

УДК 617.55-007.274-08-084

*М.М.Дарагмех*

## ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОГО И ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПОРАЖЕНИИ БРЮШИНЫ, КАК ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ СПАЕЧНОЙ БОЛЕЗНИ

Кафедра общей и оперативной хирургии с топографической анатомией (зав. – проф. А.И.Ивашук)  
Буковинского государственного медицинского университета, г. Черновцы

**Резюме.** Изучены показатели системного иммунного ответа и местной неспецифической резистентности брюшины у 48 больных с острыми воспалительными процессами с целью уточнения отдельных звеньев патогенеза спаечной болезни. Значительное угнетение иммунологической реактивности при разных формах воспаления брюшины у больных

может быть ассоциировано с развитием интоксикации организма больного вследствие массивной инвазии микроорганизмов и их токсинов, а также их транслокации, что однако требует дополнительного исследования.

**Ключевые слова:** воспаление брюшины, патогенез, спаечная болезнь.

**Вступление.** Спаечная болезнь (СБ) – понятие, употребляемое для обозначения патологических состояний, связанных с образованием спаек в брюшной полости при ряде заболеваний: травматических повреждениях внутренних органов, в том числе и оперативная травма [2]. В большинстве случаев спаечная болезнь является неизбежным браком именно хирургии, а не хирурга, поскольку хирург, спасая больного от одного смертельного заболевания, вызывает у пациента новое заболевание брюшной полости.

Спаечная болезнь брюшной полости является одним из наиболее тяжелых заболеваний в абдоминальной хирургии как с точки зрения диагностики, лечения, профилактики, так и с точки зрения социально-экономического значения [6,9]. Страдания больных и многократные оперативные вмешательства, временные потери трудоспособности, инвалидизация и смертность являются прямыми следствиями СБ. Невзирая на огромное значение данного патологического процесса и, соответственно интерес клиницистов и ученых, разные аспекты этиологии, патогенеза, разработки новых методов лечения и профилактики все еще представляют огромную проблему.

Многие авторы предполагают важную роль в патогенезе СБ нарушениях иммунного ответа, реакцией сосудистой системы, нарушений протеолиза-фибринолиза, механизмов воспалительного ответа [5,7]. Известно, что взаимодействие клеток при иммунном ответе, ассоциированном с острым поражением брюшины и развитием системной воспалительной реакции организма, начинается с продукции активированными макрофагами интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), который соответственно активирует как Т-, так и В-лимфоциты, т.е. осуществляет проинфламаторное регуляторное воздействие на клеточное и гуморальное звенья специфического иммунного ответа, а также влияют на механизмы, имеющие непосредственное отношение к развитию гиперпролиферативного процесса [3,8]. В то же время доступные источники литературы не дают четкого определения роли факторов и механизмов иммунного ответа, особенно интраперитонеаль-

ных, в патогенезе спаечной болезни вследствие воспаления брюшины.

**Цель исследования.** Определить возможную причинную роль в возникновении СБ основных факторов системного и локального иммунитета в результате острых воспалительных процессов брюшинной полости.

**Материал и методы.** Обследовано 48 больных (22 мужчин и 26 женщин) в возрасте от 17 до 53 лет (в среднем 25,17 $\pm$ 6,92 лет) с острыми воспалительными заболеваниями живота, осложненными местным воспалением брюшины. Выбор данного контингента больных обусловлен преимущественной частотой возникновения СБ именно при таких заболеваниях [2]. Контрольную группу составили больные острыми воспалительными заболеваниями, без вовлечения брюшины в воспалительный процесс. Распределение больных по группам приведено в таблице 1.

Как свидетельствуют данные табл. 1, при постановке клинического диагноза и выборе больных для исследования, в значительной степени руководствовались данными, полученными при оперативном вмешательстве. Однако следует отметить, что в ряде случаев диагноз подтверждался диагностической лапароскопией, поскольку больные, например, с острым инфильтративным панкреатитом или гнойным салпингоофоритом не подлежали оперативному вмешательству. Эти же лапароскопические данные учитывались и при оценке распространенности воспаления брюшины. Всех больных разделили на две основные группы: в первую группу вошли больные с ограниченными воспалительными процессами в брюшной полости – ОПП (ограниченные патологические процессы); во вторую группу вошли пациенты с местным поражением брюшины, но неограниченного характера – НПП (неограниченные патологические процессы). Работа осуществлялась в полном соответствии с принятыми в Украине медико-этическими нормами.

