

ПОСТАДИЙНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ И СПОСОБ ИХ ОЦЕНКИ

Кафедра военно-полевой хирургии ВМедФ в БГМУ

Исходя из выявленных отклонений показателей иммунитета с учетом коэффициента диагностической ценности, впервые определены формулы иммунных нарушений для каждой стадии перитонита в отдельных звеньях иммунитета. На основании полученных постадийных формул иммунных расстройств при распространенном перитоните разработана компьютерная «программа-калькулятор» для объективной оценки степени иммунных нарушений у больных с распространенным перитонитом, позволяющая достаточно точно оценить степень нарушений как по отдельным звеньям иммунной системы (клеточному, гуморальному, фагоцитарному), так и иммунного гомеостаза в совокупности.

Течение распространенного перитонита определяется не только тяжестью основного процесса, адекватностью выполненного оперативного лечения, проводимой послеоперационной интенсивной терапией, но и во многом зависит от характера патологических изменений в системе иммунитета [3, 5, 6, 8, 11]. При этом комбинированный индуцированный вторичный иммунодефицит у больных распространенным перитонитом включает в себя все основные патологические иммунные нарушения: гибель клеток (некроз, апоптоз); функциональную клеточную блокаду (как рецепторов, так и

путей передачи сигналов); дисбаланс клеточных субпопуляций (хелперов, супрессоров / цитотоксических лимфоцитов; хелперов-эффекторов); дифференцировку В-лимфоцитов и регуляцию продукции основных классов иммуноглобулинов (G; M; A; sIgA) [1, 2, 8, 12, 13, 16].

Наиболее часто для изучения иммунного статуса используют: двухэтапный подход, трехэтапную систему оценки, скрининговые и развернутые тесты [4]; тесты, рекомендованные ВОЗ [15]; принцип «патогенетического» анализа с учетом основных этапов иммуногенеза – распознавания, активации, пролиферации, дифференци-

ровки и иммунорегуляции, либо путем изучения клеточной миграции, хемотаксиса и адгезии с учетом позитивной или негативной клеточной активации, метод оценки активации или супрессии клеточного и гуморального звеньев; типы вторичного иммунодефицита, выделение ведущих иммунных нарушений при отдельных заболеваниях или патологических процессах с учетом отклонения их от нормальных значений [4].

Вместе с тем у больных распространенным перитонитом современные методы исследования иммунного статуса используются эпизодически, зачастую без учета основных этапов иммуногенеза и типа иммунных нарушений [6, 7]. При трактовке выявленных нарушений, проводимых зачастую без учета стадий перитонита и его распространенности, встречаются существенные разночтения [2, 10, 14]. В имеющейся литературе нет данных и о формуле стадийных иммунных нарушений с учетом коэффициента их значимости.

Целью настоящего исследования явилась оценка постадийных изменений иммунного гомеостаза у больных с распространенным перитонитом и на основании выявленных нарушений создание компьютерной «программы-калькулятора» для экспресс-оценки степени нарушений как по отдельным звеньям иммунной системы (клеточному, гуморальному, фагоцитарному), так и иммунного гомеостаза в совокупности.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели выполнена оценка показателей иммунной системы в зависимости от стадии процесса у 29 больных распространенным перитонитом. При этом 15 пациентов поступило в токсической стадии, 14 – в стадии прогрессирующей полиорганной недостаточности (ПОН). В данной группе было выделено 2 подгруппы. Первую, из 9 больных, составили пациенты с благоприятным исходом процесса (т.н. фаза обратимой ПОН). Вторую подгруппу составили 6 пациентов, ПОН у которых имела множественный органнй характер (как правило, более 3 систем). Все пациенты были сопоставимы по характеру нозологических причин, обусловивших развитие перитонита, объему оперативного вмешательства, послеоперационной антибактериальной, инфузионно-трансфузионной терапии.

Иммунологические показатели оценивали по стандартным методикам [4].

Степень иммунных расстройств показателя вычислялась по формуле Земскова А.М.:

(показатель конкретного больного + показатель, принятый за норму-1)х100.

