

© Коллектив авторов, 2024

УДК 616.381-002

Кузнецов М.С.¹, Михайличенко М.И.¹, Красильников А.А.²**Некоторые особенности адаптивного иммунитета у пациентов с перитонитом**¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России,
672000, Чита, Россия, ул. Горького, д. 39А;²ГУЗ «Краевая клиническая больница»,
672000, Чита, Россия, ул. Коханского, д. 7

Обзор посвящен особенностям каскадных взаимодействий звеньев иммунной системы при развитии острого воспаления брюшины. Отражены особенности цитокиновой активности, альтернатива регуляции интенсивности иммунного ответа посредством контрольных иммунных точек, особенности взаимодействий нейтрофилов и роль экстраклеточных нейтрофильных ловушек в развитии адаптивного иммунного ответа. Приведены сведения о динамике развития состояния микроциркуляторного русла в начале заболевания. Особенности затяжного и осложненного течения распространенного гнойного перитонита обусловлены особенностями реакции врожденного и адаптивного иммунитета, гиперактивации и инертности процессов воспаления в париетальной и висцеральной брюшине. Патоген имеет лишь пусковое значение. При этом проведенное оперативное вмешательство не может полностью нивелировать патоморфологические процессы в висцеральной и париетальной брюшине, которые имеют инерционный характер. Необходимо отметить, что избыточная активация и особенности механизмов регуляции иммунного ответа, такие как коингибирующие и коактивирующие иммунные точки, избыточный выброс провоспалительных цитокинов, дисфункция противовоспалительных цитокинов, несёт в себе элемент аутоагрессии, тем самым усиливая деструкцию тканей. Вне всякого сомнения, изучение роли вышеперечисленных маркеров и особенностей иммунитета позволит получить новые звенья патогенеза, на основе которых появится возможность прогнозировать варианты течения перитонита и его отдалённых последствий.

Ключевые слова: распространённый гнойный перитонит; контрольные иммунные точки; нейтрофильные экстраклеточные ловушки; цитокины; сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Для цитирования: Кузнецов М.С., Михайличенко М.И., Красильников А.А. Некоторые особенности адаптивного иммунитета у пациентов с перитонитом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(4): 71–79.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.71-79

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала – Михайличенко М.И., Кузнецов М.С.; статистическая обработка, редактирование – Красильников А.А.; написание текста – Кузнецов М.С.; редактирование текста – Михайличенко М.И. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех ее частей – все соавторы.

Для корреспонденции: Кузнецов Максим Сергеевич, врач-хирург, аспирант каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, e-mail: kms2009chita@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.10. 2024

Принята к печати 14.11.2024

Опубликована 20.12.2024

Kuznetsov M.S.¹, Mikhaylichenko M.I.¹, Krasilnikov A.A.²**Features of adaptive immunity in patients with peritonitis**¹Chita State Medical Academy,
38A Gorky street, Chita, 672000, Russian Federation;²Regional Main Clinical Hospital,
7 Kohanskogo street, Chita, 672000, Russian Federation

The review is devoted to the features of cascade interactions of the immune system links during the development of acute peritoneal inflammation. The features of cytokine activity, alternative regulation of the immune response intensity by means of immune checkpoints, features of neutrophil interactions and the role of extracellular neutrophil traps in the development of the adaptive immune response are reflected. Information on the dynamics of the development of the microcirculatory bed at the onset of the disease is provided. Features of the protracted and complicated course of widespread purulent peritonitis are due to the features of the reaction of innate and adaptive immunity, hyperactivation and inertia of inflammatory processes in the parietal and visceral peritoneum. The pathogen has only a triggering value. At the same time, the performed surgical intervention cannot completely neutralize the pathomorphological processes in the visceral and parietal peritoneum, which have an inertial nature. It should be

noted that excessive activation and features of the mechanisms of regulation of the immune response, such as coinhibitory and coactivating immune points, excessive release of proinflammatory cytokines, dysfunction of anti-inflammatory cytokines, carry an element of autoaggression, thereby enhancing tissue destruction. Without a doubt, the study of the role of the above markers and features of immunity will allow us to obtain new links in pathogenesis, on the basis of which it will be possible to predict the options for the course of peritonitis and its long-term consequences.

Keywords: widespread purulent peritonitis; immune checkpoints; neutrophil extracellular traps; cytokines; vascular-platelet hemostasis

For citation: Kuznetsov M.S., Mikhaylichenko M.I., Krasilnikov A.A. Features of adaptive immunity in patients with peritonitis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(4): 71–79. (In Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.04.71-79

Author's contribution: concentration and study design, collection and processing of material – Mikhaylichenko M.I., Kuznetsov M.S.; statistical processing of material – Krasilnikov A.A.; writing the text – Kuznetsov M.S.; editing the text – Mikhaylichenko M.I.; final approval for publication – Mikhaylichenko M.I. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Maxim S. Kuznetsov, surgeon, graduate student of the department. pathological physiology Chita State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, e-mail: kms2009chita@mail.ru

Information about the authors:

Kuznetsov M.S., <https://orcid.org/0009-0008-8091-4588>

Mikhaylichenko M.I., <https://orcid.org/0000-0001-8660-2982>

Krasilnikov A.A., <https://orcid.org/0009-0002-5180-1214>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 17.10.2024

Accepted 14.11.2024

Published 20.12.2024

Актуальные проблемы хирургии перитонита

Академик А.Н. Бакулев говорил, что перитонит является никогда не стареющей проблемой. В 1890 г. была написана диссертация Р.М. Осмоловского, в которой впервые в России был систематизирован опыт хирургического лечения перитонита у 180 больных и наблюдалось выздоровление 60% пациентов, тогда как первоначально летальность, за редкими исключениями, была абсолютной [1].

