

УДК 616.37-002:616.34-002.4-08:615.37

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

*Е. В. Третьяков*

*Ижевская государственная медицинская академия,  
г. Ижевск, Удмуртская Республика, Российская Федерация*

## COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF DIFFERENT IMMUNOMODULATOR INTRODUCTION WAYS FOR PREVENTION OF PYOSEPTIC PANCREONECROTIC COMPLICATIONS

*E. V. Tretyakov*

*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation*

---

**Цель.** Доказать эффективность применения иммуномодулятора «Деринат» у пациентов с асептическим панкреонекрозом. Сравнить эффективность ректального и внутримышечного путей введения препарата.

**Материалы и методы.** Пациенты группы сравнения (30 человек) с диагнозом асептический панкреонекроз получали стандартную терапию; 30 пациентов I подгруппы основной группы получали стандартную терапию и ректальное введение иммуномодулятора; 30 пациентов II подгруппы получали стандартную терапию, иммуномодулятор вводили внутримышечно. Применение иммуномодулятора «Деринат» увеличивает процентное отношение Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, фагоцитирующих лимфоцитов у пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения.

**Результаты.** Показатели теста лактулоза/маннитол у пациентов I подгруппы достоверно ниже по сравнению с показателями у пациентов II подгруппы и группой сравнения. Внутримышечное и ректальное применение иммуномодулятора «Деринат» уменьшает количество осложнений:  $53,3 \pm 5,6\%$  у пациентов I подгруппы и  $62,7 \pm 6,7\%$  у пациентов II подгруппы относительно группы сравнения ( $64,0 \pm 17,4\%$ ). Уменьшается количество оперативных вмешательств:  $50,0 \pm 8,9$  и  $49,9 \pm 5,4\%$  у пациентов I и II подгрупп соответственно относительно группы сравнения ( $59,9 \pm 5,7\%$ ). Летальность –  $13,3 \pm 3,5$  и  $16,7 \pm 4,2\%$  у пациентов I и II подгрупп соответственно, в группе сравнения –  $20,0 \pm 3,4\%$ .

**Выводы.** Применение иммуномодулятора «Деринат» для профилактики гнойно-септических осложнений оправданно, максимальный эффект достигается при ректальном введении препарата.

**Ключевые слова.** Асептический панкреонекроз, иммуномодулятор, гнойно-септические осложнения.

**Aim.** To prove the efficiency of using immunomodulator “Derinat” for patients with aseptic pancreatonecrosis and to compare the efficiency of rectal and intramuscular ways of drug introduction.

**Materials and methods.** The group of comparison consisting of 30 patients diagnosed aseptic pancreatonecrosis received standard therapy; 30 patients of subgroup I of the main group received standard therapy and rectal introduction of immunomodulator; 30 patients of subgroup II received standard therapy and intramuscular introduction of immunomodulator. Immunomodulator “Derinat” raised the percentage

---

© Третьяков Е. В., 2015  
e-mail: vsadnikex@mail.ru  
тел.: 8 (3412) 52 62 01

[Третьяков Е. В. (\*контактное лицо) – аспирант кафедры факультетской хирургии].

ratio of T-lymphocytes, T-helpers, B-lymphocytes, phagocytes in patients of the main group versus the comparison group.

**Results.** The lactulose/mannitol test indices in patients of subgroup I were significantly lower than those in subgroup II and the comparison group. Intramuscular and rectal use of immunomodulator "Derinat" reduced the number of complications:  $53,3 \pm 5,6\%$  in subgroup I and  $62,7 \pm 6,7\%$  in subgroup II versus the comparison group –  $64,0\% \pm 17,4\%$ . The number of operative interventions decreased:  $50,0 \pm 8,9\%$  and  $49,9 \pm 5,4\%$  in patients of subgroups I and II, respectively, versus the comparison group. Lethality was  $13,3 \pm 3,5\%$  and  $16,7 \pm 4,2\%$  in patients of subgroups I and II, respectively, in comparison group –  $20,0 \pm 3,4\%$ .

**Conclusions.** Application of immunomodulator "Derinat" for prevention of pyoseptic complications is confirmed; maximum effect is reached with rectal introduction of the drug.