Коэффициенты диагностической ценности иммунных нарушений рассчитаны по формуле А.Д. Горелика, В.А. Скрипкина:

$$K_j = 2x(\delta_1^2 + \delta_2^2) / (M_1 - M_2)^2,$$

Таблица

Постадийная оценка степени иммунных расстройств у больных с распространенным перитонитом

Показатель, ед. измерения	Степень иммунных расстройств (%)		
	Токсическая стадия	ПОН	
		обратимых изменений	необратимых изменений
Лейкоциты, абс., ЧО ⁶ /л	+ 103,8 (III)	+ 116,0 (III)	+ 20,83 (I)
Лимфоциты, %	- 62,91 (II)	- 66,56 (III)	- 82,78 (III)
Лимфоциты, абс., ЧО ⁶ /л	- 18,62 (I)	- 22,34 (I)	- 82,98 (III)
Клеточное звено иммунитета			
Т-лимфоциты общие (Е-РОК), %	- 38,27 (II)	- 47,92 (II)	- 57,08 (II)
Т-лимфоциты общие (Е-РОК), абс., ЧО ⁶ /л	- 50,43 (II)	- 60,0 (II)	- 92,17 (III)
Т-хелперы, %	- 42,12 (II)	- 47,55 (II)	- 54,78 (II)
Т-хелперы, абс., ЧО ⁶ /л	- 54,17 (II)	- 58,33 (II)	- 91,67 (III)
Т-супрессоры, %	- 22,18 (I)	- 28,17 (I)	+ 12,32 (I)
Т-супрессоры, абс., ЧО ⁶ /л	- 32,69 (I)	- 42,31 (II)	80,77 (III)
ИРИ, усл.ед.	- 32,12 (I)	- 34,31 (II)	- 56,2 (II)
ЛТкли, усл.ед.	+ 344,85 (III)	+ 492,25 (III)	+ 1171,22 (III)
ИД Ткл, усл.ед.	+ 758,33 (III)	+ 856,67 (III)	+ 1545,0 (III)
Гуморальное звено иммунитета			
В-лимфоциты (М-РОК), %	26,83 (I)	- 36,71 (II)	+ 3,29 (I)
В-лимфоциты (М-РОК), абс., ЧО ⁶ /л	- 43,75 (II)	- 56,25 (II)	- 81,25 (III)
Ig G, г/л	- 27,68 (I)	- 29,46 (I)	- 47,32 (II)
Ig A, г/л	- 53,65 (II)	- 63,54 (II)	- 79,17 (III)
Ig M, г/л	- 38,26 (II)	- 46,96 (II)	- 82,61 (III)
ЛВкли, усл.ед.	+ 290,05 (III)	+ 431,38 (III)	+ 429,08 (III)
Фагоцитарная активность нейтрофилов			
Фагоцитарная активность, %	- 38,68 (II)	- 52,2 (II)	- 82,43 (III)
Фагоцитоз (по ЛКТ-тесту), усл.ед.	- 28,57 (I)	- 33,93 (II)	- 71,43 (III)
НСТ-тест, усл.ед.:			
- спонтанный	+ 169,79 (III)	+ 88,66 (III)	- 63,92 (II)
- стимулированный (с КоН А)	+ 1,97 (I)	- 26,69 (I)	- 91,04 (III)
Индекс НСТ	- 62,4 (II)	- 61,31 (II)	- 70,3 (III)

Примечание: знак «-» означает наличие у пациента иммунной недостаточности, знак «+» – увеличение показателя относительно его нормальных значений. В скобках указана степень отклонения показателя от нормальных значений из расчета: - при нахождении величины в интервале «0 – -33%» – 1-я степень; от «-34 до -66%» – 2-я степень; менее «-66%» – 3-я степень иммунных расстройств; - при нахождении величины в интервале «1-33%» – 1-я степень; «34-66%» – 2-я степень; и выше 66% – 3-я степень отклонения показателя от нормальных значений.

где δ_1 и δ_2 – среднее квадратичное отклонение; M_1 и M_2 – средняя арифметическая величина показателя.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ «STATISTICA» (Version 6 – Index, Stat. Soft Inc., USA) [9].

