

А.О. Гирш, В.Т. Долгих, О.А. Мальков, В.Н. Лукач

ИММУНОРЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С РАЗЛИТЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

ГОУ ВПО Омская государственная медицинская академия

ГОУ ВПО Сургутский государственный университет

В работе представлена динамика показателей фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета в раннем послеоперационном периоде у 99 больных сахарным диабетом 2-го типа в фазе декомпенсации с разлитым гнойным перитонитом. Установлено, что независимо от типа кровообращения (гиподинамический, нормодинамический, гипердинамический) уже при поступлении имеется вторичный иммунодефицит, а проводимая терапия не способствует коррекции показателей фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. В раннем послеоперационном периоде нарушения иммунореактивности прогрессируют, достигая максимального проявления к концу седьмых суток, особенно у больных с гиподинамическим типом кровообращения.

Ключевые слова: декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа, иммунореактивность

Любое хирургическое вмешательство приводит к нарушению иммунной защиты [1] с развитием послеоперационных гнойно-септических осложнений [1, 2, 3], что увеличивает в три раза вероятность летального исхода, особенно у больных, имеющих вторичный иммунодефицит на фоне хронического заболевания, нарушения обмена веществ и эндотоксикоза [1, 2, 5, 7]. Уже в раннем послеоперационном периоде у них выявляются выраженные расстройства фагоцитоза, клеточного и гуморального звеньев иммунитета [1, 7, 9]. Это послужило основанием для изучения иммунореактивности в раннем послеоперационном периоде у больных сахарным диабетом в фазе декомпенсации с разлитым гнойным перитонитом с различными типами кровообращения, выраженными нарушениями метаболизма и эндотоксемией.

Методика

Обследовано и пролечено 99 больных (40 мужчин и 59 женщин) с разлитым гнойным перитонитом на фоне сахарного диабета 2-го типа в фазе декомпенсации. Средний возраст пациентов составил $63 \pm 2,5$ года. Длительность заболевания сахарным диабетом 2-го типа — $14,5 \pm 1,1$ года. Все пациенты имели сопутствующую патологию: ишемическую болезнь сердца (100%), постинфарктный кардиосклероз (20%), стенокардию напряжения (34%), артериальную гипертензию (46%), а также осложнения сахарного диабета 2-го типа (диабетическую нефропатию, гепатопатию, ретинопатию, макроангиопатию). До поступления в стационар все пациенты получали пероральные сахароснижающие препараты (манинил). При

поступлении в стационар больные были переведены на инсулинотерапию вследствие декомпенсации сахарного диабета. Инсулинотерапия осуществлялась подкожным и внутримышечным введением препарата. Во время операции инфузия инсулина не проводилась. Причиной перитонита послужили острый гангренозно-перфоративный аппендицит, прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость. После оперативного устранения очага инфекции больным в раннем послеоперационном периоде проводили респираторную, трансфузионную, инфузионную, антибактериальную и симптоматическую терапию. Эфферентные, гемоквантовые, окислительные методы лечения у больных не использовали из-за абсолютных противопоказаний [3]. Иммунотерапию больным также не проводили. Интраоперационная гликемия — $15,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Доза инсулина в послеоперационном периоде составила $29,7 \pm 0,4$ ед./сут. Все больные при поступлении были распределены на три группы (по 33 человека в каждой) в зависимости от типа кровообращения, определяемого реографически при поступлении в отделение реанимации: I группа — гиподинамический, II группа — нормодинамический и III группа — гипердинамический [4]. Определяли среднее артериальное давление (САД, мм рт. ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, мин⁻¹), ударный объем сердца (УОС, мл), минутный объем кровообращения (МОК, л), сердечный индекс (СИ, л/мин·м²), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, дин·см·с⁻⁵), объем циркулирующей крови (ОЦК, л), плазмы (ОЦП, л) и эритроцитов (ОЦЭ, л)