Считали целесообразным определять наиболее значимые цитокины и факторы, характеризующие развитие системной воспалительной реакции. В плазме, методом иммуноферментного

анализа (Bender® Microsystems ELISA Set, США), определяли системную концентрацию интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), фибронектина.

Окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) определяли методом хемилюминисценции (ХМЛ) [4]. Анализ ответа перитонеальных макрофагов на стимуляцию IL-1 $\beta$  и эндотоксином *S.typhimurium* осуществляли путем оценки продукции TNF $\alpha$ . Для выделения перитонеальных макрофагов использовали пробирки "Vacutainer® СРТТМ фирмы BECKTON DICKINSON®" (США).

Фагоцитарную активность, фагоцитарный индекс, содержание лимфоцитов, активность комплемента, циркулирующие иммунные комплексы определяли по стандартным методам [1].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась методами вариационной статистики с помощью программно-математического комплекса Microsoft® Access/Excel® 2003.

#### Результаты исследования и их обсуждение.

У 12 больных основной группы, прооперированных по поводу ограниченных патологических процессов (ОПП) брюшинной полости воспалительного характера, концентрация IL-1 $\beta$  в плазме крови (табл. 2) к началу оперативного вмешательства составляла 49,31 $\pm$ 3,19 пг/мл, что достоверно превосходило ( $P<0,05$ ) контрольные величины (37,20 $\pm$ 2,79 пг/мл,  $n=14$ ).

У больных с неограниченными патологическими процессами воспалительного характера (НПП), концентрация в плазме крови IL-1 $\beta$  составляла 57,11 $\pm$ 2,28 пг/мл,  $n=12$ ) в предоперационном периоде, что на 45,2% превышало

( $P<0,005$ ) контрольный показатель (табл. 2) и на 22,3% – показатель группы больных с ОПП.

Фактор некроза опухолей – альфа (TNF $\alpha$ ) является важным провоспалительным цитокином, который взаимодействует с IL-1 $\beta$  по принципу взаимного потенцирования синтеза и перекрестной гиперактивации биологических эффектов. Как правило, их синтез стимулируется одновременно, реже, в условиях грамотрицательной эндотоксинемии – сначала растет продукция TNF $\alpha$ , который в дальнейшем повышает продукцию макрофагами IL-1 $\beta$ . Таким образом, для более детальной комплексной оценки цитокиновой регуляции иммунного ответа необходимо определять оба фактора.

У больных с ОПП воспалительного характера рост концентрации TNF $\alpha$  в плазме крови (табл. 2) составлял к моменту операции 16,5% по сравнению с данными контрольного уровня (соответственно 52,48 $\pm$ 1,47 пг/мл в контрольной группе и 59,98 $\pm$ 1,63 пг/мл у больных с ограниченными воспалительными процессами,  $P<0,05$ ;  $n=12$ ). При НПП уровень TNF $\alpha$  возрастал еще больше, достигая 63,08 $\pm$ 2,11 пг/мл ( $P<0,05$ ;  $n=12$ ).

Анализ концентрации фибронектина в плазме крови показал (табл. 2), что его содержание в плазме больных с ОПП перед операцией составляло только 47,9% от контрольного уровня (96,12 $\pm$ 4,27 мкг/мл в контроле и 46,37 $\pm$ 3,81 мкг/мл при развитии ОПП,  $P<0,05$ ;  $n=12$ ).

