

© Коллектив авторов, 2014
УДК 616.381-002-053.2-06:612.017

А. В. Каган^{1, 2}, А. С. Акопян^{1, 2}, Е. Е. Зуева², В. И. Голубева², В. Н. Солнцев²

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

¹ СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1» (главрач — А. В. Каган); ² кафедра педиатрии и детской хирургии (зав. — А. В. Каган), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»

Ключевые слова: первичный перитонит, активированные моноциты

Введение. Распространённость первичного перитонита в настоящее время составляет от 1 до 4–5% среди всех больных с «острым животом». Первичный перитонит встречается преимущественно у девочек в возрасте от 2 до 13 лет, чаще — 3–7 лет [2, 5, 7, 9].

Предрасполагают к возникновению первичного перитонита возрастные особенности развития иммунной и половой систем в 4–7 лет. В этом возрасте для девочек характерна физиологическая гипоестрогения и, как следствие, щелочная среда влагалища, что создаёт благоприятные условия для возникновения воспалительных заболеваний наружных половых органов, в частности вульвовагинита, что может вызывать инфицирование брюшной полости (восходящий путь инфекции). Кроме того, известно, что первичный перитонит нередко возникает при наличии очагов хронической инфекции, частых острых заболеваниях верхних дыхательных, мочевых и половых путей, острой кишечной инфекции и сенсибилизации организма [5]. В связи с этим возникло предположение, что у детей, перенёсших первичный перитонит, имеются особенности иммунного ответа, предрасполагающие к возникновению перечисленных заболеваний.

Цель исследования — выявление особенностей иммунной системы, способствующих возникновению первичного перитонита у детей.

В основу исследования легла гипотеза, что у девочек дошкольного и младшего школьного возраста при сочетании особенностей созревания иммунной и половой систем и предрасполагающих факторов в виде хронических очагов инфекции могут возникать иммунологические предпосылки для развития первичного перитонита. Согласно доступной нам информации, впервые нами детям с первичным перитонитом проведено иммунологическое обследование и оценена особенность иммунного ответа в катамнезе.

Материал и методы. Обследовано 53 пациента в возрасте от 3 до 13 лет, составивших следующие группы: 1-я — пациенты с первичным перитонитом через 4–20 дней после операции (девочки, n=13); 2-я — пациенты с вторичным перитонитом (аппендикулярным) через 5–9 дней после операции (мальчиков — 8, девочек — 6); 3-я — контрольная группа (мальчиков — 7, девочек — 8), «здоровые», поступившие для планового оперативного лечения по поводу паховой или пупочной грыжи, гидроцеле; 4-я — пациенты с первичным перитонитом в катамнезе, через 3 мес — 3,5 года после операции (11 девочек).

У пациентов, перенёсших первичный перитонит, как до операции, так и в отдалённые сроки после неё (1-я и 4-я группы) были сопутствующие заболевания: острая и хроническая инфекция дыхательных путей, инфекция мочевой системы, сальмонеллез, острый гастроэнтерит неуточнённой этиологии, аллергические заболевания, бронхиальная астма. Незадолго до возникновения первичного перитонита

Сведения об авторах:

Каган Анатолий Владимирович (e-mail: childone@dgb.spb.ru), Акопян Алимта Саргисовна (e-mail: alita.as@mail.ru), СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1», 198205, Санкт-Петербург, ул. Авангардная, 14;

Зуева Екатерина Евгеньевна (e-mail: yekaterina.zueva@gmail.com), Голубева Вера Игоревна (e-mail: golubevavera639@gmail.com), Солнцев Владислав Николаевич (e-mail: vsoln@vs5962.spb.edu), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8

пациентки перенесли острое воспалительное заболевание или обострение хронического. В анамнезе также отмечаются частые заболевания, обусловленные хроническими очагами инфекции.

