

## КОРРЕКЦИЯ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

О. А. Долина, Л. О. Шкроб

ГОУ ВПО Первый Московский Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва

### Correction of Immune Disorders in Patients with Abdominal Sepsis

O. A. Dolina, L. O. Shkrob

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Цель исследования** — изучение влияния коррекции иммунных нарушений на течение заболевания у больных с абдоминальным сепсисом. **Материал и методы.** Обследованы 95 больных с абдоминальным сепсисом. Тяжесть состояния по шкале APACHE II — 25–30 баллов. У всех больных изучены показатели гуморального и клеточного иммунитета. В комплексное лечение 42 больных включен иммуностимулирующий препарат Галавит. **Результаты.** У 74 больных (80%) выявлено иммунодефицитное состояние. Включение в комплекс лечебных мероприятий целенаправленной иммунотерапии активизировало состояние иммунной системы больных и в ряде случаев позволило повысить уровень Т-лимфоцитов, уменьшило частоту нагноений лапаростомной раны в 1,9 раза и сокращало число летальных исходов на 10,1%. **Заключение.** Включение в комплекс лечебных мероприятий целенаправленной иммунотерапии активизирует клеточное звено иммунитета; уменьшает степень эндогенной интоксикации; активизирует процессы регенерации в тканях; уменьшает частоту нагноений лапаростомной раны и число летальных исходов. **Ключевые слова:** абдоминальный сепсис, иммунокоррекция, Галавит.

**Objective:** to study the impact of correcting immune disorders on the course of the disease in patients with abdominal sepsis. **Subjects and methods.** Ninety-five patients with abdominal sepsis were examined. APACHE III scores were 25–30. Humoral and cellular immunological parameters were studied in all the patients. The immunotropic drug Galavit was included into the combination treatment of 42 patients. **Results.** An immunodeficiency state was found in 74 (80%) patients. The incorporation of targeted immunotherapy into the package of medical measures activated the immune system of patients and, in a number of cases, could elevate the level of T lymphocytes, reduced the rate of laparostomy wound suppurations by 1.9 times and the number of fatal outcomes by 10.1%. **Conclusion.** Incorporation of targeted immunotherapy into the package of medical measures activates cellular immunity and tissue regeneration processes and reduces the degree of endogenous intoxication, the rate of laparostomy wound suppurations, and the number of fatal outcomes. **Key words:** abdominal sepsis, immunomodulation, Galavit.

Проблема борьбы с абдоминальным сепсисом остается одной из самых актуальных в современной хирургической практике. Сама вероятность развития инфекционных осложнений, их тяжесть, особенности клинического течения и прогноз в значительной степени зависят от факторов, определяющих условия взаимодействия макроорганизма и микрофлоры. Далеко не всегда агрессивность возбудителя выступает в качестве решающего фактора. Значительно чаще ситуация, провоцирующая инфекционный процесс, создается нарушениями жизнедеятельности организма, его реакцией на внешние воздействия, тогда как роль возбудителя оказывается вторичной [1]. Активизация неспецифических факторов защиты и образования специфических антител способствуют быстрой локализации инфекционного агента и нейтрализацию его токсических составляющих.

Срыв механизмов борьбы с инфекцией приводит к функциональному истощению иммунокомпетентных клеток и развитию иммунодефицитного состояния. В свою очередь, угнетение функций иммунной системы способствует прогрессированию системной воспалительной реакции, нарастанию интоксикации и развитию гнойных осложнений [2–6].

Принципы лечения больных с гнойной хирургической инфекцией основаны на концепции сочетания хирургического лечения и медикаментозной терапии как дополняющих друг друга компонентов комплексной терапии данной категории больных. Включение в комплексное лечение препаратов, обладающих противовоспалительным и иммуностимулирующим действием, дает возможность воздействовать на проявление синдрома системной воспалительной реакции, коррекции иммунных нарушений и профилактики гнойно-септических осложнений [7–10].

