

3. Marion JF, Present DH et al.: The modern medical management of acute, severe ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol & Hepatology* 1997; 9: 831-835
4. Lobo AJ, Forster PN, Burke DA, et al.: The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990, 33: 374-377
5. Lofberg L, Danielsson A, et al.: Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996, 110: 1713-1718
6. Lemann M, Galian A, Rutgeerts P, et al.: Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9: 557-562
7. Jewell D, Caprilli R, Mortensen N, et al.: Indications and timing of surgery for severe ulcerative colitis. *Int Gastroenterol* 1991, 4: 161-164
8. Балтайтис Ю.В., Кушнир В.Е., Корсуновский А.И. Неспецифический язвенный колит, Киев, Здоров'я 1986, 192 стр.
9. Балтайтис Ю.В. Восстановительные операции при неспецифическом язвенном колите: Дисертация доктора медицинских наук. - Киев 1984: 413 с
10. Званитайс В.И. Возможности компенсации и реабилитации больных неспецифическим язвенным колитом после удаления толстой кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М. 1974
11. Киркин Б.В., Михайлова Т.Л. Рациональное использование противовоспалительной терапии при НЯК и БК. *Проблемы проктологии* 1984, 5: 144-147
12. Хотиняну В.Ф. Восстановительно-реконструктивные операции у больных неспецифическим язвенным колитом. *Материалы 2-го Съезда Общества Хирургии им. Николая Пирогова посвященный 200-летию Военно-Медицинской Академии, Санкт-Петербург 1998: 23-26*
13. Хотиняну В.Ф., Хотиняну Р.И., Фагурел Н.П., Врабий А.И. Некоторые аспекты лечения больных НЯК. *Материалы Первого Съезда проктологов России с международным участием. Нижний Новгород 3-5 октября 1995: стр.31-33*
14. Цыбырнэ К.А., Ангелич Г.А., Лука И.А. Программированные релапаротомии у больных с разлитым перитонитом. *Первый Всероссийский Съезд хирургов по гнойной хирургии. Москва 1995: стр.45-46*

DINAMICA INDICILOR CLINICO-IMUNOLOGICI ÎN ENDOTOXICOZA PERITONITELOR POSTOPERATORII

DYNAMICS OF CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DATA IN ENDOTOXICOSIS OF POSTOPERATIVE PERITONITIS

Vladimir HOTINEANU, Alexandru ILIADI, Valeriu BOGDAN, Ion BALICA

Catedra 2 Chirurgie USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Scopul studiului a constat în stabilirea corelației dintre parametrii imunologici, sindromul de intoxicație (SI) al peritonitelor postoperatorii (PP) și variantele evolutive ale PP.

Studiul a cuprins 192 cazuri de PP după intervenții chirurgicale programate (45.8%) sau urgente (35.4%), traumă abdominală (10.9%) și operații ginecologice (7.8%). În baza analizei a 21 parametri clinico-paraclinici am descris clasificarea pacienților în funcție de stadiul SI și o altă clasificare în funcție de varianta evolutivă a PP. Studiarea diferențiată a parametrilor imunologici în aceste grupuri de pacienți ne-a permis să descriem modificările imunologice, care se atestă la pacienții cu PP.

Summary

The aim of the study was to establish the correlation between immunologic parameters, intoxication syndrome (SI) from postoperative peritonitis (PP), and evolution variants of PP.

The study comprises a number of 192 cases of PP after programmed (45.8%) or urgent (35.4%) surgeries, abdominal trauma (10.9%) and gynecological surgeries (7.8%). Based on the analysis of 21 clinico-paraclinic parameters we described a patient classification depending on the stage of SI, and another classification depending on the evolution variant of PP. The differentiated study of immunologic parameters in that group of patients, allow us to describe the immunological changes that occur in patients with PP.