Комплекс иммунологического обследования включал в себя: определение концентрации иммуноглобулинов трёх основных классов — G, A, M для оценки потенциала гуморального иммунного ответа без учёта антигенной специфичности [1]; определение уровня антистрептокиназы, антистрептолизина, ревматоидного фактора (маркёры хронической стрептококковой инфекции) [4]; для оценки уровня иммунного ответа на воспаление и операционную травму, а также исходных показателей в популяции у здоровых детей определяли количество лейкоцитов, относительное и абсолютное количество нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, C3- и C4-компоненты комплемента, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [6, 10]; субпопуляции иммунокомпетентных клеток, таких как лимфоциты и моноциты, а также уровень HLA-DR (на моноцитах), содержание которого повышается при воспалительных процессах [5, 8, 11, 12].

Результаты и обсуждение. Для детей с первичным перитонитом после операции (1-я группа) характерны следующие особенности: уменьшение количества лейкоцитов по сравнению с пациентами с аппендикулярным перитонитом, при нормальном относительном и абсолютном количестве лимфоцитов увеличение количества активированных Т-лимфоцитов, резкое увеличение относительного количества классических активированных моноцитов, несущих HLA-DR, в послеоперационном периоде по сравнению с пациентами с аппендикулярным перитонитом и контрольной группы, незначительное увеличение IgM относительно здоровых детей, увеличение C3- и C4-компонентов комплемента.

У пациентов с аппендикулярным перитонитом (2-я группа) выявлены изменения, характерные для выраженного гнойного процесса в организме: понижение относительного количества Т-лимфоцитов и НК-клеток, повышение относительного содержания зрелых нейтрофилов, «левый сдвиг» в лейкоцитарной формуле, т.е. повышение количества как относительного, так и абсолютного незрелых гранулоцитов, увеличение абсолютного количества классических моноцитов.

В анамнезе у пациентов, перенёвших первичный перитонит (4-я группа), отмечены следующие особенности: уровень IgM несколько выше (недостаточно достоверно), чем в контрольной группе, соотношение активированных и неактивированных классических моноцитов сходно с таковым у пациентов с аппендикулярным перитонитом.

У всех обследованных пациентов уровень иммуноглобулинов основных классов и субпопуляционный состав лимфоцитов были в пределах биологического референтного интервала. Не выяв-

лено статистически значимых различий между группами по абсолютному содержанию классических моноцитов.

Первичный перитонит возникает внезапно, развивается за несколько часов и проявляется симптомами перитонита, что вынуждает хирургов оперировать детей. Операция заключается лишь в ревизии брюшной полости и санации её от воспалительного выпота, поскольку источник воспаления в брюшной полости отсутствует. На фоне применения современных антибиотиков послеоперационный период проходит достаточно легко. Однако в отдалённые сроки после выписки из стационара, как и до операции, у части детей продолжают болеть в животе, отмечаются частые эпизоды острой респираторно-вирусной инфекции, инфекции мочевой системы.

В литературе отсутствуют рекомендации относительно амбулаторного ведения пациентов, оперированных по поводу первичного перитонита. Чаще всего оно ограничивается наблюдением хирурга в поликлинике и проведением противовоспалительной физиотерапии. Нет единой трактовки этиологии, патогенеза и рекомендуемой тактики лечения при первичном перитоните.

Наиболее важным статистически значимым изменением иммунной функции у детей с первичным перитонитом через 1 нед после операции (1-я группа) является высокий уровень классических активированных моноцитов относительно остальных групп пациентов, в том числе контрольной, что свидетельствует о воспалительном процессе. В нашем исследовании в контрольной (3-й группе) уровень активированных классических моноцитов равен $(43,3 \pm 19,3)\%$ в отличие от группы детей с первичным перитонитом через 1 нед после операции (1-я группа), у которых он равен $(80,8 \pm 14,3)\%$, т.е. повышен относительно здоровых детей. В результате секреции провоспалительных цитокинов увеличивается экспрессия HLA-DR на моноцитах [13, 14].