**Key words.** Aseptic pancreatonecrosis, immunomodulator, pyoseptic pancreonecrotic complications.

## ВВЕДЕНИЕ

Панкреонекроз – одно из самых тяжелых хирургических заболеваний, при котором максимальная летальность приходится на инфицированные формы и, по данным отдельных авторов, достигает 40–70 %, причем около 70 % летальных исходов возникают в результате гнойных осложнений, таких как абсцессы сальниковой сумки и поджелудочной железы, флегмоны забрюшинного пространства и перитонит.

Пациенты с инфицированным панкреонекрозом считаются наиболее тяжелым контингентом. Основная их часть – это люди трудоспособного возраста [1]. Возрастающая частота и тяжесть острого деструктивного панкреатита с его высокой летальностью делают эту проблему одной из наиболее актуальных для хирургии и требуют поиска новых и усовершенствования уже имеющихся способов лечения.

Лечебная тактика в большинстве случаев зависит от фазы заболевания [5, 7, 8, 10]. Первая фаза – панкреатогенный шок и дисфункция органов, вторая – некроз паренхимы железы и последующее инфицирование и формирование парапанкреатических абсцессов и забрюшинной флегмоны. Считается, что основной путь инфицирования панкреонекроза – это поступление микроорганизмов из кишечника, чему чаще всего способствует длительная динамическая кишечная непроходимость при панкреонекрозе

[6, 11]. Поэтому одним из принципов лечения является предотвращение контаминации патогенной микрофлоры в некротизированную ткань поджелудочной железы.

Как средство профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза иммунотерапия, по данным некоторых авторов, по эффективности схожа с антибиотикотерапией. При ее проведении снижается количество гнойно-септических осложнений и летальность при панкреонекрозе [2–4, 9].

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность использования иммуномодулятора «Деринат» у пациентов с асептическим панкреонекрозом при ректальном и внутримышечном введении.

2. Сравнить эффективность ректального и внутримышечного путей введения иммуномодулятора «Деринат».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе анализируются результаты лечения 120 больных асептическим панкреонекрозом, находившихся на лечении в хирургическом отделении БУЗ «Первая республиканская клиническая больница» г. Ижевска Удмуртской Республики с 2010 по 2014 г.

Основную группу составили 60 пациентов с диагнозом асептического панкреонекроза. Данная группа разделена на две подгруппы. Подгруппу I (30 человек) составили пациенты, получающие стандартную консер-

вативную терапию. Также пациентам этой подгруппы вводился иммуномодулятор «Деринат» при помощи микроклизм. Перед проведением микроклизмы ставили очистительную клизму с использованием 1,5 л кипяченой воды комнатной температуры. 20 мл 0,25%-ного раствора «Деринат» разводили в 50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Введение проводили 1 раз в день в течение 3 дней. В подгруппу II входили 30 пациентов с диагнозом асептического панкреонекроза. Пациенты этой группы получали стандартную терапию. В этой подгруппе 5 мл 1,5%-ного раствора «Деринат» вводили в ягодичную мышцу один раз в сутки 3 дня. Группа сравнения состояла из 30 пациентов, получавших стандартную консервативную терапию без использования иммуномодулятора «Деринат».

Все группы стандартизированы по полу, возрасту и тяжести состояния (для оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита использовали систему J. H. C. Ranson). Острый панкреатит при поступлении в приемное отделение Первой республиканской клинической больницы г. Ижевска определяли общепринятыми методами (жалобы, анамнез, физикальное исследование, наличие лейкоцитоза, ферментемии ( $\alpha$ -амилаза крови, мочи)), проводились инструментальные исследования (УЗИ, ФГС, обзорная рентгенография брюшной полости). Для исключения инфицирования очагов некроза поджелудочной железы и системной воспалительной реакции оценивали уровень прокальцитонина иммунохроматографическим полуколичественным измерением, также определяли уровень С-реактивного белка. В качестве критериев эффективности применения иммуномодулятора «Деринат» и сравнения внутримышечного и ректального путей его введения использовали данные иммунограмм, показатели теста лактулоза/маннитол. Кроме того, сравнили количество и структуру возникших осложнений, оперативных вмешательств, летальность в обеих подгруппах. Для исследования им-

мунного статуса пациентов с асептическим панкреонекрозом в обеих группах определяли процентное отношение Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов методом проточной цитофлюориметрии. Также определяли фагоцитарную активность нейтрофилов. Для оценки состояния барьерной функции слизистой оболочки кишечника был использован тест лактулоза/маннитол. Оценку состояния барьерной функции слизистой оболочки кишечника при помощи теста лактулоза/маннитол проводили на 1-е, 4-е, 8-е, 12-е сутки от начала заболевания.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей иммунограмм обеих групп на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания представлена в табл. 1

Изначально, на первые сутки после поступления в стационар, обе исследуемые группы достоверно не отличались друг от друга по показателям иммунограммы, наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19). На третьи сутки изменения иммунограммы в обеих группах были незначительные и не имели статистически значимых отличий.