Таким образом, при ограниченных воспалительных процессах у больных наблюдается существенное и продолжительное уменьшение концентрации в плазме одного из важных опсонизирующих факторов – фибронектина, что соответ-

Таблица 1

#### Распределение больных по исследуемым группам

Группа	Нозология				Всего
	Острый аппендицит	Острый холецистит	Острый пиосальпинкс	Острый панкреатит	
Контроль	9 (64,3%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	-	14 (100%)
ОПП	8 (66,7%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	12 (100%)
НПП	7 (58,3%)	4 (33,3%)	-	1 (8,3%)	12 (100%)
Всего	24	7	4	3	48 (100%)

Таблица 2

#### Показатели системного проинфламаторного ответа организма при воспалительных процессах в брюшной полости (M $\pm$ m)

Показатель	Группа		
	Контроль	ОПП	НПП
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	37,20 $\pm$ 2,79	49,31 $\pm$ 3,19	57,11 $\pm$ 2,28
TNF $\alpha$ (пг/мл)	52,48 $\pm$ 1,47	59,98 $\pm$ 1,74	63,08 $\pm$ 2,11
Фибронектин (мкг/мл)	96,12 $\pm$ 4,27	46,37 $\pm$ 3,81	43,98 $\pm$ 3,45
ЦИК (УЕ)	0,20 $\pm$ 0,01	0,39 $\pm$ 0,023	0,45 $\pm$ 0,03

Таблица 3

#### Показатели местной неспецифической резистентности брюшины при воспалительных процессах в брюшной полости (M $\pm$ m)

Показатель	Группа	
	ОПП	НПП
Макрофаги (%)	42,93 $\pm$ 2,36	58,15 $\pm$ 3,82
ФА (%)	63,01 $\pm$ 4,16	68,19 $\pm$ 4,27

ственно сопровождается снижением функциональной активности фагоцитирующих клеток крови.

Подобные, но даже более выраженные изменения наблюдались и у больных с НПП (табл. 2): в предоперационном периоде концентрация фибронектина в плазме крови у данной группы больных была в 2,2 раза меньше контрольной, что составляло  $43,98 \pm 3,45$  мкг/мл ( $P < 0,05$ ).

В дополнение к низкой интенсивности фагоцитоза нами определено повышение содержания в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). У больных с ОПП концентрация ЦИК в плазме крови в предоперационном периоде составляла  $0,39 \pm 0,023$  УЕ, что почти в два раза превышало контрольный уровень ( $0,20 \pm 0,01$  УЕ,  $P < 0,05$ ;  $n=12$ ).

У больных с НПП содержание в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов равнялось  $0,45 \pm 0,03$  УЕ ( $n=12$ ), что более чем в 2 раза превышало контрольные данные ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, и при ОПП, так же, как и при НПП, низкая активность фагоцитирующих клеток крови приводит к существенному повышению концентрации ЦИК в плазме крови больных. По нашему мнению, первопричину иммунных нарушений нужно искать непосредственно в зоне воспаления, в брюшинной полости, где главным и первым эффекторным звеном иммунного ответа выступают перитонеальные макрофаги, как клетки, непосредственно контактирующие с антигенами и презентующие их антигенную детерминанту Т-лимфоцитам.

Исследование выпота в перитонеальной полости показало, что у больных с ОПП, его клеточный спектр состоял из макрофагов, лимфоцитов и полиморфно-ядерных нейтрофилов, общее количество которых достигало  $12,41 \pm 1,17 \times 10^6$ /л, против  $13,72 \pm 1,43 \times 10^6$ /л у больных с НПП ( $P > 0,05$ ), которые составляли группу сравнения ( $n=12$ ). Из них относительное количество макрофагов составляло соответственно  $42,93 \pm 2,36\%$  и  $58,15 \pm 3,82\%$  ( $P < 0,05$ ;  $n=12$ ). Итак, при ОПП количество перитонеальных макрофагов оказывается почти в 1,4 раза меньше, чем у больных с НПП (табл. 3).

