

## Типы иммунного реагирования при распространенном гнойном перитоните

В.н.с., к.м.н. А.Г. БОРИСОВ<sup>1</sup>, д.м.н., проф. А.А. САВЧЕНКО<sup>1, 2</sup>, д.м.н., проф. Д.В. ЧЕРДАНЦЕВ<sup>2, 3</sup>, д.м.н., проф. Д.Э. ЗДЗИТОВЕЦКИЙ<sup>2</sup>, д.м.н., проф. О.В. ПЕРВОВА<sup>2</sup>, с.н.с., к.б.н. И.В. КУДРЯВЦЕВ<sup>4, 5</sup>, В.Д. БЕЛЕНЮК<sup>1</sup>, В.А. ШАПКИНА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск; <sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск; <sup>3</sup>КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск; <sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; <sup>5</sup>ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток, Россия

Цель исследования — оценка типов иммунного реагирования больных распространенным гнойным перитонитом (РГП) и характеристика течения заболевания в этих группах. Обследованы 79 больных с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП. С помощью методов проточной цитометрии и иммуноферментного анализа исследовали иммунологические показатели крови. Установлено, что показатели функционального состояния различных звеньев иммунной системы у больных РГП характеризуются большим разнообразием значений. Использование кластерного анализа позволило выделить у больных РГП 4 иммунотипа, определяемых различным состоянием врожденного и адаптивного иммунитета. Неблагоприятными при этом являются иммунодефицитный иммунотип и (несмотря на нетяжелое течение) ареактивный иммунотипы. Наиболее благоприятны иммунотипы с активацией адаптивного и врожденного иммунитета. Данная стратификация позволяет реализовать персонализированный подход в диагностике и лечении больных с РГП с нарушениями функции иммунной системы.

*Ключевые слова:* распространенный гнойный перитонит, типы иммунного реагирования и принципы дифференцированного подхода в диагностике и лечении больных.

## Types of immune response in advanced suppurative peritonitis

A.G. BORISOV, A.A. SAVCHENKO, D.V. CHERDANTSEV, D.E. ZDZITOVETSKY, O.V. PERVOVA, I.V. KUDRYAVTSEV, V.D. BELENYUK, V.A. SHAPKINA

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk; Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg; Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

**Aim.** To assess types of immune response in patients with advanced suppurative peritonitis and course of disease. **Material and methods.** We examined 79 patients with acute surgical abdominal diseases and injuries complicated by advanced suppurative peritonitis. Blood immunological parameters were estimated using flowing cytometry and enzyme immunoassay. **Results.** It was concluded that functional parameters of immune system are very various in patients with advanced suppurative peritonitis. Cluster analysis defined 4 immune types which are determined by different state of congenital and acquired immunity. Immunodeficient and unreactive immune types are unfavorable. Immune types with activation of congenital and acquired immunity are the most favourable. This stratification personifies diagnosis and treatment of immune disorders in patients with advanced suppurative peritonitis.

*Keywords:* advanced suppurative peritonitis, immune disorders, enzyme immunoassay, immune types.

## Введение

Проблема выбора тактики лечения при распространенном гнойном перитоните (РГП) в связи с высокой частотой и чрезвычайно высокой летальностью, несмотря на применение новых лекарственных препаратов и современных медицинских технологий, остается актуальной. Исход перитонита определяется не только адекватностью оперативного вмешательства, медикаментозного лечения, но и существенно зависит от изменений, происходящих в иммунной системе [9, 10, 31, 32]. В зависимости от

состояния иммунитета и особенностей его реагирования значительно различается характер течения, прогноз развития и исход заболевания. В связи с этим стратификация больных в подгруппы со сходными показателями иммунной системы является первым важнейшим шагом в реализации индивидуального подхода к лечению этой категории пациентов [1, 2, 28, 34]. В настоящее время наиболее активно этот подход применяется при лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Для этих заболеваний определены клинические фенотипы, объединенные различными

специфическими молекулярно-генетическими и функциональными особенностями организма (эндотипы), которые диагностируются с использованием различных подходов [8, 25, 30]. На основании кластерного анализа нами ранее определены разновидности иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях [2]. Подобное распределение отмечается при псориазе [7], urgentных хирургических заболеваниях [11], вирусных инфекциях [3]. Этим объясняется важность применения подобного метода при дифференцировке РГП в персонализированном подходе к лечению таких больных.

