Белобородова, И. Б. Дмитриева, Е. А. Черневская // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №6. – С. 42–48.
2. Василюк М. Д. Ендотоксикоз у хворих з перитонітом і прогнозування його перебігу / Василюк М. Д., Кавин В. О. // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 11, № 4. – С. 104–107.
3. Дейкало І. М. Імюнокорекція в комплексному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, М. Б. Соколик // Шпитальна хірургія. – 2010. – № 4. – С. 27–30.
4. Динамика уровня эндогенной интоксикации у больных колоректальным раком, осложненным перитонитом / Б. Г. Безмозгин, О. В. Бабков, Д. А. Суров [и др.] // Онкология. – 2013. – Т. 14. – С. 1100–1108.
5. Ефимова И. С. Системная воспалительная реакция у больных с вторичным и третичным перитонитом / И. С. Ефимова // Хирургические инфекции. – 2007. – №1. – С. 27–31.
6. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции : руководство для врачей / [Ю. М. Гаин, С. И. Леоневич, Н. В. Завада и др.]. – Минск : ООО “Юнипресс”, 2001. – 249 с.
7. Имюнокорекція старших вірастных груп с распространеными формами перитонита / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачагрян, Г. Э. Петерс [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 10. – С. 19–26.
8. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников.

– Минск : МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.

9. Козлов В. К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок как смысловые и клинические категории (общая методология диагностики) / В. К. Козлов // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. – 2008. – № 2 (13). – С. 39–50.

10. Криворучко І. А. Розповсюджений гнійний перитоніт / І. А. Криворучко, В. В. Бойко, А. В. Сивожелізов // *Галицкий лікарський вісник*. – 2012. – Т. 19, № 3. – С. 71–73.

11. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях / А. И. Макаров, Н. А. Воробьева, Л. К. Добродеева [и др.] // *Хирургия*. – 2009. – Т. 40, № 5. – С. 40–45.

12. Маянский А. Н. Актуальные проблемы фагоцитоза. Моделирование и клиническая характеристика фагоцитарных реакций / А. Н. Маянский // *Горький*, 1989. – С. 5–15.

13. Некоторые данные о показателях нормы лейкоцитарного индекса интоксикации / В. К. Островский, Р. Р. Алимов, А. В. Мищенко [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2003. – № 1. – С. 45–46.

14. Особенности фагоцитарной активности и состояния респираторного взрыва нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода / А. А. Савченко, И. И. Гвоздев, А. Г. Борисов [и соавт.] // *Инфекция и иммунитет*. – 2017, Т. 7, № 1. – С. 51–60.

15. Рычагов Г. П. Хирургия третичного перитонита / Г. П. Рычагов, К. Н. Барсуков // В кн. : XI съезд хирургов Российской Федерации. Волгоград, 25–27 мая 2011. – Волгоград, 2011. – С. 551.

16. Identification of patients at risk for development of tertiary peritonitis on a surgical intensive care unit / A. M. Chromik, A. Meiser, J. Hurling [et al.] // *Jour. of Gastrointest. Surg.* – 2009. – vol. 13, No. 7. – P. 1358–1367.

17. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis / F. Riche, E. Gayat, C. Collet [et al.] // *Critical Care*. – 2013. – No. 17. – R. 201.

18. Malangoni M. A. Evaluation and management of tertiary peritonitis / M. A. Malangoni // *Am. Surg.* – 2000. – vol. 66 (2). P. 157–161.

19. Septic complications after emergency surgical procedures consensus of Italian society on trauma and emergency surgery / A. De Sol, P. Bisagni, S. Ribaldi [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Ia_i* – 2017. – vol. 121, No. 1. – P. 136–142.

Матвійчук О.Б.

Изменения гуморального и клеточного иммунитета при третичном перитоните

Национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Резюме. Цель. Дать сравнительную характеристику показателей гуморального и клеточного иммунитета при развитии вторичного и третичного перитонита.

Материал и методы. Проведено обследование 109 больных с вторичным перитонитом, в 20 из которых развился третичный перитонит. Изменения гуморального и клеточного иммунитета оценены серийным исследованием крови на количество лейкоцитов, относительное количество лимфоцитов, уровне Ig A, M и G, а также подсчетом фагоцитарных индекса и числа и лейкоцитарного индекса интоксикации. Статистическую обработку материала выполнено с использованием пакета программ STATISTICA 5.0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования и их обсуждение. Больных разделено на 2 группы: с вторичным (n=89) и с третичным перитонитом (n=20). При развитии третичного перитонита лейкоцитоз, относительная лимфоцитопения и высокие значения лейкоцитарного индекса интоксикации удерживались в течение всего периода наблюдения. Фагоцитарный индекс был существенно ниже при

развитии третичного перитонита только в день госпитализации. В группе третичного перитонита фагоцитарное число существенно снизилось до 7 суток после операционного вмешательства. По сравнению с результатами в группе больных с вторичным перитонитом, Ig A, M и G были ниже уже с момента госпитализации и в дальнейшем снижались.

Выводы.

1. Третичный перитонит является тяжелой формой абдоминального сепсиса с высокими показателями летальности и крайне сложной ранней диагностикой.

2. При развитии третичного перитонита растет лейкоцитоз и развивается относительная лимфопения.

3. Снижение фагоцитарного индекса является индикативным для прогноза развития третичного перитонита.

4. Уровни Ig A и M являются существенно ниже, а лейкоцитарный индекс интоксикации - высоким на момент госпитализации у пациентов, у которых в дальнейшем развился третичный перитонит.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, вторичный перитонит, третичный перитонит, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет.

O.B. Matviychuk

Changes in Humoral and Cellular Immunity in Tertiary Peritonitis

Lviv Danylo Halatsky National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: oleh.matviychuk@yahoo.com

Abstract. The objective of the research was to give a comparative characteristic of parameters of humoral and cellular immunity in the development of secondary and tertiary peritonitis.

Materials and methods. The research enrolled 109 patients with secondary peritonitis, 20 of whom developed tertiary peritonitis. Changes in humoral and cellular immunity were evaluated by serial blood tests for the determination of leukocyte count, the relative number of lymphocytes, Ig A, M, and G levels, as well as by counting the phagocytic index, the phagocytic number and the leukocyte intoxication index. The statistical processing of the obtained data was made using the STATISTICA 5.0 software (StatSoft, USA).

Results. All the patients were divided into 2 groups: the group of patients with secondary peritonitis (n=89) and the group of patients with tertiary peritonitis (n=20). In the development of tertiary peritonitis, leukocytosis, relative lymphocytopenia and high values of the leukocyte intoxication index persisted during the entire observation period. In tertiary peritonitis, the phagocytic index was significantly lower only on the day of hospitalization. In the group of tertiary peritonitis, the phagocytic number decreased significantly until the 7th day after surgery. Ig A, M and G levels were lower since admission and subsequently decreased as compared to the results in the group of patients with secondary peritonitis.

Conclusions. 1. Tertiary peritonitis is the most severe form of abdominal sepsis with high rates of mortality and rather difficult early diagnosis. 2. With the development of tertiary peritonitis, leukocytosis increases and relative lymphocytopenia develops. 3. The reduction in phagocytic index is indicative for the prognosis of tertiary peritonitis. 4. Ig A and M levels are significantly lower, and the leukocyte intoxication index is high at the time of hospitalization in patients who subsequently develop tertiary peritonitis.

Keywords: abdominal sepsis; secondary peritonitis; tertiary peritonitis; humoral immunity; cellular immunity.

Надійшла: 02.08.2017

Завершено рецензування: 18.12.2017

Прийнята до друку: 18.12.2017