При первичном перитоните образуется воспалительная жидкость в брюшной полости без очага воспаления в ней. Основными клетками в составе перитонеального экссудата являются нейтрофилы и макрофаги. Таким образом, вероятно, увеличение классических активированных моноцитов — признак компенсаторного увеличения количества моноцитов для образования избыточного количества макрофагов, мигрирующих в брюшную полость. У пациентов с первичным перитонитом в анамнезе количество классических активированных моноцитов снижается до значений, близких к значениям в контрольной группе и в группе детей с аппендикулярным

перитонитом. Увеличение классических активированных моноцитов при аппендикулярном перитоните (2-я группа) вызвано выраженным гнойно-воспалительным процессом в брюшной полости и реакцией на операционную травму.

Незначительное увеличение IgM у детей с первичным перитонитом через 1 нед после операции расценено как слабый иммунный ответ у детей этой группы на операционную травму и воспаление брюшины. Высокое содержание IgM у детей, перенёсших первичный перитонит (4-я группа), может свидетельствовать о рецидивирующей хронической инфекции. Увеличение IgM у детей, прооперированных по поводу аппендикулярного перитонита, — признак адекватного иммунного ответа на гнойно-воспалительный процесс в брюшной полости и операционную травму.

При воспалении в брюшной полости расходуются зрелые нейтрофилы, вследствие чего усиливается гранулоцитопоз и в циркулирующей крови оказывается много юных нейтрофилов. В группе пациентов с аппендикулярным перитонитом (2-я группа) выявлено резкое повышение незрелых гранулоцитов (палочкоядерных нейтрофилов) и зрелых гранулоцитов (сегментоядерных нейтрофилов), что расценено как адекватный сбалансированный ответ на гнойно-септический процесс.

У детей с первичным перитонитом через 1 нед после операции, несмотря на яркую клиническую картину, выражающуюся симптомами перитонита, высокой лихорадкой и гиперлейкоцитозом, уровень незрелых гранулоцитов не повышен. Это говорит об отсутствии или снижении иммунного ответа на воспаление брюшины и операционную травму.

У пациентов с аппендикулярным перитонитом (2-я группа) через 1 нед после операции содержание С3- и С4-компонентов комплемента уменьшается, что свидетельствует об адекватном иммунном ответе на гнойный процесс в брюшной полости при условии удалённого источника воспаления. У пациентов с первичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде (1-я группа), в отличие от пациентов других групп, уровень С3 и С4 значительно повышен, но не выходит за пределы верхней границы нормы. Высокий уровень С3 и С4 через 1 нед после оперативного вмешательства может говорить о продолжающемся в послеоперационном периоде воспалительном процессе, т.е. свидетельствует о том, что источник инфекции не удалён.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у детей, оперированных по поводу аппендикулярного перитонита, отме-

чается адекватный сбалансированный иммунный ответ на острое гнойно-воспалительное заболевание и операционную травму (повышение относительного количества незрелых гранулоцитов). Для пациентов, перенёсших первичный перитонит, в ранние сроки и отдалённом периоде после хирургического вмешательства характерен высокий уровень активированных моноцитов. Это может свидетельствовать о том, что заболевание и оперативное вмешательство протекали на фоне уже имевшейся хронической инфекции.

Выводы. 1. Иммунологическое обследование детей с первичным перитонитом выявило, что при этой патологии базовые показатели гуморального звена иммунитета сохранены, признаков первичного иммунодефицита не выявлено.

2. Отсутствие иммунной реакции на воспаление брюшины и хирургическое вмешательство у пациентов с первичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде (лейкоцитоза с «левым» сдвигом, а также увеличение уровня классических активированных моноцитов) может быть расценено как свидетельство недостаточного ответа на бактериальную инфекцию и функциональной недостаточности клеточного иммунного ответа. О временном (транзиторном) проявлении иммунной недостаточности свидетельствует снижение количества классических активированных моноцитов до значений, близких к таковым у здоровых пациентов в анамнезе.