Результаты и обсуждение

Рассчитанные степени иммунных расстройств для каждой стадии перитонита представлены в таблице.

Исходя из коэффициента диагностической ценности K_j , вычисленного по формуле Горелика А.Д. и Скрипкина В.А., нами для каждой стадии перитонита отображено из 19 показателей по 3 ведущим параметра, наиболее отличающихся от нормального значения (исключая индексные показатели ИРИ, ЛТкли, ДВкли, ИД Ткл) для каждого звена иммунитета по отдельности с поправкой их рейтинговых значений.

Далее были определены формулы иммунных расстройств для каждой стадии перитонита:

I. Токсическая стадия:

- Т-клеточное звено иммунитета: $T-x_{abs 2}$; общие Т-л $T_{abs 2}$; Т-л инт 2 ;
- В-клеточное звено иммунитета: $Ig A_2$; $Ig G_2$; $Ig M_2$;
- фагоцитарная активность гранулоцитов: LKT_1 ; FA_2 ; $INCT_2$.

II. Стадия полиорганной недостаточности (обратимых изменений):

- Т-клеточное звено иммунитета: $T-x_{абс. 2}^2$;
общие Т-л $_{абс. 2}^2$; Т-с $_{абс. 2}^2$;
- В-клеточное звено иммунитета: $Ig A_2$;
 $Ig G_1$; В-л $_{абс. 2}^2$;
- фагоцитарная активность гранулоцитов: ЛКТ $_2^2$;
иНСТ $_2^2$; ФА $_2^2$.

III. Стадия полиорганной недостаточности (необратимых изменений):

- Т-клеточное звено иммунитета: Т-х $_3^3$; Т-л $_{акт. 3}^3$; Т-с $_3^3$;
- В-клеточное звено иммунитета: $Ig A_3$; $Ig M_3$; $Ig G_2$;
- фагоцитарная активность гранулоцитов: иНСТ $_3^3$;
ФА $_3^3$; иНСТ $_{стим. Кон А 3}^3$.

Следует отметить, что лейко-Т-клеточный (ЛТкли), лейко-В-клеточный (ЛВкли) индексы и индекс дефицита Т-системы (ИД Ткл) для всех стадий перитонита имели III степень отклонения от нормальных значений; их величина, на порядок превышая степень расстройств других показателей иммунитета, составила: для токсической стадии перитонита – ЛВкли («+290,05%»); ЛТкли («+344,65%»); ИД Ткл («+758,33%»); для стадии ПОН (обратимых и необратимых изменений) – («+431,38%» и «+429,08%»); («+492,25%» и «+1171,22%»); («+856,67%» и «+1545,0%») соответственно. Полученные данные подтвердили целесообразность применения вышеуказанных коэффициентов в комплексной оценке степени иммунных расстройств при распространенном перитоните ввиду их большой диагностической ценности.

На основании полученных постадийных формул иммунных нарушений для каждого звена иммунитета при распространенном перитоните была разработана компьютерная «программа-калькулятор» для объективной оценки степени иммунных расстройств у больных с распространенным перитонитом, позволяющая достаточно точно оценить степень нарушений как по отдельным звеньям иммунной системы (клеточному, гуморальному, фагоцитарному), так и иммунного гомеостаза в совокупности.

Определение степени иммунных расстройств программа осуществляет автоматически после введения показателей иммунограммы по формулам:

А) для клеточного звена:

$$СКИ = ((T-л_{общ} + T-л_{Ncp} - 1) + (T-x + T-x_{Ncp} - 1) + (T-c + T-c_{Ncp} - 1) + (T-л_{акт.} + T-л_{акт. Ncp} - 1)) \times 25, \text{ где:}$$

-СКИ – степень клеточного иммунодефицита, выраженного в %;

-Т-л $_{общ}$ – общие Т-лимфоциты, абс., $\times 10^9/л$;

-Т-л $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей уровня общих Т-лимфоцитов согласно методике определения $(T-л_{общ. min} + T-л_{общ. max}) \div 2$;