Obiectivele studiului

Numeroase studii demonstrează că procesele septico-piemice din contextul PP, grevate de o mortalitate înaltă – 70% - sunt însoțite de afectarea globală a sistemului imun cu o hiperactivare inițială și o depresie imună persistentă ulterioară (1,2,3,4). Caracterile răspunsului imun în momentul implicării reacției inflamatorii sistemice, ca și formulele terapiei imunomodulatoare, corectoare și de

susținere a organelor vitale, sunt un domeniu explorat insuficient, fapt reieșit și din datele bibliografice contradictorii și restrânse pe această temă, justificând necesitatea efectuării studiului de față (5).

Materiale și metode

Cantitatea de limfocite T din sângele periferic s-a determinat în reacția de rozetformare cu hematiile de berbec după

procedeu *Jondall* (1972); T_{active} – după metoda *Fundenberg* (1975); $T_{supresor}$ – după metoda *Limatibul* (1978). Numărul de limfocite B s-a determinat după capacitatea receptorului C_3 de a fixa complementul – metodă propusă de *C. Bianco et al.* (1970). Concentrațiile imunoglobulinelor IgA, IgM și IgG din serul sanguin s-au dozat după metoda imunodifuziei radiare în geloză, propusă de *Mancini și Carbonare* (1965). Titrul complexelor imune circulante (CIC) s-a dozat după procedeu *Гашиков* (1978) cu unele îmbunătățiri propuse de *Ю. Гриневиц* (1981). Capacitatea fagocitară a fost cuantificată prin testul cu latex (capacitatea fagocitară), testul de reducere intracelulară a tetrazolului nitroalbastru (nivelul și gradul de activare a neutrofilelor periferice) după *J. Stuart și colab.* (1975) cu unele modificări propuse de *Б.С. Нароева* (1986). Am realizat și aprecierea calitativă a microflorei în 1 gram peritoneu după metoda *C. Baxter și colab.* (1973) și modificată de *М.И. Кузин* (1980). Testările s-au realizat până la relaparotomie, apoi de 2 ori pe zi în perioada 5-7 zile și către ziua 8-10, când s-a îndeplinit laparorafia. Testările ulterioare s-au realizat la a 10-a, la a 20-a, la a 30-a zi după laparorafie. În cazurile letale, ultimele probe s-au colectat înaintea decesului, ca regulă la a 11-14 zi după închiderea cavității peritoneale.

Rezultate și discuții

În perioada 1994-1998, după algoritmul susmenționat, s-au investigat 192 bolnavi cu peritonită postoperatorie, având o mortalitate globală de 22.4%. PP difuză s-a produs la 115 (59,89%) pacienți și generalizată - la 77 (40,11%) pacienți din lotul studiat.

Cauza principală a PP a fost dehiscența anastomozelor digestive, apărută după intervenții paleative sau radicale la nivelul tractului digestiv, fiind întâlnite în 51.4% cazuri, din care anastomoze eso-colice (1.4%), gastro-jejunale și bont duodenal (18.8%), ileo-ileale (8.3%), colo-colice (5.2%), colo-rectale (4.2%), bilio-digestive și coledocorafii (11.9%); patologia obstetrico-ginecologică se întâlnește ca factor etiologic în 7.8% din cazuri. Timpul între debutul afecțiunii primare și intervenția chirurgicală inițială deține un rol important în instalarea peritonitelor postoperatorii. Astfel, doar 23 (11.98%) dintre totalul de peritonite supraviețuiește aveau o vechime sub 24 ore. În marea majoritate s-au înregistrat intervale mari de timp – de la 2 până la 10 zile (107-55.73%), iar la 62 (32,29%) procesul evoluează timp de peste 10 zile. Din totalul de 118 bolnavi transferați în clinica 1 a catedrei 2 chirurgie, 104 (88.14%) au suportat în clinicile de unde au fost transferați, de la 1 până la 4 relaparatomii ineficiente. Menționăm că, insuficiența funcțională a unui organ s-a diagnosticat la 104 bolnavi, prevalentă fiind insuficiența respiratorie, prezentă la 76 (43,69%) dintre aceștia. Insuficiența funcțională a două organe a fost prezentă la 47 (24,48%) pacienți, iar deficitul funcțional a 3 organe la 23 (13, 22%) pacienți din lotul studiat.