3. У детей с первичным перитонитом в раннем послеоперационном периоде и отдалённые сроки отмечаются признаки хронической бактериальной инфекции. Таким образом, можно высказать предположение, что пациенты с первичным перитонитом имеют очаги хронического воспаления, остающиеся и после операции, поскольку во время хирургического вмешательства ликвидируются последствия (выпот брюшной полости), но не причины воспаления.

4. Детей с первичным перитонитом необходимо обследовать для выявления признаков сниженной иммунной реакции организма на бактериальную инфекцию (спонтанная форма вторичной иммунной недостаточности).

5. Необходимо дальнейшее изучение особенностей иммунной системы у пациентов с первичным перитонитом в остром периоде до и после операции, в том числе более длительное послеоперационное наблюдение, разработка методов иммунокоррекции.

6. Возможно, что дальнейшая разработка данной проблемы позволит выработать критерии иммунологической диагностики первичного

перитонита в остром периоде (первые часы заболевания), дифференциальной диагностики с другими формами перитонита (в том числе аппендикулярного), методы консервативного лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белякова А. В. Нарушения иммунитета, их коррекция у детей с распространённым аппендикулярным перитонитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2006. 20 с.
2. Дронов А. Ф. Эндоскопическая хирургия у детей / Под ред. Ю. Ф. Исакова, А. Ф. Дронова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 440 с.
3. Зуева Е. Е. Иммунная система. Иммунограмма. СПб., Тверь: ООО Издательство «Триада», 2008. 60 с.
4. Зуева Е. Е. Проточная цитометрия в медицине и биологии: Справочник. Алматы, 2011. 368 с.
5. Исаков Ю. Ф. Детская хирургия: Национальное руководство / Под ред. Ю. Ф. Исакова, А. Ф. Дронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1168 с.
6. Лебедев К. А. Иммунология в клинической практике. Т. 1. Изд. мед. электронной библиотеки. 1996. С. 122.
7. Седов В. М. Аппендицит. СПб.: ООО «Санкт-Петербургское медицинское издательство», 2002. 232 с.
8. Сетдикова Н. Х., Латышева Т. В., Пинегин Б. В., Ильина Н. И. Иммунодефициты: принципы диагностики и лечения. М.: ФАРМАРУС ПРИНТ, 2006. 20 с.
9. Федоров К. К. Клинико-экспериментальное обоснование эндоскопической технологии в диагностике и лечении первичного перитонита у детей: Дис. ... д-ра мед. наук. Новокузнецк, 2007.
10. Ярилин А. А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
11. Doseff A. I. Monocyte Subsets and Their Role in Tumor Progression // *Tumor Microenvironment and Myelomonocytic Cells*. March. 2012. P. 43–62.
12. Fernando O Martinez. The transcriptome of human monocyte subsets begins to emerge // *J. Biol.* 2009. Vol. 8. P. 99.
13. Heimbeck I. Standardized Single-Platform Assay for Human Monocyte Subpopulations: Lower CD14+CD16++ Monocytes in Females // *Cytometry Part A*. 2010. Vol. 77A. P. 823–830.
14. Nyugen J. Impaired Functions of Peripheral Blood Monocyte Subpopulations in Aged Humans // *J. Clin. Immunol.* 2010. Vol. 30. P. 806–813.

Поступила в редакцию

A. V. Kagan^{1, 2}, A. S. Akopyan^{1, 2}, E. E. Zueva²,
V. I. Golubeva², V. N. Solntsev²

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF CHILDREN WITH PRIMARY PERITONITIS

¹ Children municipal hospital № 1, Saint-Petersburg; ² Department of pediatrics and children surgery, Pavlov First State Medical University

An immunological research of the patients and control group with primary peritonitis was made. The main indices of immune response were in the range of age rates. However, the immune signs of foci of chronic inflammation were revealed in patients after operation. The consequences of disease (an abdominal cavity effusion) were eliminated during surgical interventions, but not the cause of the inflammation. Children with the primary peritonitis should be examined for detection of infection foci.

Key words: *primary peritonitis, activated monocytes*