Таким образом, целью исследования явились оценка типов иммунного реагирования у больных РГП и характеристика течения заболевания в этих группах.

## Материал и методы

Обследованы 79 больных с острыми хирургическими заболеваниями и травмами органов брюшной полости, осложнившимися РГП (40 мужчин и 39 женщин). Больные проходили лечение на базе Красноярского краевого гнойно-септического центра Краевой клинической больницы Красноярска и отделения гнойной хирургии КГБУЗ «ГБСМП им. Н.С. Карповича» Красноярска. Средний возраст больных составил 57 лет (41,75—70,75 года). Исходную степень тяжести состояния больных определяли по шкале SAPS II [22], тяжесть РГП исходно — по Мангеймскому индексу перитонита (МИП) и индексу брюшной полости (ИБП) [24], наличие и степень выраженности полиорганной недостаточности исходно и в динамике — по шкале SOFA [35]. При оценке тяжести синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) придерживались критериев ACCP/SCCM [17].

В качестве контроля были обследованы 123 практически здоровых человека. Все группы обследуемых были сопоставимы по возрасту и полу.

Исследование фенотипа лимфоцитов крови проводили методом проточной цитометрии цельной периферической крови с использованием моноклональных антител («Beckman Coulter», США). Пробоподготовку и окраску антителами осуществляли по стандартной методике в соответствии с рекомендациями производителя [12, 27]. Лизис эритроцитов проводили по безотмывочной технологии с использованием лизирующего раствора VersaLyse в соответствии с рекомендациями производителя («Beckman Coulter», США). Использовали четырехцветное иммунофенотипирование по панелям CD3/CD4/CD8/CD45 и CD3/CD19/CD16<sup>+</sup>56/CD45. Анализ окрашенных клеток проводили на проточном цитофлуориметре FC-500 («Beckman Coulter», США) [26]. Основные фенотипы лимфоцитов определены

следующим образом: Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD16/56<sup>-</sup>CD45<sup>+</sup>), Т-хелперы (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), Т-цитотоксические (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), NK-клетки (CD3<sup>-</sup>CD16/56<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>), В-лимфоциты (CD3<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>). Абсолютные значения были получены по двухплатформенной технологии с использованием результатов гематологического анализа.

Концентрацию иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом («StatFax 303+ ELISA», «Awareness Technology Inc.», США) с помощью коммерческих тест-наборов («Вектор-Бест», Россия).

Все исследования выполнены с информированного согласия больных и в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г.

Статистический анализ осуществляли с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 («StatSoft Inc.», 2007 г.) и Microsoft Excel 10 («Microsoft», 2010 г.). Описание выборки проводили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C<sub>25</sub> и C<sub>75</sub>). Достоверность различий между показателями выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна—Уитни. Кластеризацию осуществляли методом одиночной связи (Single linkage). Число кластеров определяли на основании вычисления величин евклидовых расстояний между среднегрупповыми величинами [6]. Помимо этого, проведен индивидуальный анализ иммунологических параметров с выделением числа пациентов с низкими (попадающие в диапазон до C<sub>25</sub> контрольной группы), средними (попадающие в диапазон C<sub>25</sub>—C<sub>75</sub>) и высокими (попадающие в диапазон выше C<sub>75</sub> контрольной группы) показателями.

## Результаты

Наиболее частыми причинами развития перитонита у обследованных пациентов были острая кишечная непроходимость (25,9%), травмы органов брюшной полости (22,2%), прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки (18,5%), острый аппендицит (14,8%), осложнения ранее выполненных операций (11,1%). У большинства больных, вошедших в исследование, распространенный гнойный перитонит сопровождался выраженными системными нарушениями. Показатели шкалы SAPS, превышающие 6 баллов, зарегистрированы у 61 (77,2%) пациента. У 65 (82,3%) больных РГП исходно имелись признаки полиорганной дисфункции в соответствии с интегральной шкалой SOFA.