Algoritmul terapeutic, elaborat în clinică, aplicat acestor pacienți cuprinde: 1) eradicarea sau dirijarea sursei peritonitice, drenarea și lavajul cavității peritoneale prin metoda relaparatomii programate, 2) terapie intensivă în perioada postoperatorie prin metode specifice: terapie enterală, hemo-sorbție, plasmafereză, baroterapie.

Intoxicația endogenă este factorul principal de gravitate în PP, datorat afectării mecanismelor de apărare ale barierelor biologice naturale, în contextul unui organism supus

deja unui stres operator inițial, ce prezintă grave tulburări microcirculatorii, hipoxie tisulară, acidoză metabolică, formând așa-numitele “cercuri vicioase” ale endotoxicozei, care generează sindromul de intoxicație endogenă implicat cauzal în 90-95% dintre evoluțiile letale ale acestor pacienți (4). Simptomele clinice cele mai relevante de intoxicație, prezente la pacienții din lotul studiat, se regăsesc în ordinea frecvenței după cum urmează: tahicardie de $\square 100$ b \square min la 174 (90,6%) pacienți, dispnee la 170 (88,5%) pacienți, enteropatie toxică la 169 (88,02%) pacienți, febră la 165 (85,9%) pacienți, dureri abdominale difuze la 160 (83,3%) pacienți, paloare tegumentară la 154 (80,2%) pacienți, encefalopatie toxică la 133 (69,27%) pacienți, oligurie la 86 (44,79%) pacienți și labilitatea tensiunii arteriale la 70 (36,5%) pacienți.

Analiza a 97 de parametri clinico-paraclinici ne-a permis selectarea a 21 dintre ei, ca fiind cei mai relevanți în cuantificare SI în 3 grade (concordant cu gradul contaminării bacteriene a peritoneului), reprezentate în lotul nostru astfel: 12 (6,25%) cazuri - gradul I, 108 (56,25%) – gradul II, 72 (37,5%) – gradul III.

Din tabelul 1 se poate observa o corelație statistic semnificativă între amploarea modificărilor răspunsului imun (atât celular cât și umoral) și grupele de gravitate a SI, mai precis între depresia liniilor celulare T și B și gravitatea SI. Modificările imune calitative și cantitative apar precoce la pacienții cu PP, 87,5% cazuri având inițial deficit manifest de limfocite T. Prevalența redusă a populației generale de limfocite T (1358.8+-74.7 comparativ cu lotul martor 1252.7+-28.1) este datorată nivelului leucocitozei.

Activitatea funcțională a numărului relativ de limfocite T la bolnavii cu PP (25.2+-0.9%) nu diferă semnificativ de indicii similari ai lotului martor (23.4+-0.9%), iar prevalența semnificativă a numărului absolut de leucocite active este definită, de asemenea, de nivelul leucocitozei.

Concomitent, observăm reducerea considerabilă a indicelui imunoregulator până la cota de 1.6, în raport cu cel al persoanelor sănătoase -2.5 (P<0.001), dovadă certă a marilor decalaje dintre reacțiile de adaptare ale acestor organisme. Numărul absolut de limfocite T-teofilinsensibile și concentrația lor relativă au modificări neconcludente în PP, în schimb constatăm o scădere ușoară a valorii relative a subpopulațiilor T-teofilinrezistente - 26.2+-1.4% și 833.2+-40.6% (P<0.001), dovadă a dereglărilor semnificative ce caracterizează funcțiile lor proliferative și de sinteză.

Creșterea numerică inițială a populațiilor de celule B la bolnavii cu PP (718+-11.4 față de valoarea în grupul martor de 540.0+-13.5) a avut drept consecință o creștere ușoară a titrurilor de IgM (136.2+-4.1mg%), atât timp cât IgG și IgA s-au redus semnificativ cu 6.1%, respectiv 26.1%.