[4]. Тяжесть эндотоксикоза оценивали по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови [2], уровню нейтрофильного лейкоцитоза и лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Кальф-Калифу. Фагоцитоз оценивали по таким показателям как фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарная емкость крови (ФЕК), фагоцитарный показатель (ФП), количество активных фагоцитов (КАФ), индекс завершенности фагоцитоза (ИЗФ) [6]. Функциональное состояние нейтрофилов и степень активации их внутриклеточных антибактериальных систем оценивали с помощью спонтанного и индуцированного нитросинего тетразолиевого теста (НСТ, %). Для оценки клеточного звена иммунитета определяли абсолютное (10^6 /л) и относительное (в %) содержание Т-лимфоцитов (CD_3) и их субпопуляций: Т-хелперов (CD_4) и Т-супрессоров (CD_8). Затем рассчитывали их соотношение, именуемое иммунорегуляторным индексом — $ИРИ = CD_4_{абс.} / CD_8_{абс.}$ [6]. Для более объективной оценки клеточного звена иммунитета рассчитывали также лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс — $лТл-индекс = лейкоциты / CD_3_{абс.}$ и содержание натуральных киллеров (CD_{16} , %) [6]. Гуморальное звено иммунитета оценивали по содержанию в крови IgG, IgM, IgA и ЦИК [6]. Все иммунологические показатели определяли при поступлении и далее ежедневно в течение семи суток на проточном цитометре «FACScop» фирмы «Becton Dickinson» с использованием моноклональных антител производства НПЦ «Медбиоспектр» и НПЦ «Сорбент» (Россия) к дифференцировочным и активационным маркерам, меченных FITC. Содержание IgG, IgM, IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии с помощью иммунодиффузионных планшетов производства «Реафарм» (Москва). Тип вторичного иммунодефицитного состояния (ИДС) у больных оценивали в соответствии с классификацией ВОЗ [6]. Стандартизированными методами определяли уровень глюкозы в крови и содержание гликозилированного гемоглобина (HbA1c). Контрольные биохимические, функциональные, гематологические и иммунологические исследования были проведены на 20 здоровых донорах (сотрудниках больниц и их родственниках). Исследованные показатели состояния здоровья и константы гомеостаза доноров сравнивали с аналогичными данными больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом в фазе декомпенсации. Состояние здоровья доноров соответствовало регламентам закона Российской Федерации от 9 июня 1993 г. № 5142-1 «О донорстве крови, ее компонентов». Исследования на здоровых испытуемых

(донорах) выполнены неинвазивными методами с информированного согласия испытуемых и соответствуют этическим нормам Хельсинкской декларации (2000 г.) Системный статистический анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований был проведен в несколько этапов. На первом этапе по данным о характере распределения и дисперсиям подбирали приемлемые методы параметрического или непараметрического анализа результатов к полученным количественным данным и определяли основные статистические характеристики изучаемых параметров. Затем проводили тест на нормальность распределения (критерии Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors, Shapiro-Wilk W-test) [8]. На втором этапе исследования в случае нормального или близкого к нормальному распределения, при условии равенства дисперсий использовали методы параметрической статистики. Проведенный дисперсионный анализ (ANOVA Фридмана) позволял выявить статистически значимые изменения изученных показателей в динамике наблюдения. Это свидетельствовало о том, что для определяемых показателей в течение 7 суток наблюдения менялась только дисперсия (разброс признака) за счет уменьшения количества вариантов в крайних рангах [8]. Статистическая обработка параметрических критериев проводилась путем вычисления средней арифметической (M), стандартного отклонения (s), стандартной ошибки средней (m), t-критерия Стьюдента. Для исследования тесноты и направленности взаимосвязи между изучаемыми параметрами применялся параметрический корреляционный анализ Пирсона с обязательным определением достоверности установленной связи по величине «p». Наличие связи документировалось только при $p < 0,05$.

Результаты

Состояние пациентов I группы при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии оценивалось как крайне тяжелое и было обусловлено синдромом полиорганной недостаточности (оценка по шкале SOFA — $10,3 \pm 0,2$ балла). Безусловно, ведущая роль в развитии данного синдрома и тяжести его проявлений принадлежала острой сердечно-сосудистой недостаточности, возникшей за счет резкого снижения МОК и ОЦК, вследствие выраженной эндогенной интоксикации и декомпенсации сахарного диабета (Таблица 1), что подтверждалось высоким содержанием глюкозы и HbA1c. Значительное уменьшение сердечного выброса было, в первую очередь, связано с резким снижением насосной функции сердца. МОК на фоне низкого ударного объема сердца компенсировался выраженной тахикардией. В это же время наблюдалось компенсатор-

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики, эндотоксикоза, шкалы SOFA содержания глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом (M±m)