Все пациенты, включенные в исследование, были оперированы в течение первых часов после уста-

**Таблица 1.** Основные лабораторные показатели, характеризующие иммунную систему больных РГП (Ме,  $C_{25}$ — $C_{75}$ )

Показатель	Контроль (n=123)		Перитонит (n=79)		p
	Ме	$C_{25}$ — $C_{75}$	Ме	$C_{25}$ — $C_{75}$	
Лейкоциты, $\cdot 10^9$ /л	5,75	4,75—7,50	11,75	7,83—15,25	<0,001
Нейтрофилы, $\cdot 10^9$ /л	3,55	3,15—4,52	8,68	5,84—11,41	<0,001
Моноциты, $\cdot 10^9$ /л	0,34	0,12—0,41	0,81	0,40—1,44	<0,001
Лимфоциты, %	36,0	29,0—45,0	12,5	10,0—17,0	<0,001
Лимфоциты, $\cdot 10^9$ /л	2,11	1,52—2,75	1,30	0,88—1,96	<0,001
CD3 <sup>+</sup> , %	66,9	60,0—72,0	70,08	63,50—76,84	
CD3 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9$ /л	1,34	0,96—1,83	0,91	0,61—1,17	0,024
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	42,0	34,0—48,0	45,05	37,44—52,54	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9$ /л	0,80	0,53—1,19	0,60	0,38—0,88	
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	27,0	21,0—33,0	21,23	15,63—26,70	0,003
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9$ /л	0,56	0,36—0,82	0,32	0,17—0,53	0,002
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,50	1,11—1,93	1,86	1,46—2,88	0,045
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	19,0	13,5—22,0	14,5	9,2—19,2	0,046
CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9$ /л	0,39	0,25—0,55	0,19	0,12—0,39	0,001
CD19 <sup>+</sup> , %	14,0	9,0—17,0	13,50	9,66—17,64	
CD19 <sup>+</sup> , $\cdot 10^9$ /л	0,26	0,17—0,39	0,20	0,10—0,30	
IgA, г/л	1,8	1,31—2,7	2,03	1,23—3,16	
IgM, г/л	1,25	0,77—1,83	1,32	0,66—1,89	
IgG, г/л	11,85	8,8—15,43	11,74	8,68—17,08	

новления диагноза РГП и кратковременной предоперационной подготовки. В дальнейшем ведение больных с гнойным процессом в брюшной полости осуществляли в режиме выполнения санационных операций «по программе» через 48 ч. При первой операции МИП варьировал от 3 до 30 баллов (в среднем был равен 25 баллам) и ИБП составил в среднем 14 баллов, что соответствовало 2-й степени тяжести перитонита.

Объем операции определяли в зависимости от источника перитонита. После устранения источника перитонита оперативным путем производили безаппаратную санацию брюшной полости, назоинтестинальную интубацию, дренирование брюшной полости четырьмя и более силиконовыми дренажами. Операцию заканчивали наложением лапаростомы. Число повторных санаций и сроки открытого ведения брюшной полости зависели от особенностей послеоперационного периода, тяжести перитонита, причин, его вызвавших, а также от индивидуальных особенностей организма больного. Купирование РГП с очищением раны брюшной стенки от некротизированных тканей и появлением грануляций служило показанием к закрытию лапаростомы.