Disglobulinemia evidențiată denotă, de fapt, o stare de deficit funcțional al limfocitelor B. De altfel, toate disfuncțiile imune inițiale se pot reuni în termenul de imunodeficiență secundară, consecutivă intervenției mecanismelor imunomodulatoare centrale și umorale. Acest fapt este mai evident pentru populația globală de limfocite T, populația de limfocite T-teofilinrezistente, pentru indicii de imunoreglare și pentru titrurile IgA și IgG. Aceste disfuncții trebuie luate în calcul în abordarea terapeutică a pacienților cu PP.

Corelarea parametrilor imunologici cu indicii de gravitate ai SI oferă informații suplimentare despre dezechilibrul imun celular și umoral din PP. Deficitul relativ de limfocite T totale

în SI gradul I și II este substanțial (39.6+-2.1 și 36.8+-1.8% - valoarea în grupul martor fiind de 55.7+-1.2); în SI gradul I indicele relativ se reduce de 1.2 ori ($P>0.05$). Pe de altă parte numărul absolut al limfocitelor T la SI gr. II nu diferă practic de valorile martor, dar este inferior acestora cu 21% ($P<0.05$) și respectiv 27% ($P<0.05$) în SI gr. I. Aceste neconcordanțe între valorile relative și absolute sunt cauzate probabil de leucocitoza inițială. Totuși, este concludentă în favoarea afirmațiilor de mai sus (referitoare la disfuncția imună proporțională cu gravitatea SI):

- creșterea numărului relativ și absolut de limfocite T active la toți pacienții lotului ($P<0.001$);
- creșterea valorii relative a subpopulațiilor T helper;
- deficit relativ de limfocite T supresor în SI gr. I (creștere absolută de 36%), cu "normalizare" a valorilor în SI gr. II și III;
- creșterea absolută a limfocitelor B exprimată prin sinteza de IgM și IgG (în SI gr. I ele cresc cu 12, respectiv 22% - $P<0.001$ -, în SI gr. II au valori normale iar în SI gr. III scade marcat IgG cu 15%); în contrast, titrurile IgA scad cu 16, 36, respectiv 50% în SI gr. I-III.

Modificări similare am găsit și la nivelul imunității mediate celular prin testări cutanate cu antigene microbiene, proporția anergicilor crescând odată cu gravitatea SI (16.6%, 26.5% și 71.7% pentru SI gr.I-III).

Cumulând datele de mai sus, deducem că, de cele mai multe ori, sistemul imun în condițiile imunodeficienței secundare bacteriene își păstrează reactivitatea până în SI gr. II (pentru unii parametri doar în SI gr.I), în SI gr. III fiind practic areactiv și în continuă alterare, solicitând și măsuri terapeutice proporționale cu precaritatea homeostaziei organismului.

Prezența decalajului temporal dintre sancțiunea chirurgicală și răspunsul la tratament ne-a determinat să diferențiem 3 variante evolutive ale SI: regresivă, în care homeostazia (în principal dereglările hepato-renale) revine la normal în 8-10 zile, intermitentă - în 14-16 zile și persistentă în 26-30 zile.

Pronosticul pacienților depinde, în egală măsură, de gradul SI și de varianta evolutivă, asocierea acestor două criterii

permițând, în opinia noastră, aprecierea cea mai fidelă a stării pacientului, atât în timp, cât și la un moment dat.

Evaluarea parametrilor imunologici pe variante evolutive aduce informații suplimentare despre statutul imunitar al pacienților din aceste grupe. Astfel, limfocitele T totale în grupul I cresc la 2-3 zile postoperator (1696.6+-40.8), scăzând la valori normale la 8-10 zile postoperator, păstrând aceste valori și la 25-30 de zile; aceeași tendință o au limfocitele T-active: la 2-3 zile postoperator - 1193.4+-28.9, la 26-30 de zile - 743.46+-36.68. Subpopulațiile T-h și T-s prezintă o ușoară creștere la 2-3 zile postoperator, persistând la valorile preoperatorii. Indicele imunoregulator scade după 8-10 zile la 1.82, pe seama unei reduceri mai pregnante a subpopulației T-h (871.9+-18.0). După 14-16 zile, aceste populații descresc din nou, în special limfocitele T-s (apropiindu-se de normal: 402.58+-11.24); limfocitele T-h ating normalul (850.15+-18.21) cu un raport T-h/T-s de 2.11. La 26-30 zile nu există modificări semnificative, exceptând creșterea ușoară absolută a limfocitelor T-h.