Показатели	Контроль	Поступление						1 сутки			7 сут		
		I		II		III		I	II	III	I	II	III
		И	II	III	II	III	I	II	III	I	II	III	
ЧСС, мин ⁻¹	68±2	113±1 *	112±1 *	110±1,0 *	117±3 *	109±1 *	107±1 +	95±2 *!	100±1 *	113±1 *			
САД, мм рт. ст.	91±2,1	71±2,1 *	90±2,5	99±1,1 *	70±3,3 *	88±3,4	98±3,8	91±2,1 !	92±1,6	88±2,9 !			
УОС, мл	92±2	40±1 *	53±1 *	64±1 *	39±3 *	52±1 *	66±1 *	66±1 *!	65±1 *!	53±1 *!			
МОК, л	6,2±0,3	4,8±0,2 *	6,1±0,1	7,1±0,3 *	4,6±0,3 *	5,8±0,1	7,0±0,2 *	6,2±0,1 !	6,2±0,2	6,0±0,2 !			
СИ, л/мин·м ²	3,4±0,1	2,6±0,1 *	3,3±0,3	4,1±0,5	2,5±0,2 *	3,2±0,3	4,0±0,4	3,4±0,1 !	3,4±0,1	3,0±0,3 !			
ОПСС, дин·см·с ⁻⁵	1257±55	2028±52 *	1712±42 *	1631±23 *	2031±63 *	1716±40 *	1606±24 *	1432±34 *!	1518±11 *!	1710±29 *!			
ОЦК, л	4,51±0,02	3,14±0,1 *	3,50±0,06 *	3,80±0,03 *	3,55±0,1 *	3,90±0,03 *	4,10±0,03 *	4,23±0,04 *!	4,20±0,02 *!	4,10±0,02 *!			
ОЦП, л	2,56±0,03	1,61±0,05 *	1,70±0,05 *	2,10±0,04 *	2,05±0,09 *	2,20±0,05 *	2,20±0,05 *	2,73±0,04 *!	2,60±0,02 !	2,50±0,02 *!			
ОЦЭ, л	1,95±0,01	1,48±0,01 *	1,80±0,02 *	1,80±0,01 *	1,43±0,01 *	1,70±0,03 *	1,70±0,02 *	1,46±0,02 *	1,60±0,02 *!	1,50±0,02 *!			
Нт, л/л	0,43±0,01	0,47±0,03	0,51±0,02 *	0,47±0,02	0,40±0,03	0,43±0,01	0,42±0,02	0,34±0,01 *!	0,38±0,02 *!	0,36±0,01 *!			
Глюкоза, ммоль/л	5,3±0,2	14,3±0,3 *	13,9±0,3 *	14,1±0,3 *	14,0±0,3 *	13,7±0,2 *	13,5±0,2 *	12,9±0,5 *!	12,7±0,3 *!	13,9±0,2 *			
НbA1c, %	4,3±0,07	15,3±0,3 *	14,9±0,2 *	15,6±0,5 *	15,5±0,5 *	14,9±0,3 *	15,0±0,3 *	15,1±0,4 *	14,3±0,2 *	15,1±0,3 *			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,8±0,4	15,2±0,2 *	14,5±0,3 *	14,4±0,2 *	15,3±0,2 *	15,0±0,3 *	14,5±0,2 *	14,4±0,5 *	13,7±0,2 *	14,6±0,3 *			
ЛИИ, у.е.	1,0±0,03	7,2±0,5 *	6,5±0,3 *	5,9±0,3 *	7,4±0,5 *	7,0±0,4 *	6,0±0,3 *	5,2±0,4 *!	5,3±0,4 *!	6,2±0,2 *			
ВНСММ эр. (а), у.е.	26,7±0,4	35,8±0,4 *	34,9±0,3 *	34,0±0,4 *	36,1±0,5 *	35,0±0,3 *	34,9±0,3 *	35,4±0,4 *	35,6±0,3 *	35,6±0,2 *			
ВНСММ эр. (v), у.е.	30,9±0,7	37,0±0,2 *	36,5±0,3 *	35,8±0,3 *	36,8±0,2 *	36,2±0,2 *	36,3±0,3 *	36,8±0,3 *	36,0±0,3 *	35,6±0,2 *			
ВНСММ пл. (а), у.е.	6,9±0,02	21,7±0,7 *	19,8±0,5 *	20,6±0,6 *	22,5±0,8 *	20,4±0,5 *	23,3±0,4 *	20,8±0,4 *	22,4±0,3 *!	23,4±0,3 *!			
ВНСММ пл.(v),у.е.	9,8±0,08	23,9±0,5 *	25,1±0,5 *	25,9±0,4 *	23,8±0,6 *	25,2±0,4 *	27,1±0,3 *	22,8±0,4 *	22,5±0,2 *!	23,4±0,3 *!			
Шкала SOFA, баллы	0	10,3±0,2	6,9±0,2	6,1±0,1	10,8±0,4	6,3±0,3	4,0±0,1	2,3±0,2 !	2,5±0,2 !	3,1±0,1 !			

Примечание: * (P<0,05) – достоверные различия с группой контроля, ! (P<0,05) - достоверные различия в исследуемой группе до начала лечения.