Фагоцитарная активность (ФА) перитонеальных макрофагов (табл. 3) у больных группы сравнения (контроль) составляла  $53,71 \pm 3,25\%$ , у больных с ОПП –  $63,01 \pm 4,16\%$  ( $P > 0,05$ ;  $n=12$ ), у больных с НПП –  $68,19 \pm 4,27\%$  ( $P < 0,05$ ;  $n=12$ ). Фагоцитарное число в обоих случаях существенно меньше, чем у больных с воспалительным процессом без вовлечения брюшины ( $4,93 \pm 0,41$ ,  $n=14$ );  $2,11 \pm 0,14$  ( $n=12$ ) – у больных с ОПП ( $P < 0,05$ ) и  $2,36 \pm 0,21$  ( $n=12$ ) – у больных с НПП ( $P < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что реактивность перитонеальных макрофагов на эндотоксин-реализующую грамотрицательную негативную патогенную и условно-патогенную микрофлору значительно выше у

больных с НПП, что является косвенным подтверждением выраженной грамотрицательной микробной интервенции в этом случае.

Результаты определения реакции перитонеальных макрофагов на стимуляцию IL-1 $\beta$  оказались, в определенной мере, парадоксальными: увеличение IL-1 $\beta$  индуцированной хемилюминесценции у больных группы сравнения составляло практически 3 раза от исходного уровня ( $12,23 \pm 1,38$  мВт – исходные данные и  $9,04 \pm 3,10$  мВт – после стимуляции,  $P < 0,05$ ;  $n=12$ ), тогда как у больных с ОПП прирост генерации активных форм кислорода макрофагами брюшинной полости составлял лишь 35,7% ( $9,87 \pm 0,78$  и  $13,39 \pm 0,95$  мВт, соответственно,  $P < 0,05$ ;  $n=12$ ), а у больных с НПП – 17,3% ( $11,05 \pm 0,75$  и  $12,96 \pm 0,99$  мВт, соответственно,  $P > 0,05$ ;  $n=12$ ).

Продукция TNF $\alpha$  в ответ на стимуляцию перитонеальных макрофагов IL-1 $\beta$  у больных контрольной группы повышалась в 2,2 раза ( $78,43 \pm 5,82$  пг/мл за час – исходные данные и  $169,43 \pm 12,51$  пг/мл за час – после стимуляции,  $P < 0,05$ ;  $n=12$ ), у больных с ОПП – в 1,4 раза ( $65,20 \pm 4,48$  пг/мл за час – исходные данные и  $91,36 \pm 4,11$  пг/мл за час – после стимуляции,  $P < 0,05$ ;  $n=12$ ), а у больных с НПП – лишь на 22,5% ( $59,16 \pm 3,58$  пг/мл за час – исходные данные и  $72,17 \pm 3,39$  пг/мл за час – после стимуляции,  $P < 0,05$ ;  $n=12$ ).

Таким образом, у больных с местными формами перитонеального воспаления, особенно в случае развития неограниченного патологического процесса, функциональная активность перитонеальных макрофагов значительно уменьшается, что сопровождается снижением интенсивности их ответа, как на эндотоксины грамотрицательной микрофлоры, так и на естественный регулятор их функции – IL-1 $\beta$ .

### Вывод

Значительное угнетение иммунологической реактивности при местных формах воспаления брюшинной полости у больных может быть связано с развитием интоксикации организма больного вследствие массивной инвазии микроорганизмов и их токсинов, а также их транс локации.

**Перспективы научного поиска.** Рационально дополнить изложенные результаты исследования данными об изменениях протеолитической и фибринолитической активности, а также данными о микробной контаминации брюшной полости при остром ее воспалении. Это позволит комплексно оценить все основные факторы, принимающие участие в патогенезе спаечной болезни и, соответственно, разработать ее адекватное лечение.

### Литература

1. Энциклопедия клинических лабораторных тестов: Пер. с англ./ Под ред. В.В.Меньшикова. – М.: Лабинформ, 1997. – 960 с.
2. Brokelman W.J., Holmdahl L., Bergstrom M., et al.. Peritoneal Fibrinolytic Response to Various Aspects of Laparoscopic Surgery: A Random-