-Т-х – Т-хелперы, абс., $\times 10^9/л$;

-Т-х $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей уровня Т-хелперов согласно методике определения $(T-x_{min} + T-x_{max}) \div 2$;

-Т-с – Т-супрессоры, абс., $\times 10^9/л$;

-Т-с $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей уровня Т-супрессоров согласно методике определения $(T-c_{min} + T-c_{max}) \div 2$;

-Т-л $_{акт.}$ – активные Т-лимфоциты, абс. $\times 10^9/л$;

-Т-л $_{акт. Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей Т-л $_{акт.}$ согласно методике определения $(T-л_{акт. min} + T-л_{акт. max}) \div 2$;

-25 – поправочный коэффициент, получаемый из рас-

чета: $\times 100\% + 4$ (за счет использования 4-х показателей клеточного звена иммунитета).

Б) Для гуморального звена:

$$СГН = ((IgA + IgA_{Ncp} - 1) + (IgM + IgM_{Ncp} - 1) + (B-л + B-л_{Ncp} - 1) + (Ig G + Ig G_{Ncp} - 1)) \times 25, \text{ где:}$$

-СГН – степень нарушений в гуморальном звене иммунитета в %;

-IgA – содержание иммуноглобулина А, г/л;

-IgA $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей уровня Ig А согласно методике определения $(IgA_{min} + IgA_{max}) \div 2$;

-IgM – содержание иммуноглобулина М, г/л;

-IgM $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей уровня Ig М согласно методике определения $(IgM_{min} + IgM_{max}) \div 2$;

-Ig G – содержание иммуноглобулина G, г/л;

-Ig G $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей Ig G согласно методике определения $(Ig G_{min} + Ig G_{max}) \div 2$;

-В-л – В-лимфоциты, абс., $\times 10^9/л$;

-В-л $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей уровня Т-хелперов согласно методике определения $(B-л_{min} + B-л_{max}) \div 2$.

В) Для фагоцитарного звена:

$$СФН = ((ФА + ФА_{Ncp} - 1) + (ЛКТ + ЛКТ_{Ncp} - 1) + (иНСТ + иНСТ_{Ncp} - 1) + (иНСТ + иНСТ_{Ncp} - 1)) \times 25, \text{ где:}$$

-СФН – степень нарушений в фагоцитарном звене иммунитета;

-ФА фагоцитарная активность (ФА), %;

-ФА $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей фагоцитарной активности согласно методике определения $(ФА_{min} + ФА_{max}) \div 2$;

-ЛКТ – показатель лизосомально-катионного теста, усл. ед.;

-ЛКТ $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормальных показателей ЛКТ согласно методике определения $(ЛКТ_{min} + ЛКТ_{max}) \div 2$;

-иНСТ – показатель иНСТ-теста, стимулированного с КоН А, %;

иНСТ $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормального значения иНСТ согласно методике определения $(иНСТ_{min} + иНСТ_{max}) \div 2$;

-иНСТ – индекс иНСТ $(иНСТ_{ид} + иНСТ_{спонт.})$;

-иНСТ $_{Ncp}$ – среднее арифметическое границ нормального значения иНСТ согласно методике определения $(иНСТ_{min} + иНСТ_{max}) \div 2$.

Г) Для комплексной оценки степени иммунной дисфункции (СИД) используется следующая формула*:

$$СИД = ((T-л_{общ} + T-л_{Ncp} - 1) + (T-x + T-x_{Ncp} - 1) + (T-c + T-c_{Ncp} - 1) + (T-л_{акт.} + T-л_{акт. Ncp} - 1) + (IgA + IgA_{Ncp} - 1) + (IgM + IgM_{Ncp} - 1) + (B-л + B-л_{Ncp} - 1) + (Ig G + Ig G_{Ncp} - 1) + (ФА + ФА_{Ncp} - 1) + (ЛКТ + ЛКТ_{Ncp} - 1) + (иНСТ + иНСТ_{Ncp} - 1) + (иНСТ + иНСТ_{Ncp} - 1)) \times 100 \div 12$$

* Условные обозначения такие же, как в предыдущих формулах.