Таблица 2

Показатели фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом (M±m)

Показатели	Контроль	Поступление						1 сут			7сут		
		I		II		III		I		II		III	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	III	
CD ₃ %	67±2	51±3 *	62±1 *	62±1 *	44±4 *	60±1 *	59±1 *	47±1 *	48±1 *	49±1 *	49±1 *	48±1 *	
CD ₃ 10 ⁶ /л	1168±35	859±56 *	1041±17 *	1030±16	739±67 +	997±16 *	990±17 *	796±17 *	808±17 *	819±16 *	819±16 *	808±17 *	
CD ₄ %	39±2	31±1 +	38±1	39±1	27±2 +	37±1	37±1	24±2 +	30±1 +	30±2 +	30±2 +	30±1 +	
CD ₄ 10 ⁶ /л	670±34	539±17 *	655±17	666±17	463±34 *	639±17	636±17	404±35 *	519±17 *	523±33 *	523±33 *	519±17 *	
CD ₈ %	28±2	41±5 +	31±2	31±1	45±1 +	33±1 +	32±1 +	49±1 +	44±2 +	45±2 +	45±2 +	44±2 +	
CD ₈ 10 ⁶ /л	286±20	442±54 *	315±20	312±10	438±10 *	336±11	330±10	498±10 *	450±20 *	457±20 *	457±20 *	450±20 *	
CD ₁₆ %	14±2	10±1	12±1	8±1 *	9±1 *	10±1	9±1 *	5±1 *	5±1 *	6±1 *	6±1 *	5±1 *	
лГЛ-индекс	6±0,8	18±1,9 *	14±0,6 *	13±0,3 *	21±3,8 *	15±0,5 *	15±0,2 *	19±0,5 *	17±0,6 *	18±0,3 *	18±0,3 *	17±0,6 *	
ИРИ	2,3±0,03	1,2±0,04 *	2,1±0,02 *	2,1±0,01 *	1,0±0,07 *	1,9±0,01 *	1,9±0,02 *	0,8±0,06 *	1,2±0,02 *	1,0±0,02 *	1,0±0,02 *	1,2±0,02 *	
ЦИК, у.е.	24,0±0,3	52,0±2,2 *	51,0±2,0 *	48,4±1,1 *	50,1±2,3 *	50,9±1,9 *	49,2±1,2 *	47,6±1,6 *	48,2±1,5	50,3±2,5 *	50,3±2,5 *	48,2±1,5	
IgA, г/л	2,2±0,2	1,5±0,1 *	1,8±0,02 *	1,9±0,03	1,7±0,2	2,0±0,03	2,1±0,04	1,1±0,1 *	1,0±0,04 *	1,2±0,04 *	1,2±0,04 *	1,0±0,04 *	
IgM, г/л	1,1±0,1	0,7±0,05 *	0,8±0,01 *	0,9±0,02 *	0,8±0,1 *	0,8±0,03 *	1,0±0,02	0,4±0,05 *	0,42±0,06 *	0,5±0,03 *	0,5±0,03 *	0,42±0,06 *	
IgG, г/л	11,6±1,8	7,8±0,4 *	8,8±0,1	10,6±0,2	7,8±0,4 *	9,5±0,1 *	10,9±0,1 *	5,0±0,2 *	5,0±0,2 *	13,0±0,3 !	13,0±0,3 !	5,0±0,2 *	
ФП, %	85±2	46±4 *	56±1 *	54±1 *	44±5 *	55±1 *	51±1 *	33±1 *	36±1 *	35±1 *	35±1 *	36±1 *	
ФЕК, 10 ⁹ /л	21±1	11±1 *	13±1 *	10±1 *	8±1 *	10±1 *	8±1 *	6±1 *	5±1 *	9±1 *	9±1 *	5±1 *	
КАФ, 10 ⁹ /л	4,0±1,0	2,2±0,1	2,7±0,1	3,0±0,1	1,3±0,1 *	2,0±0,1 *	3,0±0,1	1,0±0,1 *	1,5±0,1 *	1,8±0,1 *	1,8±0,1 *	1,5±0,1 *	
ФЧ	7,4±0,3	1,9±0,2 *	2,4±0,1 *	5,6±0,1	1,8±0,2 *	2,2±0,1 *	5,3±0,1 *	1,2±0,1 *	1,2±0,1 *	4,4±0,1 *	4,4±0,1 *	1,2±0,1 *	
ИЗФ	1,1±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1 *	0,9±0,1	0,9±0,1	0,7±0,1 *	0,7±0,1 *	0,7±0,1 *	0,7±0,1 *	0,7±0,1 *	
НСТ, спонт. %	6,1±0,5	12,6±0,7 *	13,0±0,5 *	18,5±0,7 *	13,2±0,8 *	12,4±0,4 *	17,4±0,9 *	5,4±0,4 !	5,1±0,3 !	11,8±0,7 *	11,8±0,7 *	5,1±0,3 !	
НСТ, акт. %	68±2	40±2 *	48±1 *	54±1 *	37±2 *	45±1 *	52±1 *	28±2 *	28±2 *	39±1 *	39±1 *	28±2 *	

Примечание: * (P<0,05) — достоверные различия с группой контроля, ! (P<0,05) - достоверные различия в исследуемой группе до начала лечения.