Imunitatea umorală la grupul I are același tip de dinamică temporală: IgA și IgG scăzute preoperator ating titruri maxime în zilele 8-10 (IgA-286.8+-6.8; IgG-1827+-29.2), scăzând către zilele 14-16. IgG ating în final normalul, dar IgA rămân la valori similare celor din zilele 2-3 postoperator. IgM au un maxim la 2-3 zile postoperator (183.4+-4.4), atingând normalul la 26-30 de zile. Din acestea deducem că grupul I a prezentat reactivitate imună adecvată, dovedită de stimularea proliferării limfocitelor T totale, T-active, T-h, T-s și B în primele 2-3 zile postoperatorii. Redresarea majoritară a parametrilor imuni s-a produs între zilele 8-16.

În grupul 2 indicii imunologici s-au caracterizat prin aceeași periodicitate evolutivă, dar la valori inferioare cu 20-30% față de grupul 1 și revenind la normal la 26-30 de zile postoperator (limfocite T totale, T-active, T-h, T-s, B). Reveniri mai prompte au avut limfocitele T-active ($P<=0.001$) și limfocitele B ($P<=0.001$). Titrurile serice de imunoglobuline au fost cu 20-25% mai reduse față de grupul 1 (în special titrul IgM), la 26-30 de zile, nici o categorie de imunoglobuline neatingând

Tabelul 1. Parametrii imunologici inițiali monitorizați au fost următorii

Parametrii imunologici		Sindromul de intoxicație				Lotul martor
		Gradul I	Gradul II	Gradul III	Lot pacienți cu PP	
Limfocite T totale	%	46.3+-2.3	39.6+-2.1	36.8+-1.8		55.7+-1.2
	Abs	1597+-86.5	1294+-68.6	1173.5+-57.9	1358.6+-74.7	1252.7+-28.1
Limfocite T active	%	36.9+-0.1	34.5+-1.2	31.8+-1.1		23.4+-0.9
	Abs	1102.5+-41.4	903.5+-37.0	866.1+-28.5	801.8+-31.4	525.8+-18.1
Limfocite T-helper	%	33.4+-1.4	25.8+-1.4	32.6+-1.2		39.8+-0.8
	Abs	1110.9+-48.7	862.8+-45.1	841.2+-41.3	833.2+-40.6	894.3+-18.2
Limfocite T-supresor	%	12.9+-0.9	13.8+-0.7	14.2+-0.6		15.9+-0.5
	Abs	486.1+-37.8	421.2+-23.5	332.3+-16.6	508.8+-34.1	358.4+-11.2
Limfocite B-	%	22.4+-0.92	19.2+-0.86	17.1+-0.7		24.1+-0.6
	Abs	754.4+-31.8	659+-26.4	585.4+-22.1	718.7+-11.4	540.0+-13.5
CIC (un.conv.)		54.3+-2.6	49.4+-2.1	38.5+-1.8		50.5+-2.4
Imunoglobulinele (g/l)						
Ig A		216.4+-8.6	184.3+-5.4	167.5+-6.4	183.3+-6.6	250.3+-5.9
Ig M		132.9+-3.1	124.7+-3.2	110.8+-2.9	136.2+-4.1	119.2+-3.2
Ig G		1490.3+-22.8	1209.3+-19.6	1057+-17.5	1142.9+-14.3	1217.6+-30.3