Цель исследования — изучение влияния коррекции иммунных нарушений на течение заболевания у больных с абдоминальным сепсисом.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Долина Ольга Анатольевна  
E-mail: o.dolina@yandex.ru

## Состояние показателей иммунной системы у больных с абдоминальным сепсисом

Показатель	Значения показателей во время исследований		
	исходный уровень при поступлении (n=74)	основная группа после Галавита (n=42)	группа сравнения (n=32)
Лейкоциты, кл/мкл	12,1±0,95	8,4±0,61	9,7±0,52
Лимфоциты, кл/мкл	1,21±0,21	1,8±0,14	1,8±0,11
Лимфоциты, %	13,7±1,21	24,5±1,2*	21,8±1,1*
T-лф·10 <sup>9</sup> /л	0,5±0,05	0,7±0,06	0,5±0,04
T-лф, %	36,0±2,3	44,0±2,5*	38,0±2,1
TФр-T-лф	23,4±2,35	32,0±1,91*	28,0±1,02
TФч-T-лф	19,0±1,94	23,0±2,01	22,0±1,24
Ig A, г/л	1,25±0,02	1,24±0,05	1,31±0,04
Ig M, г/л	0,54±0,01	0,91±0,01*	0,59±0,01
Ig G, г/л	5,07±0,05	8,29±0,05*	5,37±0,06

Примечание. \* — достоверность различий относительно исходного уровня —  $p < 0,01$ .

## Материал и методы

Нами обследованы 95 больных с абдоминальным сепсисом, развившемся вследствие заболеваний органов брюшной полости, осложненных распространенным гнойным перитонитом (43); гнойно-деструктивными процессами в поджелудочной железе (36), в мягких тканях стенки брюшной полости и в забрюшинном пространстве (16). Источником перитонита являлись: перфоративная язва 12-перстной кишки и желудка — 15, опухоль желудка и толстой кишки с перфорацией — 10, острый гангренозный аппендицит — 7, несостоятельность швов анастомозов — 7, перфорация дивертикула толстой кишки — 4;

Возраст больных: до 44 лет (35), 45 — 54 лет (22), 55 — 64 лет (19), 65 — 74 лет (11), более 75 лет (8). Мужчин (59), женщин (36). Тяжесть состояния по шкале APACHE II — 25—30 баллов. Умерло 25 больных (26,3%).

Все больные находились в отделении реанимации и интенсивной терапии, где корригировались гемодинамические, водно-электролитные и белковые расстройства. Антибактериальную терапию проводили препаратами последних поколений (цефалоспорины II, цефалоспорины III, цефалоспорины IV, фторхинолоны, карбопенемы, аминогликозиды и полусинтетические пенициллины) с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Возбудителями перитонита чаще всего являлась автохтонная микрофлора (*E.coli* — 51%, *Enterococcus* — 17%, *Proteus spp.* — 16%, *Klebsiella* — 14%, *Streptococcus* — 12%, *Clostridia* — 21%, *Peptostreptococcus* — 16%, *Peptococcus* — 8%) хорошо чувствительная к антибиотикам. В 77% случаев встречались ассоциации двух и более микроорганизмов, из них в 48% случаев — аэробно-анаэробная ассоциация. Степень обсемененности брюшной полости варьировала от 10<sup>3</sup> до 10<sup>8</sup> и четко коррелировала с источником перитонита и длительностью заболевания до операции.

Хирургическое вмешательство включало устранение источника интоксикации, дренирование очагов деструкции в поджелудочной железе и мягких тканях, санацию брюшной полости.

Для оценки состояния иммунной системы изучали показатели клеточного и гуморального иммунитета: оценивали содержание T-лимфоцитов и их субпопуляций в периферической крови [11], определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов Ig A, Ig M, Ig G [12]. Все полученные данные обработаны методом вариационной статистики [13].

Для стимуляции фагоцитарной активности макрофагов, регуляции синтеза цитокинов и антител, нормализации пролиферативной активности T-лимфоцитов в лечении 42-х больных был использован иммуностимулирующий препарат Галавит. Препарат представляет собой производное аминокетона (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофтализин-1,4). Как лекарственное средство разрешен к применению с марта 1997 года. Галавит обладает иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами, купирует клинические проявления интоксикации и нормализует лабораторные показатели симптомов интоксикации. Галавит применяли по следующей схеме: 1-е сутки однократно 0,2 в/м, затем 0,1 в/м ежедневно до исчезно-

вания симптомов системной воспалительной реакции и далее 0,1 в/м через день. На курс лечения 1,5—2,0 г препарата.

## Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде у 21-го больного, из них распространенный гнойный перитонит (7), гнойно-деструктивные процессы в поджелудочной железе (9), гнойно-деструктивные процессы в мягких тканях стенки брюшной полости и в забрюшинном пространстве (5) иммунологические параметры соответствовали норме. Содержание T-лимфоцитов (57,8±3,2% и 0,07±0,008×10<sup>9</sup>/л), ИРИ — 1,5. Уровень сывороточных иммуноглобулинов существенным изменениям не подвергался (IgG — 8,56±0,49 г/л, IgA — 1,52±0,03 г/л, IgM — 1,41±0,04 г/л).

У 74-х больных, из них распространенный гнойный перитонит (36), гнойно-деструктивные процессы в поджелудочной железе (27), гнойно-деструктивные процессы в мягких тканях стенки брюшной полости и в забрюшинном пространстве (11) выявлено наличие иммунодефицитного состояния. Содержание T-лимфоцитов у этих больных было существенно ниже нормы, колебалось от 24 до 50% и от 0,3 до 0,6×10<sup>9</sup> л (в среднем 36±2,3% и 0,5±0,06×10<sup>9</sup> л). Соотношение в системе иммунорегуляторных клеток было изменено в сторону уменьшения доли клеток с хелперной активностью ИРИ — 1,1±0,003. Уровень сывороточных иммуноглобулинов был низким. Результаты обследования больных с иммунодефицитным состоянием представлены в таблице.

Наличие иммунодефицитного состояния у наблюдаемых больных свидетельствовало о необходимости включения в комплекс лечебных мероприятий иммунокорректирующей терапии.

Всем больным иммунокоррекцию начинали с введения плазмы и иммуноглобулинов для внутривенного введения.

В лечении 42-х больных был использован Галавит. Группу сравнения составили 32 больных, в комплексное лечение которых Галавит не был включен. 21-му больному без признаков нарушений в иммунной системе иммуностимулирующие препараты не применяли.

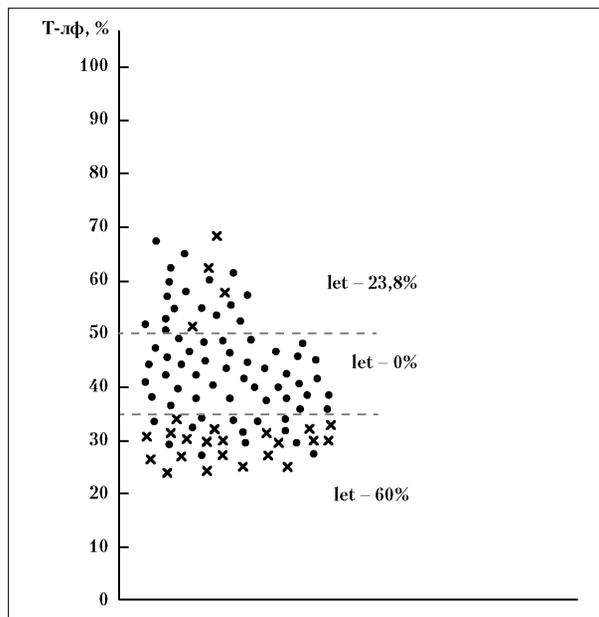
У 33-х больных основной группы (78,5%) положительные сдвиги в клеточном звене иммунитета наступа-

ли на 8–10-е сутки от начала коррекции. В эти сроки увеличивалось содержание тимусзависимых лимфоцитов, количество которых приближалось к нижней границе нормы. Уровень сывороточных иммуноглобулинов стремился к нормализации, однако оставался достаточно низким. Отмечены положительные сдвиги в лабораторных показателях крови и клинической картине заболевания. Частота нагноений лапаростомной раны составила 4,7% (2 больных). Умерло 9 больных (21,1%).

В группе сравнения в эти же сроки положительной динамики в иммунной системе не отмечалось. Количество Т-лимфоцитов в большинстве случаев оставалось на прежнем уровне. Уровень сывороточных иммуноглобулинов оставался низким. В лабораторных показателях крови и клинической картине заболевания отмечалась слабоположительная динамика. Положительные сдвиги в иммунной системе у этих больных наступали только перед выпиской из стационара. Частота нагноений лапаростомной раны составила 9,06% (3 больных). Умерло 11 больных (31,2%).