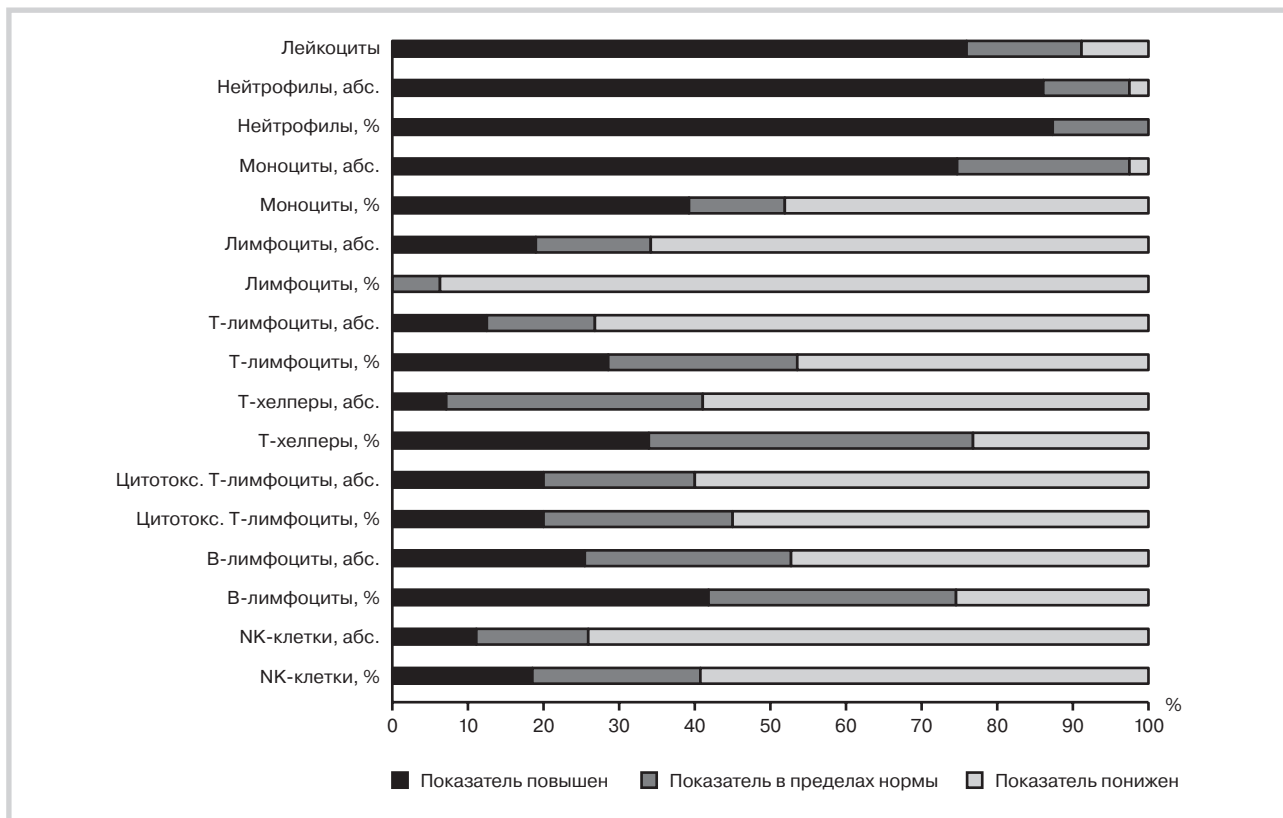
Для оценки клинической эффективности проводимого лечения анализировали характер местных и системных осложнений, количество релапаротомий, сроки купирования перитонита, регресс ССВР, показатель летальности.

Анализ частоты местных и системных осложнений показал, что у 75,86% пациентов с РГП развивались такие системные осложнения, как третичный перитонит (33,3%), стрессовая перфорация полых органов (25,9%), абсцессы брюшной полости (22,2%),

полиорганная недостаточность, септический шок и пневмония (14,8%). Летальность в группе обследованных больных составила 32,0%.

При исследовании иммунологических показателей обнаружено, что у больных РГП в периферической крови повышено количество лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов при снижении процентного и абсолютного содержания лимфоцитов (табл. 1). Понижение содержания лимфоцитов происходит за счет популяции НК-клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) и цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), что подтверждается снижением их относительного и абсолютного количества. Не выявлены изменения относительного и абсолютного содержания Т-хелперов, В-лимфоцитов и иммуноглобулинов всех классов.

Вместе с тем при индивидуальном изучении иммунологических показателей обнаружено, что у 19 (24,1%) больных количество лейкоцитов, нейтрофилов и моноцитов находится в пределах среднестатистических показателей или понижено. Относительное количество моноцитов в 39,2% наблюдений было повышено, но в 48,1% наблюдений — понижено. Абсолютное количество лимфоцитов оказалось пониженным только у 52 (65,8%) больных, а у 19% больных, несмотря на пониженные относительные параметры, оно было повышено. У 58,93% больных РГП определяется снижение абсолютного количества Т-хелперов, у 47,3% — понижение абсолютного количества В-лимфоцитов. У 20,0% больных регистрируется повышенное абсолютное и относительное содержание цитотоксических Т-клеток (см. рисунок). Все это свидетельствует о вариабельности иммунологического реагирования при РГП и служит основанием для типирования иммунных реакций.