И.И. Греков опубликовал работу «О лечении перитонитов» в 1914 г., в которой он отобразил актуальность проблемы воспаления брюшины того времени. G. Wegner в 1876 г. утверждал: «Мои современники, так же как и я, все, конечно, воспитаны в страхе перед богом и брюшиной, она и по сегодня служит для многих «*noli me tangere*» в худшем виде» [1].

На протяжении всего XX столетия проблема перитонита привлекала особое внимание хирургов всего мира и оставалась актуальной, но, несмотря на достигнутый прогресс в общехирургической технике, методах обезболивания, асептике, антисептике, антибактериальной и дезинтоксикационной терапии остаются вопросы патогенеза воспаления брюшины. В 1971 г. К.С. Симонян вынужден был признать: «Страх перед богом прошёл, а перед брюшиной остался» [1].

Перитонит по сей день остается большой проблемой в современной хирургии. Смертность от последнего колеблется от 25 до 41,5% [2, 3]. Частота развития послеоперационных осложнений варьируется от 10 до 28%, но снизилась за последние годы [4]. Даже на настоящем этапе развития хирургии лечение осложненного воспаления брюшины проблемно [5–8]. Проведённое оперативное вмешательство не позволяет полностью нивелировать патоморфологические изменения висцеральной и париетальной брюшины.

При лечении распространённого гнойного перитонита основными факторами, определяющими эффективность лечения являются время от начала развития перитонита, наличие или отсутствие синдрома системной реакции на воспаление и органной дисфункции. Мангеймский индекс перитонита и шкала APACHE II могут служить основой выбора хирургической тактики. Основными общедоступными вариантами хирургической тактики при распространённом гнойном перитоните остаются полужакрытый и полуоткрытый методы ведения брюшной полости. При распространённом гнойном перитоните хирурги учитывают состояние брюшной полости (мангеймский индекс перитонита, индекс брюшной полости) и исходное общее состоя-

ние больного. Однако в представленных протоколах никак не учтены риски прогрессирования воспаления, что нередко встречается в клинической практике.

Распространённый гнойный перитонит уже через 6 ч приводит к генерализации интраабдоминальной инфекции с выраженными структурными изменениями в стенке кишки и брюшине. Авторы отметили, что у некоторых подопытных животных прогрессирование изменений в стенке кишки присутствовало и через сутки после оперативного вмешательства. Этот факт указывает на то, что санации брюшной полости и декомпрессия тонкой кишки недостаточны для прерывания “каскадного” процесса комплексного воспаления, а также устранения энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации.

Рандомизированные исследования показали, что лучшие результаты лечения достигнуты в случаях ликвидации лапаростомы до 72 ч от начала заболевания. Полученные данные свидетельствуют, что дальнейшие релапаротомии в силу своей высокой инвазивности играют негативную роль в прогрессировании органной недостаточности и в целом ухудшают результаты лечения больного. По прошествии определенного периода выраженность провоспалительной реакции начинает снижаться, а противовоспалительной — наоборот, повышаться. Происходит истощение провоспалительных ресурсов. Подводя итог вышесказанному, очевидно, что после 72 ч наступает точка невозврата в лечении распространённого гнойного перитонита и шансы на успешное излечениекратно снижаются [9].

Патогенетических объяснений описанных выше особенностей воспаления и возможной «хронизации» перитонита мы не обнаружили в современной литературе. Однако ученые приходят к общему мнению и указывают на то, что в основе нетипичного течения перитонита лежат особенности иммунитета и чрезвычайно вариабельные межклеточные взаимодействия у пострадавших.

Особенности иммунитета и инкреции цитокинов при перитоните

Внутрибрюшное давление, нарушение функции желудочно-кишечного тракта потенцируют условия для углубления процессов дезорганизации в системах жизнеобеспечения организма и ведут к активации системной воспалительной реакции [9]. Структура и функциональные возможности брюшины определяют генез воспалительных процессов в брюшной полости. При этом патогенез распространённого гнойного перитонита представлен достаточно сложной системой взаимодействий. Причина воспаления париетальной

и висцеральной брюшины — это воспалительные и деструктивные заболевания органов брюшной полости, нарушение целостности стенок полых внутренних органов, некроз кишечника, несостоятельность швов на стенке полых органов. Деструктивный процесс в брюшной полости последовательно приводит к активации иммунных механизмов [10].

Иммунная система, исключая внутренние органы и лимфатические узлы, представлена скоплениями лимфоидных образований в сальнике и интраабдоминальной брюшной жировой ткани, так же множеством специализированных одиночных солитарных клеток, которые действуют на рубеже врожденного и адаптивного иммунитета [11]. Развитие эндогенной интоксикации вследствие воздействия микробных эндотоксинов и продуктов деструкции тканей являются пусковым моментом каскада иммунных реакций. Ученые утверждают, что эндотоксины сами по себе физиологически индифферентны. Воздействуя на структурные звенья системы иммунитета: моноциты, макрофаги, гранулоциты, лимфоциты, систему комплемента, метаболизм арахидоновой кислоты, последние активируют продукцию интерлейкинов, фактора некроза опухоли и медиаторов воспаления.