ное повышение ОПСС до 2028 ± 52 дин·см·сек⁻⁵, что было связано как со снижением УОС, так и с гиповолемией. Наличие гиповолемии у больных объяснялось не только нарушением капиллярного кровотока, повышенной проницаемостью сосудов на фоне токсемии, декомпенсацией сахарного диабета, но и секвестрацией жидкости в «третье» пространство, которое неизбежно образуется при парезе кишечника в связи с нарушением регионарного кровообращения и интоксикацией [5].

Уже при поступлении у больных выявлялся вторичный иммунодефицит, о чем свидетельствовало угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и Т-клеточного звена иммунитета (Таблица 2). О недостаточности фагоцитарной функции свидетельствовало снижение всех показателей фагоцитоза. Так, содержание активных фагоцитов уменьшилось до $(2,2 \pm 0,1) 10^9$ /л, а фагоцитарное число до $1,9 \pm 0,2$. Интенсивность кислородзависимого метаболизма клеток, несмотря на наличие выраженного воспалительного процесса, уменьшалась в 1,7 раза в сравнении с контролем, что свидетельствовало о низкой реактивности бактерицидных систем нейтрофилов, хотя степень активации внутриклеточных антибактериальных систем превышала контрольный уровень в 2 раза. Двукратное увеличение содержания в крови ЦИК и снижение уровня иммуноглобулинов всех классов (Таблица 2) свидетельствовали о недостаточности гуморального звена иммунитета. Отчетливо выявлялась недостаточность Т-клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовали значения ИРИ и лТл-индекса (Таблица 2). Уменьшение ИРИ было обусловлено нарушением соотношения их иммунорегуляторных субпопуляций: отмечалось снижение содержания Т-хелперов до $(539 \pm 14) 10^6$ /л и увеличение содержания Т-супрессоров до $(442 \pm 5) 10^6$ /л. Увеличение лТл-индекса было обусловлено высоким нейтрофильным лейкоцитозом $(15,2 \pm 0,2) 10^9$ /л и резким снижением содержания Т-лимфоцитов (до $859 \pm 41) 10^6$ /л. Снижение фагоцитарной активности и депрессия клеточного и гуморального звена иммунитета выявлялась и в конце первых суток.

Проводимая терапия в течение всего периода наблюдения практически не способствовала снижению тяжести эндогенной интоксикации и компенсации сахарного диабета (Таблица 1). Дисперсионный анализ не позволил выявить в течение 7 суток статистически значимые ($p > 0,05$) изменения следующих параметров эндогенной интоксикации: ВНСММ на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови, лейкоцитоза и ЛИИ. Статистически значимо ($p < 0,05$) в течение 7 суток наблюдения изменялись только данные

шкалы SOFA. Учитывая данные дисперсионного анализа и динамику параметров эндотоксикоза, можно говорить о том, что проводимая в раннем послеоперационном периоде базисная терапия у больных с гиподинамическим типом кровообращения практически не эффективна в отношении снижения тяжести эндогенной интоксикации.

Выраженная гипергликемия и некупированный эндотоксикоз обуславливали сохраняющуюся в течение всего периода лечения гиповолемию, что, в свою очередь, способствовало сохранению недостаточности насосной функции сердца. Хотя к концу седьмых суток и отмечалось увеличение в 1,3 раза ударного объема сердца, однако это было явно недостаточно для поддержания адекватного кровообращения. МОК к концу седьмых суток наблюдения не превышал $6,2 \pm 0,1$ л и поддерживался за счет выраженной тахикардии. Низкий ударный объем сердца, величина которого зависит от венозного возврата, диастолического наполнения желудочков сердца и влияния на сократительную функцию миокарда катехоламинов, ацидоза, гипоксии и эндотоксемии [2], несмотря на выраженную тахикардию, оказался не в состоянии увеличить МОК. Очевидно, что эндотоксикоз, декомпенсация сахарного диабета, диабетическая макро- и микроангиопатии, нарастающая гипоксия значительно снижают сократимость миокарда, а следовательно, и МОК.

К концу седьмых суток наблюдения по-прежнему сохранялись тяжелые нарушения фагоцитарной активности. Выявлялось существенное снижение переваривающей способности фагоцитов (ИЗФ — $0,7 \pm 0,1$), уменьшение в 4 раза числа фагоцитирующих нейтрофилов, снижение в 2,5 раза относительного количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, уменьшение в 6 раз поглотительной способности нейтрофилов и в 3,5 раза — фагоцитарной емкости крови. Выраженное уменьшение (в 2,4 раза) активированного теста с НСТ свидетельствовало о резком снижении функционального резерва кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов. В конце седьмых суток у больных выявлялось и значительное снижение показателей гуморального иммунитета. Это выражалось в уменьшении содержания IgA, IgM и IgG, а также в увеличении концентрации ЦИК в 2 раза по сравнению с контролем (Таблица 2). Как известно, антитела класса IgG играют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях, вызывая гибель возбудителя с участием комплемента и опсонизируя фагоцитарные клетки [7, 9]. Они способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент, участвовать в реакциях преципитации [9]. IgM