**Индивидуальная оценка основных иммунологических показателей у больных РГП.**

**Таблица 2. Иммунологические показатели у больных РГП и лиц контрольной группы в сформированных кластерах (Me, C<sub>25</sub>—C<sub>75</sub>)**

Показатель	Кластер 1 (n=38)	Кластер 2 (n=30)	Кластер 3 (n=67)	Кластер 4 (n=26)
Нейтрофилы, ·10 <sup>9</sup> /л	6,69 5,79—8,03	3,38 2,62—4,39 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	2,27 1,51—3,19 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,047	3,14 2,45—3,82 <i>p</i> <sub>1,2</sub> <0,001 <i>p</i> <sub>3</sub> =0,042
CD16/56 <sup>+</sup> -лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,41 0,28—0,66	0,40 0,25—0,62	0,38 0,24—0,57	0,38 0,25—0,60
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,66 0,44—1,06	0,59 0,43—0,83	0,62 0,44—0,86	0,59 0,42—0,83
CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,43 0,30—0,64	0,40 0,27—0,58	0,44 0,29—0,65	0,42 0,29—0,60
CD19 <sup>+</sup> -лимфоциты, ·10 <sup>9</sup> /л	0,17 0,08—0,32	0,15 0,09—0,25	0,16 0,10—0,27 <i>p</i> <sub>2</sub> =0,037	0,15 0,09—0,23
IgG, г/л	11,76 10,70—13,50	18,00 17,08—19,89 <i>p</i> <sub>1</sub> <0,001	9,00 7,87—9,90 <i>p</i> <sub>1,2</sub> <0,001	13,67 12,60—14,74 <i>p</i> <sub>2,3</sub> <0,001

*Примечание.* Статистически значимые различия: *p*<sub>1</sub> — с показателями кластера 1; *p*<sub>2</sub> — с показателями кластера 2; *p*<sub>3</sub> — с показателями кластера 3.

**Таблица 3. Распределение по кластерам лиц контрольной группы и больных РГП**

Группа	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4
Контроль (n=123)	13,40%	9,57%	38,79%	4,78%
РГП (n=79)	27,85%	22,78%	24,05%	25,32%

Для типирования больных РГП и лиц контрольной группы применяли метод кластерного анализа. В качестве иммунологических показателей, по которым осуществляли типирование, были выбраны параметры, характеризующие врожденный иммунитет (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов и NK-клеток), состояние регуляторного звена иммунитета (Т-хелперы), адаптивный клеточный (цитотоксические Т-лимфоциты) и адаптивный гуморальный иммунитет (В-лимфоциты и IgG). Выбор абсолютного количества клеток в качестве параметров для кластеризации связан с тем, что механизмы иммунного реагирования реализуются по принципам гомеостатической пролиферации клеток иммунной системы. При этом нарушения функционирования иммунной системы происходят при изменении количества клеток, что в свою очередь и приводит к развитию иммунопатологических состояний [4, 13].

В зависимости от количества нейтрофилов, NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов и концентрации IgG было получено 4 кластера (табл. 2). Распределение больных РГП и лиц контрольной группы по кластерам представлено в табл. 3. В контрольной группе 33,5% лиц (41 человек) не были определены в кластеры. Для лиц, отнесенных к кластеру 1, характерно увеличение числа клеток врожденного иммунитета, прежде всего нейтрофилов. В кластере 2 отмечается увеличение концентрации IgG. Для кластера 3 характерно снижение иммуноглобулинов и нейтрофилов. Кластер 4 характеризуется показателями, не выходящими за контрольный диапазон.