Многими авторами в настоящее время перитонит рассматривается в динамике воспалительного процесса, характеризующийся выбросом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [12–15]. Первоначальный этап активации иммунного ответа заключается в себе индукцию пусковых воспалительных медиаторных веществ таких как цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-12, $LT\alpha$, $LT\beta$, GM-CSF) и фактор некроза опухолей альфа, которые воздействуют на клетки аутокринно. Данный механизм запускает экспрессию дополнительных генов: регуляторных хемокинов активных медиаторов (ИЛ-8, $MIP-1\alpha$, MCP1, PANTES), молекул межклеточной адгезии (VCAM, ICAM, E-селектина), острофазных белков и ферментных систем таких как iNOS COX-2 [16].

Общеизвестно, данный тип патогенетических взаимодействий имеет цепной характер. Во взаимодействие вовлекаются новые, рядом расположенные, популяции моноцитов, нейтрофилов, натуральных киллеров.

Все взаимодействия опосредованы выбросом в межклеточное пространство медиаторов и сигнальных молекул на поверхность мембран. Доказано, что немаловажное значение имеет разрушение микроорганизмов, поскольку при деструкции бактериальной клетки выделяется большое количество гликопротеинов, которые связываясь с комплексом HLA антигенпрезентирующих клеток включают резервные ме-

ханизмы элиминации антигена у пациентов с перитонитом. [17-21].

Экспериментально, на крысах с индуцированным перитонитом, выявлена закономерность секреции определенных типов цитокинов таких как TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8, относящихся к классу провоспалительных. При этом TNF- α , ИЛ-1 β являются ранними регуляторами иммунного ответа и потенцируют высвобождение вторичных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8 [22, 23].

Помимо вышесказанного, в неинтервенционном исследовании при наблюдении за послеоперационными больными, учеными выявлено повышение плазменных показателей противовоспалительных цитокинов в первые трое суток начала воспалительного процесса в полости брюшины (в их случае оперативное лечение): ИЛ-1 α , антагонисты рецепторов TNF- α , ИЛ-18, ИЛ-10, ИЛ-2 и ИЛ-6 [24].

Известно, что особенностью механизма секреции цитокинов, в том числе и пациентов с перитонитом, является каскадность. С течением времени интенсивность иммунных процессов при синдроме системной воспалительной реакции увеличивается [25]. Необходимо указать, что особенностью гнойного воспаления является активация нейтрофилов с последующим усилением их альтеративного действия на окружающие ткани. Стадийное высвобождение провоспалительных цитокинов находится в тесном взаимодействии посредством механизма обратной связи.

Массивный выброс в кровь цитокинов разных классов приводит к дезорганизации адаптационных механизмов регуляции гомеостаза. Сбой, который выражается в бесконтрольной активации клеток и превышении плазменных и местных показателей цитокинов, ведет к так называемому цитокиновому шквалу или шторму, что в дальнейшем приводит к иммунопараличу [26-28].

Доказано, что у больных перитонитом возникают гемодинамические нарушения, характеризующиеся последовательной сменой гипердинамического и гиподинамического синдромов. Вазоконстрикция, увеличение сосудистой проницаемости для белка и воды, уменьшение онкотического давления крови приводит к прекапиллярному отеку. Снижается снабжение тканей кислородом и затрудняется удаление из них продуктов метаболизма. По мере прогрессирования процесса наступает расширение прекапилляров и посткапилляров, венул, замедление кровотока и сброс артериальной крови в венозную систему через шунты. Скорость кровотока падает, что способствует образованию в просвете мелких сосудов агрегатов форменных

элементов, происходит гемолиз эритроцитов и комплексное нарушение метаболизм [29].

У пациентов с перитонитом развивающиеся метаболические нарушения провоцируют повышенную проницаемость капилляров, выходу жидкости в межклеточное пространство, гиповолемии, массивной вазодилатации и переполнению венозного русла и как следствие шоку септического генеза. Лихорадка опосредованная действием пирогенов первого и второго порядка, метаболическим ацидозом, ДВС-синдромом, обусловленный нарушением в системе гемостаза, приводят к сепсису и необратимой полиорганной недостаточности [30-32]. Выявленная закономерность демонстрирует повышение секреции воспалительных цитокинов и ее пик наблюдается в течение первых 24 часов со стабилизацией значений к 3-му дню и снижение к 7-му дню. Однако, существуют данные, указывающие на высокие цифры уровня цитокинов и к концу первой недели разлитого воспаления брюшины. Не исключено, что повышение уровня цитокинов является предиктором неблагоприятного и затяжного течения воспаления [33-35].

Достоверные лабораторные наблюдения за динамикой кривых плазменной концентрации демонстрируют, что концентрация TNF- α , ИЛ-6 значительно снижается к 3-му дню, в то время как концентрация ИЛ-1 остаётся стабильно низкой. Встречаются противоречивые данные о корреляции между концентрацией цитокинов в плазме и перитонеальной жидкости. Большинство исследователей наблюдали увеличение концентрации цитокинов в зоне повреждения по сравнению с концентрацией цитокинов в сыворотке крови.