играет важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, активации фагоцитоза и агглютинации бактерий [9]. Таким образом, острая гнойная инфекция обуславливала снижение содержания Ig всех классов, призванных осуществлять агглютинацию, лизис и связывание эндотоксинов, а также активировать фагоцитоз и систему комплемента. Нарушения клеточного иммунитета в конце наблюдения выражались в дальнейшем снижении содержания общего количества Т-лимфоцитов и натуральных киллеров (Таблица 2). Через 7 суток выявлялось значительное снижение содержания CD_3 и CD_4 и увеличение процентного (на 21%) и абсолютного (в 1,7 раза) содержания CD_8 в сравнении с контролем, что свидетельствовало о недостаточности иммунитета вследствие быстрого подавления и abortивного течения иммунного ответа, и возможно, даже формирования явления иммунологической толерантности [6, 7, 9]. Действительно, высокая функциональная активность Т-супрессоров не дает развиваться адекватному иммунному ответу, особенно при сниженной или даже нормальной функциональной активности Т-хелперов [7, 9]. Безусловно, снижение абсолютного и процентного содержания CD_4 , регистрируемое параллельно повышению процентного и абсолютного содержания CD_8 , свидетельствовало о наличии у пациентов тяжелого вторичного иммунодефицита вследствие угнетения клеточного иммунного ответа за счет тяжелой эндогенной интоксикации. Это подтверждалось крайне низким ИРИ ($0,8 \pm 0,06$) и максимально высоким за весь период наблюдения значением лТл-индекса ($19 \pm 0,5$). Отрицательную динамику параметров иммунореактивности у больных с гиподинамическим типом кровообращения подтверждал и дисперсионный анализ. По данным дисперсионного анализа, в течение 7 суток наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) изменялись следующие изучаемые параметры иммунореактивности: CD_4 (абсолютное и процентное содержание), CD_8 (абсолютное и процентное содержание), CD_{16} (процентное содержание), ИРИ, ФП, ФЕК, КАФ, ФЧ, ИЗФ, спонтанный и активированный тесты с НСТ, IgA, IgM, IgG. Дисперсионный анализ не позволил выявить в течение 7 суток статистически значимые ($p > 0,05$) изменения CD_3 (абсолютное и процентное содержание), лТл-индекса и ЦИК. О взаимосвязи показателей эндотоксикоза с данными клеточного и гуморального иммунитета свидетельствовали обратные корреляционные связи между содержанием ВНСММ на эритроцитах и в плазме артериальной крови с ЦИК ($r = -0,36$; $r = -0,38$), а также между ВНСММ в плазме артериальной крови и лТл-индексом ($r = -0,31$).

Это позволяло говорить о том, что эндотоксикоз и иммунодефицит неразрывно связаны, а также взаимообуславливают друг друга [1].

Состояние пациентов II группы при поступлении оценивалось также как тяжелое и было обусловлено выраженной эндогенной интоксикацией, декомпенсацией сахарного диабета (Таблица 1), которые способствовали возникновению гиповолемии, в основном за счет уменьшения плазменного компонента, снижением УОС до 53 ± 1 мл. Тахикардия имела компенсаторный характер и позволяла поддерживать сердечный выброс на уровне $6,1 \pm 0,1$ л. Выраженность проявлений органических дисфункций по шкале SOFA составила $6,9 \pm 0,2$ балла.

У пациентов этой группы также были выраженные нарушения иммунореактивности. Отмечалось снижение фагоцитарного показателя, фагоцитарной емкости крови, количества активных фагоцитов, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза (Таблица 2). Двукратное увеличение спонтанного теста с НСТ позволяло оценивать степень антигенной раздраженности неактивированных *in vitro* гранулоцитов крови как высокую за счет бактериального воспаления. Снижение же активированного теста с НСТ в 1,4 раза свидетельствовало о низком функциональном резерве кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов. Возрастание нейтрофильного лейкоцитоза на фоне практически нормального содержания Т-лимфоцитов обуславливало увеличение лТл-индекса в 2,4 раза, что также свидетельствовало о наличии вторичного иммунодефицита у больных. Нарушения со стороны гуморального иммунитета выражались уменьшением концентрации IgG в 1,3 раза и двукратным увеличением ЦИК (Таблица 2).

Проводимая терапия не способствовала устранению синдрома эндогенной интоксикации, что убедительно подтверждалось уровнем ВНСММ на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови, нейтрофильного лейкоцитоза и ЛИИ (Таблица 1). Дисперсионный анализ не позволил выявить в течение 7 суток статистически значимые ($p > 0,05$) изменения следующих параметров эндогенной интоксикации: ВНСММ на эритроцитах в артериальной и венозной крови, лейкоцитоза и ЛИИ. Статистически значимо ($p < 0,05$) в течение 7 суток наблюдения изменялись только ВНСММ в плазме артериальной и венозной крови и данные шкалы SOFA. Учитывая данные дисперсионного анализа и динамику параметров эндотоксикоза, можно говорить о том, что проводимая в раннем послеоперационном периоде базисная терапия у больных с нормодинамическим типом кровообращения была малоэффектив-

на в отношении снижения тяжести эндогенной интоксикации.