Tabelul 2. Variantele evolutive ale SI în lotul studiat se prezintă astfel

Variante evolutive	Gravitatea sindromului toxic						Total	
	Gradul I		Gradul II		Gradul III			
	nr.	%	nr.	%	nr.	%	nr.	%
Regresivă-grup1	10	5,21	21	10,94	6	3,12	37	19,27
Intermitentă-gr2	2	1,04	42	21,88	17	8,85	61	31,77
Persistentă-gr3	-	-	45	23,44	49	25,52	94	48,96
Total	12	6,25	108	56,25	72	37,5	192	100

normalul. Așadar, grupul 2 este caracterizat de o depresie moderată a imunității celulare și mai marcată a celei umorale.

În grupul 3 limfocitele T totale au avut o dinamică similară grupului 2, limfocitele T-activate au avut valori ușor diminuate la 2-3 și 8-10 zile față de grupul 2, iar la 26-30 de zile limfocitele T totale ajung la 785.0+-38.1 (de 1.67 ori mai puțin decât în grupul 1 și cu 61% sub normal) respectiv T-active la 386+-19.1 (de 2 ori mai puțin decât în grupul 1 și cu 60% sub normal). Aceeași tendință se observă și pentru limfocitele T-h și T-s, mai puțin pentru ultimele cu variații consecutive ale indicelui imunoregulator (1.68 la 2-3 zile postoperator, 1.54 la 8-10 zile și 1.78 la 14-16 zile, fără a atinge normalul nici la 26-30 de zile).

Dinamică similară au avut și imunoglobulinele serice, dar titrurile IgG și în special IgA au rămas sub normal și la 26-30 de zile (la 26-30 de zile IgA au fost de 1.96 ori mai mici decât la grupul 1 și de 2.34 ori mai mici decât normalul, IgG fiind reduse cu 37% față de grupul 1 și cu 53% față de normal). IgM au la 2-3 zile postoperator o creștere moderată, atingând valorile normale, apoi o scădere până la 26-30 de zile postoperator (de 1.43 ori mai puțin decât pacienții grupului 1-valori sub

normal). Concluzionând, putem spune că pacienții grupului 3 au o depresie imunitară severă mixtă.

Concluzii

1. Reactivitatea imună este invers proporțională cu gravitatea SI și, de asemenea, cu gradul contaminării bacteriene a peritoneului.

2. Formele evolutive de PP au disfuncții imune specifice (grupul 1 depresie moderată mixtă, grupul 2 depresie moderată a imunității celulare și marcată a imunității umorale iar grupul 3 depresie imună mixtă severă), iar revenirile indicilor imunologici fiind din ce în ce mai lente și mai incomplete de la forma regresivă către forma progresivă.

3. Dinamica perturbărilor indicilor imunității celulare și umorale în peritonitele postoperatorii reflectă instalarea și persistența la acești pacienți a imunodeficienței secundare bacteriene.

4. Tratamentul PP se poate face, într-un mod eficient, numai ținând cont de particularitățile imunopatologice ale acestei patologii și necesită și tratament imunomodulator direcționat.

Bibliografie

1. Angelescu N., Jitea N., // Peritonitele postoperatorii, Editura Medicală, 1995; pag.192;
2. Хотинян В. Ф., // Открытый метод лечения послеоперационного перитонита, Дис доктора мед наука, Кишинев, 1989, стр. 307;
3. Кузин М. И., Дадвани С. А., Сорокина М. И., // Лечение перитонита с полиорганной недостаточностью, Хирургия № 5, 1994, стр. 8-13;
4. Макарова Н.П., Коницева И.Н. // Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе, Анестезиология и реаниматология № 6, 1995, стр.4-7
5. Ханевич М. Д., Заичик В. И., // Иммунокорректирующая терапия при разлитом перитоните, Хирургия –1991- №5- с 23-26.
6. Хотинян В.Ф., Борщ Ю.Д., Андреев Ю.А., Калинина Л.А. et al // Динамика иммунного статуса больных с послеоперационным перитонитом при лечении открытым способом. Хирургия, 1991 №4, стр.111-116.