Соотношение индукции уровней провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления в очаге альтерации, по литературным данным, не выявлено, мнения авторов по данному вопросу расходятся [36]. Однако, полиморфноклеточная инфильтрация поражённых тканей указывает в сторону активизации иммунных процессов на местном уровне. Следовательно, очаг воспаления является фокусом наибольших межклеточных взаимодействий и продуцентом иммуноактивных веществ.

Вне всякого сомнения, процессы синтеза и реализации функции интерлейкинов лежат в основе течения воспаления в брюшной полости.

Нейтрофильные экстраклеточные ловушки при распространённом гнойном перитоните

Особенности нарушения кровообращения и повреждения тканей в условиях перитонита и по сей день изучены недостаточно. В частности, механизмы

защиты при повреждении сосудистой стенки реализуются путем повышения адгезии кровяных пластинок к лимфоцитам, так называемый феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, объясняющий тонкую взаимосвязь между системами иммунитета и гемостаза, который вероятно, задействован и при остром воспалении брюшины. Воспалительный процесс способствует изменению структуры мембран клеток, активирует систему гемостаза, вследствие чего повреждается эндотелий и нарушается его экскреторная функция. На фоне вышесказанного происходит прогрессирование нарушения трофики тканей и ведет к «извращению» процессов воспаления, что наблюдается у пациентов с третичным перитонитом [37].

Предполагается, что нарушения в иммунной системе имеют решающее значение для возникновения различных осложнений любого воспаления [38].

При этом характер течения инфекционно-воспалительного процесса в брюшной полости при распространенном гнойном перитоните во многом определяются функциональной активностью нейтрофильных гранулоцитов [39]. Общедоступные сведения о механизмах работы иммунной системы возлагают большую роль в развитии местных воспалительных проявлений на нейтрофилы. Нейтрофилы – высокореактивные клетки иммунной системы, под действием первичных хемоаттрактантов они молниеносно мобилизуются в очаг воспаления и реализуют собственные механизмы элиминации. Самым важным из перечня механизмов элиминации является фагоцитоз, который во многом определяет итог местного воспаления [40, 41].

Предметом особого интереса в нашем случае является перитонеальная жидкость, в которой протекают межклеточные взаимодействия при активации воспаления. Состав перитонеальной жидкости продуцируемой брюшиной в очаге определяется характером патологического процесса.

Изначально при отсутствии воспаления в брюшине клеточный состав перитонеальной жидкости представлен в основном макрофагами, небольшим количеством лимфоцитов (в основном Т-клетками памяти), НК-клеток, полиморфноядерных лейкоцитов, а также дендритными клетками. По мере развития внутрибрюшной катастрофы соотношения клеточных элементов меняется как количественно, так и качественно [42, 43].

Больше всего при индукции воспаления в париетальной и висцеральной брюшине повышается количество лейкоцитов, потому следует полагать, что именно они имеют главенствующую роль [44]. Последним отводится роль в локализации воспаления.

Первично нейтрофильные гранулоциты, обладающие спектром защитных антимикробных эффекторных функций, таких как фагоцитоз, дегрануляция и образование внеклеточных ловушек, вступают во взаимодействие с инфекционным агентом. Интенсивность фагоцитоза регулируется опосредовано системой комплемента, наличием антител IgG и клеточного праймера, составляя несколько минут [45].

Как показывают исследования перитонеальной жидкости, нейтрофилы особенно многочисленны в очаге реакций местного иммунитета, соответственно им отводится роль основного звена врожденного иммунитета. Патогены вызывают воспалительную реакцию, тем самым потенцируют хемотаксис нейтрофилов в патологический очаг.

В очаге воспаления нейтрофилы разрушают микроорганизмы с помощью ряда механизмов, в частности фагоцитоза, высвобождения противомикробных веществ и формируя нейтрофильные экстраклеточные ловушки. Этот процесс, называемый также нетозом, является механизмом уничтожения микроорганизмов нейтрофилами [46-48].

Стадийное высвобождение содержимого гранул нейтрофилов, обладающего высоким окислительным и лизирующим потенциалом, осуществляет контролируемую дегрануляцию и химическим методом выводит патогены, одновременно ограничивая цитотоксическое действие на клетки тканей.

Традиционно считали, что нейтрофилы – это клетки с малым периодом жизни, которые находятся в циркуляции 6-8 часов, находятся в очаге исключительно в острой фазе воспаления и действуют как первичное атакующее звено защиты. Однако недавние результаты исследований показали, что функция нейтрофилов намного шире. Увеличение продолжительности жизни нейтрофилов позволяет длительно персистировать в очаге воспаления. Это явление позволяет нейтрофилам выполнять множество функций в очаге воспаления. Вероятно, установление «гиперактивации и гиперфункции» последних – ключ к пониманию развития третичного перитонита, то есть фактически переход в хроническую форму воспаления листков брюшины [49].

Как было ранее сказано, уровень активности нейтрофилов подвержен цитокиновому влиянию. В начальный период нейтрофил активируется посредством первичного патогена, а именно посредством его контакта с мембраной, гликопротеинами и продуктами распада клеточных структур при разрушении клеточной оболочки микроорганизма. Параллельно нейтрофилы синтезируют и активно секретируют $IFN\gamma$. Однако на этом

механизм взаимодействия нейтрофила не заканчивается, так как активируются синтез ферментных систем NADPH-оксидазы, миелопероксидазы и аргиназы.