Компенсации сахарного диабета достичь не удавалось: по-прежнему сохранялся высокий уровень гликемии и HbA1c (Таблица 1). После проведенной терапии у больных отмечалось незначительное улучшение гемодинамических показателей: увеличение УОС, МОК и СИ. Отсутствие выраженной положительной динамики УОС было обусловлено некупированной интоксикацией, декомпенсацией сахарного диабета и гиповолемией, в основном за счет глобулярного компонента.

К концу седьмых суток нарушения иммунореактивности прогрессировали: отмечалось дальнейшее угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, нарастала фагоцитарная недостаточность (Таблица 2). Двукратное снижение к концу наблюдения активированного теста с НСТ свидетельствовало о крайне низких резервных возможностях внутриклеточных систем фагоцитов вследствие сохранявшейся острой гнойной инфекции, что также подтверждалось уменьшением и снижением спонтанного теста с НСТ с $13,0 \pm 0,5$ до $5,1 \pm 0,3\%$. Известно, что санация организма от возбудителя инфекции сопровождается нормализацией спонтанного теста с НСТ, а резкое его снижение свидетельствует о декомпенсации противoinфекционной защиты и является прогностически неблагоприятным признаком [6].

Проводимая в течение семи суток терапия практически не способствовала коррекции показателей клеточного звена иммунитета. Отмечалось значительное снижение абсолютного и процентного содержания CD_3 и CD_4 по сравнению с контролем на фоне увеличения в 1,6 раза CD_8 (Таблица 2). Нарушение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров свидетельствовало о низкой силе иммунного ответа организма на чужеродные бактериальные антигены. Вследствие нарушения соотношения популяций Т-лимфоцитов ИРИ на седьмые сутки достигал своих минимальных значений (Таблица 1). Выраженные нарушения клеточного иммунитета подтверждались и высокими значениями лТл-индекса. Нарушения гуморального иммунитета выражались в снижении содержания IgA, IgM и IgG до минимальных значений. Отрицательную динамику параметров иммунореактивности подтверждал и дисперсионный анализ. По данным дисперсионного анализа, в течение 7 суток наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) изменялись следующие изучаемые параметры иммунореактивности: CD_3 (абсолютное и процентное содержание), CD_4 (абсолютное и процентное содержание), CD_8 (абсолютное и процен-

тное содержание), CD_{16} , ИРИ, лТл-индекс, ФП, ФЕК, КАФ, ФЧ, ИЗФ, спонтанный и активированный тесты с НСТ, IgM и IgG. Дисперсионный анализ не позволил выявить в течение 7 суток статистически значимые ($p > 0,05$) изменения IgA и ЦИК. О взаимосвязи показателей эндотоксико-за с данными клеточного и гуморального иммунитета свидетельствовали корреляционные связи ВНСММ на эритроцитах в артериальной крови с ЦИК ($r=0,34$) и лТл-индексом ($r=0,62$).

Состояние пациентов III группы (с гипердинамическим типом кровообращения) при поступлении также оценивалось как тяжелое (оценка по шкале SOFA — $6,1 \pm 0,1$ балла). Повышенный сердечный выброс достигался за счет тахикардии, так как ударный объем сердца был снижен на 30% в сравнении с контролем. Гипердинамический тип кровообращения можно рассматривать как компенсаторную реакцию в ответ на активацию метаболизма и повышение потребления кислорода тканями. Возрастающая при эндотоксикозе нагрузка на миокард в сочетании с невозможностью обеспечения возросших потребностей организма в кислороде на фоне метаболических нарушений в сердце приводит к сердечной недостаточности, особенно у больных, практически не имеющих компенсаторных возможностей [2, 5].

Нарушения в системе фагоцитоза, гуморальном и клеточном иммунитете были аналогичны изменениям иммунореактивности, выявленным у пациентов I и II групп, а проводимая в течение семи суток терапия оказалась малоэффективной в отношении устранения эндогенной интоксикации. Вместе с тем тяжесть состояния, оцениваемая по шкале SOFA, уменьшилась в 2 раза. На фоне сохраняющегося эндотоксикоза не наблюдалось компенсации сахарного диабета (Таблица 1). Дисперсионный анализ не позволил выявить в течение 7 суток статистически значимые ($p > 0,05$) изменения следующих параметров эндогенной интоксикации: ВНСММ на эритроцитах в венозной крови, лейкоцитоза, ЛИИ. Статистически значимо ($p < 0,05$) в течение 7 суток наблюдения изменялись ВНСММ на эритроцитах в артериальной крови, ВНСММ в плазме артериальной и венозной крови и данные шкалы SOFA. Учитывая данные дисперсионного анализа и динамику параметров эндотоксикоза, можно говорить о том, что проводимая в раннем послеоперационном периоде базисная терапия у больных с гипердинамическим типом кровообращения была малоэффективна в отношении снижения тяжести эндогенной интоксикации

К концу наблюдения отмечалось снижение ударного объема, но благодаря тахикардии сердечный выброс превышал контрольные значения.