В группе больных без признаков иммунных нарушений отмечалось некоторое уменьшение содержания Т-лимфоцитов ( $54,6\% \pm 2,7\%$  и  $0,07 \pm 0,008 \times 10^9/\text{л}$ ), однако, количество клеток находилось в пределах нормы. Уровень сывороточных иммуноглобулинов существенным изменениям не подвергался (IgG —  $8,29 \pm 0,44$  г/л, IgA —  $1,52 \pm 0,07$  г/л, IgM —  $1,36 \pm 0,04$  г/л). Заболевание в этой группе протекало более благоприятно. Частота нагноений лапаростомной раны составила 4,7% (1 больной). Умерло 5 больных (23,8%).

Как показали наши исследования (рис. 1), наиболее благоприятно заболевание протекало у тех больных, в периферической крови которых содержание Т-лимфоцитов находилось в диапазоне 35–50% — это так называемый «коридор оптимальных значений». Летальных исходов среди больных с такими параметрами не было. При уровне содержания Т-лимфоцитов выше «коридора оптимальных значений» (более 50%) летальность составила 22,7%. В тех случаях, когда уровень содержания Т-лимфоцитов находился ниже «коридора оптимальных значений» (менее 35%), летальность составила 60%. Следует особо подчеркнуть, что в ряде случаев, благодаря своевременному включению в комплекс лечебных мероприятий целенаправленной иммунокорректирующей терапии у больных с



Распределение содержания Т-лимфоцитов у больных с абдоминальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания.

Условные обозначения: ● — благоприятный исход; x — летальный исход.

тяжелыми нарушениями в клеточном звене иммунитета, содержание Т-лимфоцитов удалось перевести на более высокий уровень в «коридор оптимальных значений» и тем самым активизировать защитные механизмы организма, способствуя благоприятному исходу заболевания.

## Заключение

Включение в комплекс лечебных мероприятий целенаправленной иммунотерапии препаратом Галавит в сочетании с заместительной терапией плазмой и иммуноглобулинами для внутривенного введения способствует активизации клеточного звена иммунитета, уменьшает степень эндогенной интоксикации, активизирует процессы регенерации в тканях, уменьшает частоту нагноений лапаростомной раны в 1,9 раза и уменьшает число летальных исходов на 10,1%.

Наиболее благоприятно заболевание протекает у больных с содержанием Т-лимфоцитов, находящихся в диапазоне 35–50%.

## Литература

1. Ерюхин И. А., Гельфанд Б. Р., Шляпников С. А. Хирургические инфекции. Руководство. СПб.; 2003.
2. Земсков А. М., Земсков В. М., Караулов А. В. Клиническая иммунология. М.; 2005.
3. Мороз В. В., Григорьев Е. В., Чурылев Ю. А. Абдоминальный сепсис. М.; 2006.
4. Huber-Lang M. S., Younkin E. M., Sarma J. V. et al. Complement-induced impairment of innate immunity during sepsis. J. Immunol. 2002; 169 (6): 3223–3231.
5. Nathens A. B., Rotstein O. D., Marchal J. S. Tertiary peritonitis: clinical features of a complex infection. World J. Surg. 1998; 22 (2): 158–163.
6. Wittmann D. H., Wittmann-Taylor A. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. Langenbecks Arch. Surg. 1998; 383 (1): 15–25.
7. Гостищев В. К., Станович У. С., Алешкин В. А. и соавт. Опыт применения бактериофагов для профилактики нозокомиального перитонита. Хирургия 2007; 9: 10–15.

8. Решецько Г. К., Рябова Е. Л., Фаращук А. Н., Струганский Л. С. Неферментирующие грам-отрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия 2006; 8 (1): 10–15.
9. Хаитов Р. М., Пенегин Б. В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения. Иммунология 2000; 3: 4–8.
10. Савельев В. С. Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспективы. В кн.: Савельев В. С. (ред.). 50 лекций по хирургии. М.: Медиа Медика; 2003.
11. Петров Р. В., Лопухин Ю. М., Чередыев А. Н. Оценка иммунного статуса человека. Методические рекомендации. М.; 1984.
12. Manchini G., Yaerman J.-P., Carbonera A. O., Heremans J. F. A single radial-diffusion method for the immunological quantitation of protein. Poides of the biological fluids. Peeters N. (ed.). Amsterdam: L.; NY: Elsevier; 1964. 370–379.
13. Бирюкова Р. Н. Статистика в клинических исследованиях. М.; 1964.

Поступила 09.09.10