Особо интересен механизм активации посредством NADPH-оксидазы, которая запускает формирование нейтрофильных экстраклеточных ловушек, которые связывают, инактивируют и повреждают структуру патогена посредством перекисных соединений кислорода и азота. Рассматривая механизм раскрытия нейтрофильных экстраклеточных ловушек ученые отметили, что во внеклеточную среду поступает аргиназа, тем самым понижая концентрацию аргинина, опосредованно данным механизмом развивается торможение активности Т-лимфоцитов.

Раскрытие нейтрофильных ловушек прекращается на фоне прекращения экспрессии TLR-рецепторов на поверхности мембран, что происходит под влиянием Toll-взаимодействующего белка. Увеличение активности Т-лимфоцитов на фоне отсутствия выхода аргиназы из нейтрофилов создает условия для активации механизмов адаптивного иммунитета.

Соответственно, изучение и расширение знаний о метаболизме нейтрофилов с их двусторонней связью с инкретируемыми интерлейкинами, особенностями нетоза, еще одно звено в понимании процессов, происходящих при воспалении брюшины.

Контрольные иммунные точки при перитоните

Наиважнейшую роль в регуляция Т-клеточного звена и специфического иммунитета играют контрольные иммунные точки. Они задают вектор развития воспаления на уровне межклеточного взаимодействия у пациентов с перитонитом.

В настоящий момент данный механизм изучен недостаточно, но известно, что основной путь костимуляции состоит в связывании белка CD28. Последний находится на поверхности мембраны Т-клеток и активируется при помощи костимуляторных молекул (B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86)) находящихся на активированных антигенпрезентирующих клетках. Так же для регуляции данного механизма существуют контрольные иммунные точки для снижения активации клеточного иммунитета. К ним относятся цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 – CTLA4, CD152), который появляется при активации Т-клеток. Связываясь с CD80/86 тормозит образование Т-клеток за счет большей чувствительности, и образуются Т-регуляторные клетки участвующие в формировании периферической толерантности. Данные иммунные точки появляются на ранней стадии и преимущественно в лимфоидных тканях.

Следующим важным компонентом регуляции является рецептор программируемой смерти 1 (programmed death-1; PD1), его функция пересекается с CTLA4, но также имеет свои особенности: способствует развитию и функциональной активности Т-регуляторных лимфоцитов и напрямую подавляет функцию антиген-специфических Т-эффекторных лимфоцитов, что защищает ткани от потенциально патогенных Т-эффекторных лимфоцитов. Механизм запускается на поздних стадиях и преимущественно в периферических тканях (на эпителиальных клетках, клетках эндотелия сосудов и опухолевых клетках) за счет чего имеет более широкий спектр Т-клеточных сигнальных путей [50].

При этом в современной литературе абсолютно отсутствуют данные о контрольных иммунных точках при воспалении брюшины. Также отсутствует информации о коингибирующих и коактивирующих молекулах у пациентов с перитонитом. Возможно, «коактивация» является плацдармом для гипервоспаления брюшины и растягивания процессов уже «аутоальтерации» брюшины. Возникает вопрос, может ли иммунотерапия быть эффективной при лечении перитонита. Этот факт придется установить в будущем.

По данным В.А. Косинец, И.В. Самсоновой, экспериментальное моделирование распространённого гнойного перитонита у животных приводило к развитию выраженных изменений в стенке кишечника. Исследование стенки кишки на 6, 24, 72 ч после начала заболевания выявило стадийные изменения в кровообращении и лимфообращении, что впоследствии приводило к тотальному некрозу ворсин, диффузной умеренно выраженной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрации, причём по направлению от проксимальных к дистальным отделам состав инфильтрата качественно менялся от преимущественно лимфо-макрофагального до нейтрофильно-клеточного [51].

Заключение

Соответственно, распространённый гнойный перитонит уже через 6 часов приводит к генерализации интраабдоминальной инфекции с выраженными структурными изменениями в стенке кишки и брюшине. Авторы отметили, что у некоторых подопытных животных прогрессирование изменений в стенке кишки присутствовали и через сутки после оперативного вмешательства. Этот факт указывает на то, что санации брюшной полости и декомпрессия тонкой кишки недостаточны для прерывания «каскадного» процесса комплексного воспаления, а также устранения энтеральной недостаточности и эндогенной интоксикации [52].

Особенности затяжного и осложнённого течения распространённого гнойного перитонита обусловлены особенностями реакции врождённого и адаптивного иммунитета, гиперактивации и инертности процессов воспаления в париетальной и висцеральной брюшине. Патоген имеет лишь пусковое значение. При этом проведённое оперативное вмешательство не может полностью нивелировать патоморфологические процессы в висцеральной и париетальной брюшине, которые имеют инерционный характер.

Необходимо отметить, что избыточная активация и особенности механизмов регуляции иммунного ответа, такие как коингибирующие и коактивирующие иммунные точки, избыточный выброс провоспалительных цитокинов, дисфункция противовоспалительных цитокинов, несет в себе элемент аутоагрессии, тем самым усиливая деструкцию тканей.