Анализируя особенности клинического течения в этих группах, установили, что исходная степень тяжести по шкале SAPS II выше у больных в груп-

пах, отнесенных к кластерам 1 и 2 (табл. 4). Величина МИП у больных с РГП кластеров 1 и 2 также значительно повышена, в то время как ИБП снижен по сравнению с таковыми у пациентов, отнесенных к кластерам 3 и 4. Не обнаружено значимых изменений по индексам SOFA и SIRS, однако число больных с показателем SOFA, превышающим 6, гораздо больше в кластере 3 (36,8%), чем в кластерах 1 и 2 (соответственно 4,6 и 11,1%). Также не выявлено различий между группами по числу осложнений. Однако тяжелая степень перитонита чаще всего регистрировалась в кластере 3 (52,6%), 2 (44,4%) и 1 (31,8%). При этом у больных, отнесенных к кластеру 4, чаще всего диагностировали перитонит средней тяжести (95,0% наблюдений). Особый интерес вызывает анализ летальности. Самая низкая летальность отмечена в группе больных, отнесенных к кластеру 2 (16,7%), самая высокая — в кластере 3 (47,4%). Промежуточное положение занимают показатели в кластерах 1 (27,3%) и 4 (35,0%).

## Обсуждение

В последнее время приходит понимание неоднородности клинико-лабораторных показателей у больных с определенными нозологическими единицами [19—21]. Формируется представление о том, что то или иное заболевание представляет собой набор «эндотипов», или отдельных вариантов, каждый из которых имеет определенный морфофункциональный тип реагирования организма на этиологический фактор и особенности патогенетических процессов. В целом эндотипы могут быть определены как кластеры клинико-лабораторных признаков заболевания и персональных особенностей ответа на лечение [15, 18, 23]. Так как иммунная система

Таблица 4. Клинические показатели, характеризующие течение заболевания у больных РГП (Me, C<sub>25</sub>—C<sub>75</sub>)

Шкала/индекс	Кластер 1 (n=22)	Кластер 2 (n=18)	Кластер 3 (n=19)	Кластер 4 (n=20)
SAPS II	21,0	35,5	13,0	7,0
	11,00—35,00	19,0—38,0	5,0—17,0	5,0—23,0
			$p_1=0,037$	$p_1=0,012$
			$p_2<0,001$	$p_2<0,001$
SOFA	2,0	2,0	3,0	3,5
	0—5,0	1,0—4,0	2,0—7,0	1,0—5,0
SIRS	2,0	4,0	3,0	2,0
	2,0—4,0	2,0—4,0	2,0—4,0	2,0—4,0
				$p_2=0,067$
МИП	24,0	28,0	3,0	2,0
	20,0—30,0	27,0—34,0	2,0—33,0	2,0—27,0
		$p_1=0,008$	$p_1=0,032$	$p_1=0,039$
			$p_2=0,007$	$p_2<0,001$
ИБП	14,0	14,0	15,0	14,5
	13,0—14,0	11,0—14,0	14,0—21,0	13,5—20,5
			$p_1=0,042$	$p_2=0,015$
			$p_2=0,004$	

Примечание. Статистически значимые различия:  $p_1$  — с показателями кластера 1;  $p_2$  — с показателями кластера 2.



обеспечивает клеточное и молекулярное постоянство внутренней среды организма, без нарушения ее функций невозможно развитие гнойных инфекций. На этом основано проведение многочисленных иммунологических исследований, показывающих изменение среднестатистических иммунологических параметров у больных РГП. Подобные изменения зафиксированы и нами. Однако у больных РГП при индивидуальном анализе выявляется высокая вариабельность иммунологических показателей. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, иммунитет является мощной и многоуровневой системой с выраженными компенсаторными свойствами [5, 13, 14]. Во-вторых, не всегда происходит адекватное реагирование иммунной системы на определенный патоген, нередко формируется толерантность к патогену или избыточная реакция [16, 29, 33]. В-третьих, имеются индивидуальные особенности иммунного реагирования (генетически детерминированные) на различные патогены [19—21]. Вследствие этого важно индивидуальное определение реагирования иммунной системы пациента при РГП.