Но на 7-е сутки в I подгруппе основной группы уже наблюдались значительные положительные изменения в показателях иммунограммы. Отмечалось увеличение количества Т-лимфоцитов ( $47,7 \pm 0,7\%$ ), причем имелись статистически значимые различия между группой сравнения по данному показателю. Процентное отношение Т-лимфоцитов в I подгруппе основной группы достоверно выше, чем во II подгруппе основной группы ( $p \leq 0,05$ ). Наблюдалась положительная динамика по показателям Т-хелперов в обеих подгруппах основной группы. Процентное отношение Т-хелперов достоверно выше, чем в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Показатели Т-супрессоров на 7-е сутки в I и во

II подгруппах оставались без статистически значимых изменений по отношению к группе сравнения. Увеличивалось процентное соотношение В-лимфоцитов, но статистически значимых отличий от группы сравнения по данному показателю на 7-е сутки не наблюдалось. В I подгруппе основной группы увеличилось количество фагоцитирующих

лимфоцитов, их процентное отношение достоверно выше, чем в группе сравнения и во II подгруппе основной группы ( $p \leq 0,05$ ). Исходя из этого можно говорить о позитивном влиянии энтеральной иммунокоррекции на иммунитет пациентов в основной группе, причем данные изменения более выражены в I подгруппе основной группы.

Таблица 1

## Динамика показателей иммунограмм в исследуемых группах

Показатель (норма)	Группа	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
CD3, % (50–80)	II	33,2 ± 0,5	37,6 ± 3,7	44,9 ± 1,2	60,3 ± 1,9 <sup>1</sup>
	I	32,1 ± 1,8	38,5 ± 1,2	47,7 ± 0,7 <sup>1,2</sup>	59,1 ± 2,0 <sup>1</sup>
	сравнения	31,5 ± 1,4	34,6 ± 3,7	41,9 ± 1,6	53,8 ± 1,7
CD4, % (33–50)	II	23,2 ± 3,1	23,4 ± 0,5	28,9 ± 1,4 <sup>1</sup>	38,3 ± 2,3
	I	23,8 ± 1,6	24,6 ± 1,3	29,3 ± 2,9 <sup>1</sup>	41,9 ± 0,5
	сравнения	24,3 ± 1,5	23,2 ± 1,5	23,5 ± 1,3	37,2 ± 2,5
CD8, % (16–39)	II	4,3 ± 0,3	6,4 ± 1,5	10,7 ± 0,4	17,6 ± 1,3
	I	3,9 ± 0,3	5,1 ± 0,07	10,1 ± 0,05	18,2 ± 0,4
	сравнения	4,3 ± 0,3	6,4 ± 1,7	10,4 ± 0,54	17,4 ± 1,7
CD19, % (20–25)	II	3,6 ± 0,8	6,2 ± 1,5	10,1 ± 0,13	18,8 ± 0,03 <sup>1</sup>
	I	3,4 ± 0,6	5,6 ± 0,07	11,4 ± 0,07	19,6 ± 0,03 <sup>1</sup>
	сравнения	3,6 ± 0,8	5,8 ± 0,5	10,5 ± 0,03	15,3 ± 0,05
Фагоцитирующие лимфоциты, % (60–80)	II	42,2 ± 0,3	47,4 ± 0,1	50,3 ± 0,16	53,9 ± 1,6
	I	42,6 ± 0,6	45,2 ± 0,4	55,3 ± 0,8 <sup>1,2</sup>	59,4 ± 1,7 <sup>1,2</sup>
	сравнения	42,4 ± 0,3	45,4 ± 0,7	49,2 ± 0,6	53,3 ± 1,6

Примечание: здесь и в табл. 2: <sup>1</sup> $p \leq 0,05$  – достоверное различие показателя с группой сравнения; <sup>2</sup> $p \leq 0,05$  – достоверное различие показателя I и II подгрупп основной группы.