Поскольку снижению ударного и минутного объемов сердца предшествовало увеличение ОПСС, можно предположить, что одной из причин формирования недостаточности кровообращения под влиянием эндотоксемии является депрессия сократительной функции миокарда, а ОПСС могло увеличиваться за счет непосредственного влияния эндотоксинов на тонус артериол [2].

Проводимая терапия не способствовала нормализации параметров клеточного и гуморального иммунитета и фагоцитоза, отмечалось дальнейшее нарастание вторичного иммунодефицита по комбинированному типу (Таблица 2). Отрицательную динамику параметров иммунореактивности у больных с гипердинамическим типом кровообращения подтверждал и дисперсионный анализ. По данным дисперсионного анализа, в течение 7 суток наблюдения статистически значимо ($p < 0,05$) изменялись следующие изучаемые параметры иммунореактивности: CD_3 (абсолютное и процентное содержание), CD_4 (абсолютное и процентное содержание), CD_8 (абсолютное и процентное содержание), CD_{16} (процентное содержание), ИРИ, лТл-индекс, ФП, ФЕК, КАФ, ФЧ, ИЗФ, спонтанный и активированный тесты с НСТ, IgA, IgM и IgG. Дисперсионный анализ не позволил выявить в течение 7 суток статистически значимые ($p > 0,05$) изменения ЦИК. О взаимосвязи показателей эндотоксикоза с данными клеточного и гуморального иммунитета свидетельствовали корреляционные связи между содержанием ВНСММ на эритроцитах и в плазме артериальной крови с ЦИК ($r = -0,25$; $r = -0,46$) и лТл-индексом ($r = -0,34$; $r = -0,51$).

Выводы

1. У больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом уже при поступлении, вне зависимости от типа кровообращения отмечают нарушения иммунореактивности, связанные как с недостаточностью фагоцитарной функции нейтрофилов, так и с недостаточностью клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Однако степень выраженности нарушений иммунного ответа зависит от наличия различных вариантов кровообращения.

2. Проводимая терапия не способствует коррекции показателей фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Более того, к концу седьмых суток у больных выявляются тяжелые прогрессирующие нарушения иммунореактивности, чему способствовала отрицательная дина-

мика показателей фагоцитоза, клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

3. Тяжесть эндотоксикоза и выраженность иммунодефицита не только неразрывно связаны, но и взаимообусловлены.

IMMUNOREACTIVITY IN PATIENTS WITH DIABETES AND DIFFUSE PURULENT PERITONITIS

A.O. Girsh, V.T. Dolgikh, O.A. Malkov, V.N. Lukach

In the work dynamics of parameters of phagocytosis, cellular and humoral immunity in the early postoperative period in 99 patients with diabetes 2 types in a phase of decompensation with purulent peritonitis is represented. It is established, that independently on the type of blood circulation (hypodynamic, normodynamic and hyperdynamic) already at receipt there is the secondary immunodeficiency and spent therapy does not promote correction of the parameters of phagocytosis, cellular and humoral immunity. In the early postoperative period immunoreactivity disorders progress, reaching the maximal display by the end of the seventh day, especially, in patients with hypodynamic blood circulation.

Литература

1. Баранова И.Н. Иммунодиагностика и принципы иммунокоррекции у больных с гнойно-септическими заболеваниями органов брюшной полости / И.Н. Баранова, Н.М. Федоровский, П.А. Федотов // Вестник интенсивной терапии. — 2000. — № 3. — С. 29-32.
2. Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Малахова М.Я., Изотова О.Г. // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 14-19.
3. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. // Эфферентная терапия. — 1996. — Т. 2. — № 4. — С. 19-24.
4. Колесников И.С., Лыткин М.И., Тищенко М.И. и др. // Вестник хирургии. — 1981. — Т. 126. — № 1. — С. 9-19.
5. Кулешов Е.В. Сахарный диабет и хирургические заболевания / Е.В. Кулешов, С.В. Кулешов. — М., 1996.
6. Назаренко Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А.А. Кишкун. — М., 2000.
7. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Юдина Т.И. // Int. J Immunorehabilit. — 1998. — № 10. — С. 86-99.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М., 2002. — 305 с.
9. Хаитов Р.М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. — 2000. — № 1. — С. 61-64.