В настоящий момент нет работ, объясняющих механизмы развития осложнённого течения перитонита, при, казалось бы, всестороннем подходе к лечению и полноте лечебных манипуляций. Собирая данные об этих процессах на клеточном уровне в перитонеальном экссудате, по данным современной литературы, мы пришли к выводу, что предикторами тенденции воспаления в сторону регрессии являются нейтрофилы. В связи с этим, патогенетические механизмы ослабления или чрезмерного усиления иммунного ответа посредством огромного количества участников являются важнейшей составляющей при осложнённом течении вторичного и послеоперационного перитонита.

Вне всякого сомнения, изучение роли вышеперечисленных маркеров и особенностей иммунитета позволит получить новые звенья патогенеза, на основе которых появится возможность прогнозировать варианты течения перитонита и его отдаленных последствий.

Литература

(п.п. 11; 15-16; 18; 20; 22-27; 30-36; 38; 41-44; 46; 47; 49 см. References)

- Анисимов А.Ю., Галимзянов А.Ф., Галяутдинов Ф.Ш., Зимагулов Р.Т., Мустафин Р.Р. Диагностическая и лечебная тактика у больных распространённым перитонитом. *Практическая медицина*. 2007; 2(21): 35-43.
- Асан Т.Б., Балтабаева У.Б., Бегалы А.К., Кайып Н.М., Рахман Н.Н., Сарыбай А.А. и др. Основные причины летальных исходов при распространённом гнойном перитоните. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020; 4: 349-54.
- Седов В.М., Избасаров Р.Ж., Стрижелецкий В.В. Программированная санационная лапароскопия в лечении перитонита. *Вестник хирургии*. 2008; 1: 88-91.
- Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Букреева А.Е., Ештокин С.А., Иванов П.А. Лечение распространённого гнойного перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2012; 9: 42-7.
- Сараев А.Р., Назаров Ш.К. Патогенез и классификация распространённого перитонита. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 12: 106-10. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121106>
- Покровский Е.Ж. Анализ причин летальных исходов при распространённом перитоните. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2012; 17(1): 29-32.
- Лесовик В.С. Профилактика развития гнойно-септических осложнений при перитонитах разной этиологии с учетом сниженной реактивности организма. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2023; 6: 27-33. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202306127>
- Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонова М.И. *Перитонит*. М.: Литтерра; 2006.
- Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н., Савченко З.И. Лечение тяжелых форм распространённого перитонита. *Хирургия*. 2003; 8: 56-9.
- Булава Г.В. Иммунные механизмы в патогенезе острого перитонита. *Трансплантология*. 2023; 15(1): 89-97. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-89-97>
- Плоткин Л.Л., Бордуновский В.Н., Парфенова О.В. Прогностическая роль интерлейкина-6 перитонеального экссудата у пациентов с распространённым перитонитом. *Вестник хирургии*. 2009; 5: 17-9.
- Власов А.П., Радайкина О.Г., Власов П.А., Шевалаев Г.А., Болотских В.А., Мелешкин А.В. Цитокиновый профиль больных с тяжёлой хирургической патологией. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 2-3: 38-42.
- Косинец В.А. Этиопатогенетические аспекты возникновения и развития распространённого гнойного перитонита. *Новости хирургии*. 2005; 13(1-4): 10-5.
- Гаджиев Н.Дж., Климова Е.М., Насиров М.Я., Сушков С.В., Дроздова Л.А. Динамика цитокинов у больных с распространённым перитонитом. *Забайкальский медицинский вестник*. 2012; 2: 106-10.
- Глоба А.Г., Дикова О.Н., Демидова В.С., Карелин А.А. Изучение экспрессии генов цитокинов и факторов апоптоза в крови и тканях пациентов с хирургической инфекцией методом ПЦР реального времени. *Биомедицинская химия*. 2006; 52(6): 608-14.
- Чепурных Е.Е., Шурыгина И.А., Шаульская Е.С., Шурыгин М.Г. Роль цитокинов в патогенезе развития распространённого гнойного перитонита. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(4): 177-82.
- Матвеева В.Г., Головкин А.С., Григорьев Е.В., Понасенко А.В. Роль триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках, в активации врождённого иммунитета. *Общая реаниматология*. 2011; 7: 74.
- Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис и терагностика на пути к персонализированной медицине. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2015; 6: 60-7.
- Трусова Ю.С., Шаповалов К.Г. Изменения микроциркуляторного гемостаза у больных с перитонитом на фоне артериальной гипертензии. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2012; 5(2): 287-90.
- Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. *Иммунометаболические нарушения при распространённом гнойном перитоните*. Новосибирск: Наука; 2013.
- Ярилин А.А. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

45. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б., Волков А.В. *Общий гнойный перитонит*. Ярославль: Диа-пресс; 2000.
48. Борисов Р.Н., Белобородов В.А. Результаты лечения распространенного гнойного перитонита. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009; 1: 93-5.
50. Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56(1): 5-9. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-9>
51. Косинец В.А., Самсонова И.В. Структурные изменения внутренних органов при экспериментальном гнойном перитоните. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2007; 6(4): 39-46.
52. Здитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н. Варианты хирургической тактики при распространённом гнойном перитоните. *Сибирское медицинское обозрение*. 2010; 6: 68-72.
13. Vlasov A.P., Radaykina O.G., Vlasov P.A., Shevalaev G.A., Bolotskikh V.A., Meleshkin A.V. Cytokine profile in patients with severe surgical pathology. *Sovremennye Problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 2-3: 38-42. (In Russian)
14. Kosinets V.A. Etiopathogenic aspects of the emergence and development of a widespread purulent peritonitis. *Novosti khirurgii*. 2005; 13(1-4): 10-5. (In Russian)
15. Banyer J.L., Hamilton N.H., Ramshaw I.A., Ramsay A.J. Cytokines in innate and adaptive immunity. *Reviews In Immunogenetics*. 2000; 2(3): 359-73.
16. Opal S.M., DePalo V.A. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 117(4): 1162-72. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1162>
17. Gadzhiev N.J., Klimova E.M., Nasirov M.Y., Sushkov S.V., Drozdova L.A. Dynamics of cytokines in patients with generalized peritonitis. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2012; 2: 106-10. (In Russian)
18. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014; 40(4): 463-75.
19. Globa A.G., Dikova O.N., Demidova V.S., Karelin A.A. Study of the expression of cytokine genes and apoptosis factors in the blood and tissues of patients with surgical infection using real-time PCR. *Biomedicinskaya Himiya*. 2006; 52(6): 608-14. (In Russian)
20. Wiersinga W.J., Leopold S.J., Cranendonk D.R. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence*. 2014; 5(1): 6-44.
21. Chepurnyh E.E., Shurygina I.A., Shaul'skaja E.S., Shurygin M.G. Role of cytokines in the pathogenesis of diffuse bacterial peritonitis. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016; 1(4): 177-82. (In Russian)
22. Hendriks T., Bleichrodt R.P., Lomme R.M., De Man B.M., van Goor H., Buysse O.R. Peritoneal cytokines predict mortality after surgical treatment of secondary peritonitis in the rat. *Journal of the American College of Surgeons*. 2010; 211(2): 263-70.
23. Herwig R., Glodny B., Kühle C., Schlüter B., Brinkmann O.A., Straszer H., et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2002; 45(4): 514-21.
24. Maruna P., Gürlich R., Frasko R., Chachkhiani I., Marunová M., Owen K., et al. Cytokines and soluble cytokine receptors in the perioperative period. *Sbornik lekarsky*. 2002; 103(2): 273-82.
25. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new Perspectives. *Immunity*. 2014; 40(4): 463-75.
26. Cavaillon J.M. Pro-versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. *Cellular And Molecular Biology (Noisy-le-Grand, France)*. 2001; 47(4): 695-02.
27. Fieren M.W. The local inflammatory responses to infection of the peritoneal cavity in humans: their regulation by cytokines, macrophages, and other leukocytes. *Mediators of inflammation*. 2012; Patent 976241. <https://doi.org/10.1155/2012/976241>
28. Matveeva V.G., Golovkin A.S., Grigoriev E.V., Ponasenko A.V. Role of the trigger receptor expressed on myeloid cells, in activation of innate immunity. *Obshchaya Peaninatologiya*. 2011; 7: 74. (In Russian)
29. Rudnov V.A., Kulabukhov V.V. Sepsis and teragnostics. on the way to personified medicine. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015; 6: 60-7. (In Russian)
30. Kazimirskii A.N., Poryadin G.V., Salmasi Z.M., Semenova L.Y. Endogenous regulators of the immune system (sCD100, Malonic Dialdehyde, and Arginase). *Bulletin Experimental Biology and Medicine*. 2018; 164(5): 693-700. <https://doi.org/doi: 10.1007/s10517-018-4061-6>
31. Buchbinder E.I., Desari A. CTLA-4 and PD-1 pathways. Similarities, differences, and implications of their inhibition. *American Journal of*

References

1. Anisimov A.Y., Galimzyanov A.F., Galyautdinov F.Sh., Zimagulov R.T., Mustafin R.R. Diagnostic and therapeutic tactics in patients with disseminated peritonitis. *Prakticheskaya Meditsina*. 2007; 2(21): 35-43. (in Russian)
2. Assan T.B., Baltabayeva U.B., Begaly A.K., Kaiyp N.M., Rakhman N.N., Sarybay A.A., et al. Main causes of lethal outcomes in generalized peritonitis. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2020; 4: 349-54. (in Russian)
3. Sedov V.M., Izbasarov R.Zh., Strizheleckij V.V. Programmed sanitation laparoscopy in the treatment of peritonitis. *Vestnik Khirurgii*. 2008; 1: 88-91. (In Russian)
4. Sukovatykh B.S., Blinkov Iu.Iu., Bukreeva A.E., Eshtokin S.A., Ivanov P.A. Treatment of the diffuse septic peritonitis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2012; 9: 42-7. (In Russian)
5. Saraev A.R., Nazarov Sh.K. Pathogenesis and classification of advanced peritonitis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019; 12: 106-10. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121106>
6. Pokrovskij E.Zh. Analysis of the causes of deaths in generalized peritonitis. *Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy Akademii*. 2012; 17(1): 29-32. (In Russian)
7. Lesovik V.S. Prevention of the development of additional purulent-septic complications in peritonitis of various etiologies, taking into account reduced reactivity. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2023; 6: 27-33. (In Russian) <https://doi.org/10.17116/hirurgia202306127>
8. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., Filimonova M.I. *Peritonitis [Peritonit]*. Moscow: Litterra; 2006. (In Russian)
9. Briskin B.S., Hachatrjan N.N., Savchenko Z.I. Treatment of severe forms of widespread peritonitis. *Khirurgiya*. 2003; 8: 56-9. (In Russian)
10. Bulava G.V. Immune mechanisms in the pathogenesis of acute peritonitis. *Transplantologiya*. 2023; 15(1): 89-97. (In Russian). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-1-89-97>
11. Schäffler A., Schölmerich J. Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends in Immunology*. 2010; 31(6): 228-35. <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.03.001>
12. Plotkin L.L., Bordunovskij V.N., Parfenova O.V. Prognostic role of interleukin-6 peritoneal exudate in patients with widespread peritonitis. *Vestnik khirurgii*. 2009; 5: 17-9. (In Russian)