С помощью кластерного анализа обнаружено, что лица контрольной группы и больные РГП распределились в 4 кластерах. Для кластера 1 характерно повышение показателей врожденного иммунитета. В кластере 2 наблюдается повышение показателей адаптивного иммунитета. Кластер 3 представлен лицами, у которых выявляется снижение показателей адаптивного иммунитета. У лиц кластера 4 иммунологические показатели не отличались от контрольных значений. Схожее распределение иммунологических показателей получено и ранее при других иммунопатологических состояниях [2, 3, 7, 11]. Необходимо отметить, что «набор» реагирования различных звеньев иммунитета у каждого конкретного исследуемого разный, но с помощью кластерного анализа выделены различные группы со схожими видами реагирования. У больных РГП как минимум можно выделить следующие эндотипы иммунного реагирования (иммунотипы): кластер

1 — иммунотип, характеризующийся активацией врожденного иммунитета; кластер 2 — иммунотип, характеризующийся гуморальной реакцией адаптивного иммунитета; кластер 3 — иммунодефицитный иммунотип; кластер 4 — ареактивный иммунотип.

В соответствии с определенными иммунотипами нами проанализированы особенности течения РГП. Установлено, что течение первых двух иммунотипов более тяжелое по шкале SAPS II и МИП, однако это является благоприятным признаком активности работы иммунной системы, так как в конечном итоге общая тяжесть и неблагоприятный исход заболевания чаще всего регистрируются в группе с иммунодефицитами (кластер 3). Особый интерес вызывает группа, отнесенная к кластеру 4 (с ареактивностью иммунной системы). В этой группе практически у всех больных отмечается среднетяжелое течение РГП, но при этом и довольно высокая смертность, что свидетельствует о неадекватной реакции иммунитета.

Таким образом, показатели, определяющие функциональное состояние различных звеньев иммунной системы при распространенном гнойном перитоните (РГП), характеризуются существенным разнообразием значений. Использование кластерного анализа позволило выделить у больных РГП 4 иммунотипа, определяемых различным состоянием врожденного и адаптивного иммунитета. Эти иммунотипы можно рассматривать как различные патогенетические варианты течения РГП. Неблагоприятными при этом являются иммунодефицитный и (несмотря на нетяжелое течение) ареактивный иммунотипы. Наиболее благоприятны иммунотипы с активацией адаптивного и врожденного иммунитета. Стратификация пациентов с РГП по иммунотипам может послужить основой для назначения иммунотропных препаратов, так как позволит повысить эффективность лечения и реализовать персонализированный подход в диагностике и лечении больных с нарушениями функции иммунной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.Г., Савченко А.А., Смирнова С.В. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;23:3(1):13-18.
2. Борисов А.Г. Кластерный анализ типов иммунных нарушений при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Российский иммунологический журнал*. 2014;8(17):4:1002-1011.
3. Борисов А.Г., Савченко А.А., Кудрявцев И.В. Особенности иммунного реагирования при вирусных инфекциях. *Инфекция и иммунитет*. 2015;5:2:148-156.
4. Козлов В.А. Гомеостатическая пролиферация как основа неизбежного формирования тотального иммунодефицита. *Медицинская иммунология*. 2014;16:5:403-408.
5. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. *Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений*. Новосибирск: Наука; 2009.
6. Леончик Е.Ю., Савастру О.В. *Кластерный анализ. Терминология, методы, задачи*. Одесса: ОНУ им. И.И. Мечникова; 2007.
7. Нелюбин Е.В., Капулер О.М., Сибиряк С.В. Кластерный анализ показателей иммунного статуса больных псориазом. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2006;3(1):76-79.
8. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии. *Практическая пульмонология*. 2014;2:2-11.
9. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г., Лузан Н.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным гнойным перитонитом. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2012;3:159-163.
10. Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. *Иммунометаболические нарушения при распространенном гнойном перитоните*. Новосибирск: Наука; 2013.