Отрицательные значения полученных по каждой формуле показателей свидетельствуют об угнетении иммунитета, положительные – об его стимуляции.

Интерпретация результатов вычислений осуществляется из расчета: при нахождении вычисленного значения в интервале «0 – -33%» – устанавливается 1-я сте-

★ Оригинальные научные статьи

пень иммунных расстройств; от «-33 до -66%» – 2-я степень; менее «-66%»-3-я степень.

При нахождении вычисленного показателя в интервале «0 – 33%»-устанавливается 1-я степень; от «33 до 66%» – 2-я степень; более «66%» – 3-я степень активации иммунитета.

Выводы

1. Проведенная постадийная оценка иммунного статуса у больных перитонитом в токсической стадии выявила иммунную недостаточность I степени по 8 показателям; II и III степень иммунных расстройств была выявлена по 10 и 5 показателям соответственно. В стадии обратимой ПОН по 4 показателям выявлена I степень иммунных расстройств; по 13 показателям – II-я и по 6 показателям-III степень иммунной дисфункции. Стадия необратимой ПОН характеризовалась наличием I стадии иммунных расстройств по 3 показателям; II и III стадий – по 5 и 15 показателям соответственно.

2. Исходя из выявленных отклонений показателей иммунитета с учетом коэффициента диагностической ценности, нами впервые определены формулы иммунных нарушений для каждой стадии перитонита в отдельных звеньях иммунитета.

3. Разработанная компьютерная «программа-калькулятор» позволяет выработать лечебную тактику для поэтапной коррекции иммунологических нарушений у больных с распространенным перитонитом в послеоперационном периоде.

Литература

1. Винницкий, Л.И., Бунатян, К.А. Иммунологические проблемы в хирургической практике / Иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация: Тез. докл. всероссийской конференции. – М., 1995. – С. 143-144.
2. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: Руководство для врачей. / Ю.М. Гаин, С.И. Леонович, Н.В. Завада, С.А. Алексев, В.В. Руденок, С.В. Шах-

рай, А.В. Луневский – Минск: ООО «Юнипресс», 2001. – 256 с.

3. Илюкевич, Г.В. // Мед. новости. – 1999.-№ 8. – С.79-82.

4. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: МИА, 1999.-604 с.

5. Косинец, А.Н., Адаменко, Г.П., Одинцова, С.В. Послеоперационная иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении больных распространенным перитонитом // Новостях хирургии.-1997.-№ 3.-С.2-6.

6. Люфтинг, А.А. Диагностическое и прогностическое значение показателей иммунитета при огнестрельном перитоните: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995.-17 с.

7. Никулин, Б.А. Тактика использования иммунологических методов исследования при различных болезнях // Военно-медицинский журнал.-1994.-№ 1.-С.26-31.

8. Одинцова, С.В. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении гнойного перитонита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995.-16 с.

9. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., Медиасфера. – 2002. – 312 с.

10. Сула, П.А. Современные возможности этиопатогенетической терапии разлитого гнойного перитонита с учетом клинико-иммунологического статуса: Дис. ... д-ра мед. наук – СПб, 1992.

11. Хрупкин, В.И., Алексеев, С.А. Оценка иммунологических нарушений у больных распространенным перитонитом // Военно-мед. журн. – 2003. – Т. 324, № 9. – С. 30 – 34.

12. Ярилин, А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999.-608 с.

13. Chen, X., Christou, N.Y. // Archives of Surgery. – 1996/-Vol. 113, № 11. – P.1148-1153.

14. Janeway, C.A., Trawers, P., Hunt, S., Walport, M. Immunology. Immune System in Health and Disease. – New York, London, 1997.

15. Lampert, P.H., Metzger, H., Miyamoto, T. // Clin. Immunol. Immunopathol.-1993.-Vol. 69.-P.234-243.

16. Marschall, J.C. Out come measures for clinical trials in sepsis // Sepsis.-1997.-N 1.-P.11-12.