

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 нарушений иммунного ответа, реакций 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 β (IL-1 β), который соответственно активирует как Т-, так и В-лимфоциты, т.е. осуществляет проинфламаторное регуляторное воздействие на клеточное и гуморальное звено 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 сальпингоофоритом 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 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (TNF α), фибронектина.

Окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) определяли методом хемиллюминисценции (ХМЛ) [4]. Анализ ответа перитонеальных макрофагов на стимуляцию IL-1 β и эндотоксином *S.typhimurium* осуществляли путем оценки продукции TNF α . 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 β 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 β 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 α) является важным провоспалительным цитокином, который взаимодействует с IL-1 β по принципу взаимного потенцирования синтеза и перекрестной гиперактивации биологических эффектов. Как правило, их синтез стимулируется одновременно, реже, в условиях грамммотрицательной эндотоксинемии – сначала растет продукция TNF α , который в дальнейшем повышает продукцию макрофагами IL-1 β . Таким образом, для более детальной комплексной оценки цитокиновой регуляции иммунного ответа необходимо определять оба фактора.

У больных с ОПП воспалительного характера рост концентрации TNF α 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 α 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 β (пг/мл)	37,20 \pm 2,79	49,31 \pm 3,19	57,11 \pm 2,28
TNF α (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 β оказались, в определенной мере, парадоксальными: увеличение IL-1 β индуцированной хемилуминесценции 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 α в ответ на стимуляцию перитонеальных макрофагов IL-1 β 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 β .

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. Sydorчук R.I., Fomin P.D., Sydorчук I.I., Knut R.P., Dykyi M.V., Sydorчук L.P. Aminotransferase activity under abdominal sepsis: multiple organ dysfunction syndrome //GUT. – 2004. – Vol.53 (Suppl. VI). – P.A164.
 8. Sydorчук R.I., Fomin P.D., Sydorчук L.P., Sydorчук I.I., Dykyi M.V., Knut R.P. Abdominal sepsis: efficacy of passive immunotherapy //Programme and Abstracts of the 1st 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.Іфголій

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №1. - P.16-19

Надійшла до редакції 20.11.2006 року