- Clinical Oncology*. 2016; 39(1): 98-106. <https://doi.org/doi: 10.1097/COC.0000000000000239>
32. Chaudhry H., Zhou J., Zhong Y., Ali M.M., McGuire F., Nagarkatti P.S., et al. Role of cytokines as a double-edged sword in sepsis. *In Vivo*. 2013; 27(6): 669-84.
 33. Badiu D.C., Paunescu V., Aungurenci A., Pasarica D. Proinflammatory cytokines in peritonitis. *Journal of Medicine and Life*. 2011; 4(2): 158-62.
 34. Martineau L., Shek P.N. Peritoneal cytokine concentrations and survival outcome in an experimental bacterial infusion model of peritonitis. *Critical Care Medicine*. 2000; 28(3): 788-94.
 35. Scheingraber S., Bauerfeind F., Böhme J., Dralle H. Limits of peritoneal cytokine measurements during abdominal lavage treatment for intraabdominal sepsis. *American Journal Of Surgery*. 2001; 181(4): 301-08.
 36. Riché F., Gayat E., Collet C., Matéo J., Laisné M.J., Launay J.M., et al. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Critical Care*. 2013; 17(5): R201. <https://doi.org/10.1186/cc12895>
 37. Tpusova Ju.S., Shapovalov K.G. Changes in microcirculatory hemostasis in patients with peritonitis against the background of arterial hypertension. *Vestnik eksperimental'noy i klinicheskoy khirurgii*. 2012; 5(2): 287-90. (In Russian)
 38. Wykes M., Lewin S. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nature Reviews Immunology*. 2018; 18: 91-104. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.112>
 39. Savchenko A.A., Zdzitoveckij D.Je., Borisov A.G. *Immunometabolic disorders in disseminated purulent peritonitis [Immunometabolicheskie narusheniya pri rasprostranennom gnoinom peritonite]*. Novosibirsk: Nauka; 2013. (In Russian)
 40. Yarilin A.A. *Immunology [Immunologiya]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russian)
 41. Peters B.M., Noverr M.C. Candida albicans-Staphylococcus aureus polymicrobial peritonitis modulates host innate immunity. *Infection and Immunity*. 2013; 81(6): 2178-89. <https://doi.org/10.1128/IAI.00265-13>
 42. Yung S., Chan T.M. Pathophysiological changes to the peritoneal membrane during PD-related peritonitis: the role of mesothelial cells. *Mediators Of Inflammation*. 2012; 2012: 484167. <https://doi.org/10.1155/2012/484167>.
 43. McCully M.L., Chau T.A., Luke P., Blake P.G., Madrenas J. Characterization of human peritoneal dendritic cell precursors and their involvement in peritonitis. *Clinical And Experimental Immunology*. 2005; 139(3): 513-25.
 44. Kaukonen K.M., Bailey M., Pilcher D. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372(17): 1629-38.
 45. Davydov Ju.A., Lapichev A.B., Volkov A.V. *General purulent peritonitis [Obshchiy gnoynny peritonit]*. Yaroslavl: Dia-press; 2000. (In Russian)
 46. Brinkmann V., Zychlinsky A. Beneficial suicide: why neutrophils die to make NETs. *Nature reviews. Microbiology*. 2007; 5(8): 577-82. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1710>
 47. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *The Journal of cell biology*. 2007; 176(2): 231-41. <https://doi.org/10.1083/jcb.200606027>
 48. Bopisov P.N., Belobopodov V.A. Results of treatment of widespread purulent peritonitis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2009; 1: 93-5. (In Russian)
 49. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nature Reviews. Immunology*. 2013; 13(12): 862-74.
 50. Nasonov E.L. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(1): 5-9. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-9> (In Russian)
 51. Kosinec V.A., Samsonova I.V. Structural changes in internal organs during experimental purulent peritonitis. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2007; 6(4): 39-46. (In Russian)
 52. Zdzitoveckij D.Je., Bopisov P.N. Options for surgical tactics for widespread purulent peritonitis. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2010; 6: 68-72. (In Russian)

Сведения об авторах:

Кузнецов Максим Сергеевич, аспирант каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, e-mail: kms2009chita@mail.ru;

Михайличенко Максим Игоревич, доктор мед. наук, доцент каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВО ЧГМА, e-mail: mimikhailichenko@gmail.com;

Красильников Антон Александрович, врач — хирург, отд-ния гнойной хирургической инфекции ГУЗ «Краевая клиническая больница», e-mail: anton.krasilnikov.96@mail.ru