На 14-е сутки от начала заболевания в основной группе сохранялась положительная динамика показателей иммунограммы. Процентное соотношение Т-лимфоцитов в I и II подгруппах основной группы статистически значимо выше показателей группы сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Увеличилось процентное отношение В-лимфоцитов до  $19,6 \pm 0,03\%$  в I подгруппе и  $18,8 \pm 0,03\%$  во II, что достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше значения в группе сравнения. Количество фагоцитирующих лимфоцитов в I подгруппе достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ), чем во второй и группе сравнения. В целом на 14-е сутки все показатели основной группы находились в пределах нормальных значений, что значительно уменьшало риск инфицирования очагов некроза и развития гнойно-

септических осложнений. Положительная динамика в I подгруппе основной группы была более выражена, чем во II.

Данные теста лактулоза/маннитол представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что уже на первые сутки от начала заболевания показатель теста в обеих группах больше нормы, что указывает на ослабление барьерных свойств слизистой оболочки кишечника. На 4-е сутки показатель в обеих подгруппах достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). На 8-е сутки значения теста в I подгруппе достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем в группе сравнения и подгруппе II основной группы. На 12-е сутки показатель теста умеренно снижается во всех подгруппах, что вероятно обусловлено

проводимым лечением, но его значение в I подгруппе достоверно ниже, чем во II подгруппе и группе сравнения. Исходя из полученных данных можно сделать вывод,

что введение иммуномодулятора «Деринат» оказывает действие на барьерные свойства слизистой оболочки кишечника при ректальном введении.

Таблица 2

**Показатели теста лактулоза/маннитол ( $M \pm s$ ) в исследуемых группах**

Группа	Норма	1-е сутки	4-е сутки	8-е сутки	12-е сутки
Подгруппа I	< 0,03	0,0352 ± 0,0015	0,0356 <sup>1</sup> ± 0,0012	0,0404 ± 0,0015 <sup>12</sup>	0,0338 ± 0,0013 <sup>12</sup>
Подгруппа II	< 0,03	0,0348 ± 0,002	0,0361 <sup>1</sup> ± 0,0021	0,0432 ± 0,0014	0,0385 ± 0,001
Сравнения	< 0,03	0,0357 ± 0,0012	0,0398 ± 0,0012	0,0435 ± 0,0018	0,0396 ± 0,0014

Оценка результатов лечения пациентов с септическим панкреонекрозом в исследуемых группах. Для оценки эффективности различных путей введения иммуномодулятора

«Деринат» мы сравнили между собой количество возникших гнойно-септических осложнений в I и II подгруппах основной группы. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Распределение больных септическим панкреонекрозом по наличию осложнений в исследуемых группах**

Осложнение	Группа сравнения, %	Основная группа	
		Подгруппа I, %	Подгруппа II, %
Септическая флегмона забрюшинной (парапанкреатической, параколической, тазовой) клетчатки	13,3 ± 2,3	10,0 ± 1,9	13,3 ± 2,3
Панкреатогенный абсцесс	14,0 ± 2,4	10,0 ± 1,9	10,0 ± 1,9
Гнойный перитонит	10,0 ± 2,4	3,3 ± 1,2	6,7 ± 0,5
Парапанкреатический инфильтрат	16,7 ± 2,8	16,7 ± 3,8	13,3 ± 2,3
Ферментативный (абактериальный) асцит-перитонит	10,0 ± 2,4	13,3 ± 2,6	16,7 ± 3,8
Общее количество осложнений	64,0 ± 17,4	53,3 ± 5,6	62,7 ± 6,7

В I и II подгруппах основной группы осложнения были выявлены у 53,3 ± 5,6 и 62,7 ± 6,7 % пациентов соответственно, в группе сравнения – у 64,0 ± 17,4 пациентов. В I подгруппе основное количество осложнений приходилось на парапанкреатический инфильтрат (16,7 ± 3,8 %); во II подгруппе и группе сравнения – на ферментативный (абактериальный) асцит-перитонит (16,7 ± 3,8 %). Максимальное количество гнойных перитонитов было выявлено в группе сравнения (10,0 ± 2,4 %), в I подгруппе меньше, чем во II подгруппе ос-

ложений основной группы (3,3 ± 1,2 и 6,7 ± 0,5 % соответственно). Септической флегмоной забрюшинной (парапанкреатической, параколической, тазовой) клетчатки осложнилось течение асептического панкреонекроза во II подгруппе и группе сравнения у 10,0 ± 1,9 % пациентов, а во II подгруппе – у 13,3 ± 2,3 %.

Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости – с последующими плановыми санациями было проведено у 13,3 ± 2,4 % пациентов в I подгруппе

основной группы, у  $16,6 \pm 3,6$  % пациентов во II подгруппе основной группы и у  $23,3 \pm 7,1$  % пациентов основной группы. Большую часть оперативных вмешательств в основной группе составили мини-инвазивные вмешательства: лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости; в I подгруппе они были выполнены  $16,7 \pm 6,4$  % пациентов, во II подгруппе –  $20,0 \pm 6,8$  %. Дренирование абсцессов под УЗ-контролем в I и II подгруппах проведено  $20,0 \pm 3,5$  и  $13,3 \pm 1,2$  % пациентов соответственно. В группе сравнения лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости выполнялись в  $23,3 \pm 3,4$  % случаев, а дренирование абсцессов под УЗ-контролем – в  $13,3 \pm 1,3$  %. Общее количество оперативных вмешательств в I, II подгруппах и группе сравнения составило  $50,0 \pm 8,9$ ;  $49,9 \pm 5,4$  и  $59,9 \pm 5,7$  % соответственно. Летальность в I и II подгруппах составила  $13,3 \pm 3,5$  и  $16,7 \pm 4,2$  %. В группе сравнения –  $20,0 \pm 3,4$  %.

### Выводы

Применение иммуномодулятора «Деринат» у пациентов с асептическим панкреонекрозом оказывает положительное влияние на состояние иммунитета, что выражается в достоверном увеличении процентного отношения Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов, фагоцитирующих лимфоцитов у пациентов основной группы по отношению к группе сравнения. Показатели теста лактулоза/маннитол при ректальном введении препарата достоверно ниже на 8-е и 12-е сутки по сравнению с показателями у пациентов с внутримышечным введением препарата и группой сравнения. Внутримышечное и ректальное применение иммуно-

модулятора «Деринат» уменьшает количество осложнений:  $53,3 \pm 5,6$  % у пациентов с ректальным введением и у  $62,7 \pm 6,7$  % пациентов с внутримышечным введением относительно группы сравнения ( $64,0 \pm 17,4$  %). Уменьшается количество оперативных вмешательств:  $50,0 \pm 8,9$  % у пациентов с ректальным введением препарата и  $49,9 \pm 5,4$  % у пациентов с внутримышечным введением, в группе сравнения –  $59,9 \pm 5,7$  %. Уменьшается летальность:  $13,3 \pm 3,5$  и  $16,7 \pm 4,2$  % у пациентов с ректальным и внутримышечным введением соответственно относительно группы сравнения ( $20,0 \pm 3,4$  %).

Анализ полученных в результате исследования данных указывает на большую эффективность ректального введения иммуномодулятора.

### Библиографический список

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практическое руководство; под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. М.: Литтера 2006; 168.
2. Брискин Б. С. Иммунные и ферментные нарушения у больных острым панкреатитом. Хирургия 2001; 4: 106–108.
3. Лубянский В. Г., Черненко В. Ф., Алиев А. Р. Панкреонекроз, оценка состояния токсемии и выбор хирургической тактики. Проблемы клинической медицины 2010; 1: 47–53.
4. Никитенко Н. И., Захаров В. В., Бородин А. В. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции. Хирургия 2001; 2: 63–66.
5. Покровский К. А. Оптимизация диагностической и хирургической тактики при лечении больных панкреонекрозом в мно-

- гопрофильном стационаре: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. М. 2011; 222.
6. *Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. П.* Острый деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы. Материалы IX Всероссийского съезда хирургов. Волгоград 2000; 19–21.
  7. *Толстой А. Д.* Парапанкреатит: этиология, патогенез, диагностика, лечение. СПб. 2003; 159.
  8. *Feltis B. A., Wells C. L.* Does microbial translocation play a role in critical illness? Current opinion in critical care 2000; 6: 117–122.
  9. *Casas J. D., Diaz R., Valderas G.* Prognostic value of CT in the early assessment of patients with acute pancreatitis. J. R. Am. J. Roentgenol. 2004; 182 (3): 569–574.
  10. *Cicalese L., Sabai A., Sileri P.* Acute pancreatitis and bacterial translocation. Dig. Dis. Sci. 2001; 46: 1127–1132.
  11. *Derveniz C., Smailis D., Hatzitheoklitos E.* Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis. Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery 2003; 10: 415–418.

Материал поступил в редакцию 10.03.2015