11. Сарап П.В., Останин А.А., Винник Ю.С. Кластерная структура организации иммунного статуса пациентов с urgentной хирургической патологией. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2012;3:164-169.
12. Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян А.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (проект). *Медицинская иммунология*. 2012;14:3:255-268.
13. Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов. *Иммунология*. 2004;25:5:312-318.
14. Ярилин А.А. *Иммунология*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
15. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1479-1490.
16. Braciale TJ, Hahn YS. Immunity to viruses. *Immunol Rev*. 2013;255:1:5-12.
17. Bone RS, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American college of Chest Physicians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20:6:864-874.
18. Campo P, Rodríguez F, Sánchez-García S, Barranco P, Quirce S et al. Severe Asthma Workgroup; SEAC Asthma Committee. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23:76-88.
19. Cui Y, Yang X, Zhu W, Li J, Wu X. Immune response, clinical outcome and safety of dendritic cell vaccine in combination with cytokine-induced killer cell therapy in cancer patients. *Oncol Lett*. 2013;6:537-541.
20. Faner R, Cruz T, Agusti A. Immune response in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:821-833.
21. Karim R, Mack WJ, Stiller T, Operskalski E, Frederick T. Association of HIV clinical disease progression with profiles of early immune activation: results from a cluster analysis approach. *AIDS*. 2013;27:1473-1481.
22. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270:2957-2963.
23. Lin TY, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:18-23.
24. Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. Der Mann-heimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis. *Chirurg*. 1987;58:84-91.
25. Lötvalld JL, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, Lemanske RF Jr, Wardlaw AJ, Wenzel SE, Greenberger PA. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:2:355-360.
26. Luider J, Cyfra M, Johnson P, Auer I. Impact of the new Beckman Coulter Cytomics FC 500 5-color flow cytometer on a regional flow cytometry clinical laboratory service. *Lab Hematol*. 2004;10:102-108.
27. Maecker H, McCoy P, Nussenblatt R. Standardizing immunophenotyping for the human immunology project. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:191-200.
28. McLernon DJ, Velde ER, Steyerberg EW, Mol BW, Bhattacharya S. Clinical prediction models to inform individualized decision-making in subfertile couples: a stratified medicine approach. *Hum Reprod*. 2014;29:9:1851-1858.
29. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012;335:6071:936-941.
30. O'Neil SE, Lundbäck B, Lötvalld J. Proteomics in asthma and COPD phenotypes and endotypes for biomarker discovery and improved understanding of disease entities. *J Proteomics*. 2011;75:1:192-201.
31. Schietroma M, Piccione F, Carlei F, Sista F, Cecilia EM, Amicucci G. Peritonitis from perforated peptic ulcer and immune response. *J Invest Surg*. 2013;26:5:294-304.
32. Sista F, Schietroma M, Abruzzese V, Bianchi Z, Carlei F, De Santis G, Cecilia EM, Pessia B, Piccione F, Amicucci G. Ultrasonic versus standard electric dissection in laparoscopic cholecystectomy in patients with acute calculous cholecystitis, complicated by peritonitis: influence on the postoperative systemic inflammation and immune response. A prospective randomized study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014;24:3:151-158.
33. Soares MP, Gozzelino R, Weis S. Tissue damage control in disease tolerance. *Trends Immunol*. 2014;35:10:483-494.
34. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: strategic and economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:4:287-293.
35. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:7:707-710.

### Комментарий

Работа посвящена актуальной и значимой проблеме иммунной диагностики гнойного перитонита. Четко показано, что определение средних иммунных значений грешит определенными погрешностями и не всегда позволяет оценить иммунные изменения при данной патологии. Несмотря на то что использован очень небольшой стандартный набор иммунных маркеров, широко используемых в литературе, применение в его оценке кластерного анализа позволяет получить интересные данные, на основе которых можно достаточно точно прогнозировать тяжесть перитонита и даже его исход и состояние различных звеньев иммунной системы. Очень существенно, что данная работа выполнена в плане персонализированной медицины, имеющей большое будущее.

Замечания состоят в том, что авторам следовало бы сослаться на уже давно опубликованные работы, в которых показана возможность выделения групп больных со схожими видами иммунного реагирования (формула расстройств иммунной системы, формула мишеней иммунокоррекции и др.) при близких нозологиях, его зависимости от генетической системы организма, патогенеза и характера течения и стадии заболевания, нозологической формы, иммунотропной терапии и профильности механизма действия иммунокорректоров при однотипных иммунных расстройствах у больных независимо от вида патологии и т.д. (А.М. Земсков и соавт., 1999).

*Руководитель группы клинической иммунологии ИХВ  
им. А.В. Вишневого проф. В.М. Земсков*