- ized Trial // J. Surg. Res. – 2006. – Vol.18. – P. 217-222.
3. Di Filippo C., Falsetto A., De Pascale V, et al. Plasma Levels of t-PA and PAI-1 Correlate With the Formation of Experimental Post-Surgical Peritoneal Adhesions //Mediators Inflamm. – 2006. – Vol.4. – P. 139-146.
  4. Metcalf J.A., Gallin W.M., Root R.K. Laboratory manual of neutrophil function. - New York: Raven Press, 1986. – 191 p.
  5. Senthilkumar M.P., Dreyer J.S. Peritoneal adhesions: pathogenesis, assessment and effects // Trop. Gastroenterol. – 2006. – Vol.27(1). – P.11-18.
  6. Sortini D., Feo C.V., Maravegias K., et al. Role of peritoneal lavage in adhesion formation and survival rate in rats: an experimental study //J. Invest. Surg. – 2006. – Vol.19(5). – P. 291-297.
  7. Sydorhuk R.I., Fomin P.D., Sydorhuk I.I., Knut R.P., Dykyu M.V., Sydorhuk L.P. Aminotransferase activity under abdominal sepsis: multiple organ dysfunction syndrome //GUT. – 2004. – Vol.53 (Suppl. VI). – P.A164.
  8. Sydorhuk R.I., Fomin P.D., Sydorhuk L.P., Sydorhuk I.I., Dykyu M.V., Knut R.P. Abdominal sepsis: efficacy of passive immunotherapy //Programme and Abstracts of the 1<sup>st</sup> International Congress of the European Academy of Surgical Sciences. – Gdansk (Poland), 2004. – P.68.
  9. Zhang Z.L., Xu S.W., Zhou X.L. Preventive effects of chitosan on peritoneal adhesion in rats // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12(28). – P. 4572-4577.

### SYSTEMIC AND LOCAL IMMUNITY CHARACTERISTICS UNDER INFLAMMATORY INJURY OF THE PERITONEUM AS A CAUSE OF ADHESIVE DISEASE DEVELOPMENT

*M.M.Daragmeh*

**Abstract.** The indices of systemic immune response and local non-specific resistance of the peritonum were investigated in 48 patients with acute inflammatory processes of the peritoneum in order to specify several components of the pathogenesis of adhesive disease. A significant suppression of immune reactivity with different forms of peritoneal inflammation can be associated with the development of intoxication of the patient's organism as a result of massive invasion, of microorganisms and their toxins and their translocation which, however, requires an additional investigation.

**Key words:** peritoneal inflammation, pathogenesis, adhesive disease.

Рецензент – проф. А.Г.Іфтодій

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1. - P.16-19

Надійшла до редакції 20.11.2006 року

УДК 616.611 – 002 – 085

*Л.О.Зуб*

### ЕФЕКТИВНІСТЬ ІМУНОСУПРЕСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У статті досліджено ефективність імуносупресивної терапії (преднізолон, циклофосфамід, сандимун, Селл-Септ) у хворих на хронічний гломерулонефрит різного віку. Доведено високу ефективність циклофосфану у юних пацієнтів та Селл-Септу в осіб середнього віку. Сандимун та Селл-Септ спричинили достатній позитивний ефект у хворих на мембранозний гло-

мерулонефрит. Недиференційований підхід до призначення імуносупресивної терапії (без урахування морфології гломерулонефриту та віку хворих) зумовлює низьку ефективність лікування.

**Ключові слова:** хронічний гломерулонефрит, вік хворих, преднізолон, циклофосфан, сандимун, Селл-Септ.

**Вступ.** Хронічний гломерулонефрит (ХГН) - імуноопосередковане захворювання нирок, що уражує в основному осіб працездатного віку, характеризується неухильно прогресуючим перебігом із подальшим розвитком хронічної ниркової недостатності [1,5]. Соціальні аспекти проблеми полягають в інвалідизації та смертності осіб молодого та середнього віку, а складність медичних аспектів зумовлена непередбаченістю ефективності сучасних методів лікування [2,5]. За даними

останніх років, вікові межі захворюваності на ХГН значно розширилися. Враховуючи складність лікування та неоднозначність його результатів, виникає необхідність перегляду тактики активного лікування хворих на ХГН із нефротичним синдромом (НС) усіх вікових груп.

Вже багато років для патогенетичного лікування нефротичного перебігу ХГН застосовується імуносупресивна терапія. Але залишається проблемою диференційований підбір методу іму-