

## ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАНКРЕОНЕКРОЗА НА БАРЬЕРНЫЕ СВОЙСТВА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ КИШЕЧНИКА

Варганов М. В., Третьяков Е. В., Стяжкина С. Н., Назаров С. Б.

*ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия (426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281), www.igma.ru*

На сегодняшний день бактериальная транслокация из просвета кишки считается основным механизмом возникновения гнойно-септических осложнений острого панкреатита. Мы считаем, что для улучшения барьерных свойств слизистой оболочки кишечника необходимо энтеральное введение иммуномодулятора. Нами проведен анализ результатов включения в комплексную терапию панкреонекроза энтерального введения иммуномодулятора «Деринат». Были сформированы контрольная группа и группа сравнения. В обеих группах пациенты с панкреонекрозом получали стандартное лечение. В контрольной группе пациентам производили энтеральное введение иммуномодулятора в течение трех дней. Результаты оценивали по данным теста маннитол/лактоза и иммунограммам. На основании полученных данных было показано снижение проницаемости слизистой оболочки кишечника, улучшение иммунологических показателей, снижения количества инфицирования очагов некроза.

Ключевые слова: панкреонекроз, иммуномодулятор, бактериальная транслокация, барьерные свойства слизистой оболочки кишечника.

## IMPACT IMMUNOMODULATORS IN COMBINED THERAPY OF PANCREATIC NECROSIS ON THE BARRIER PROPERTIES OF THE INTESTINAL MUCOSA

Varganov M. V., Tretyakov E. V., Styzhkina S. N., Nazarov S. B.

*Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russia (426034, Izhevsk, street Communarov, 281), www.igma.ru*

To date, bacterial translocation from the intestinal lumen is the main mechanism of septic complications of acute pancreatitis. We believe that to improve the barrier properties of the intestinal mucosa to enteral immunomodulator. We have done the analysis of the of the influence of the immunomodulator "Derinat" for treatment of destructive pancreatitis. We have included the drug in combination therapy. We formed the control group and the comparison group. In both groups of patients with necrotizing pancreatitis received standard treatment. In the control group we made enteral immunomodulator for three days. We evaluated the results according to the test mannitol / lactulose and immunological. The research we have learned: reduce permeability of the intestinal mucosa, improved immunological parameters, reduced the number of infective foci of necrosis.

Key words: destructive pancreatitis, immunomodulator, permeability of the intestinal mucosa, bacterial translocation.

### Введение

Инфицированный панкреонекроз – наиболее частое и клинически значимое септическое осложнение панкреатита, так как возникает относительно рано в течение заболевания, летальность при котором достигает 40 % [2]. В связи с этим необходим активный поиск методов по предотвращению возникновения этого тяжелого осложнения. За последние 15 лет понятия об этой проблеме сложились в определенную картину, ключевое значение в которой придается микробной транслокации.

Бактериальная транслокация из просвета кишечника, вследствие нарушения барьерной функции кишечной стенки, считается основным механизмом возникновения гнойно-септических осложнений острого панкреатита [3]. Избыточное поступление компонентов

бактерий в систему воротной вены может способствовать развитию полиорганной недостаточности [5].

В печати имеются работы об успешном применении раннего энтерального питания в комплексной терапии для уменьшения количества гнойно-септических осложнений [1]. В настоящее время в клиническую практику внедряется новый препарат «Деринат», выпускаемый компанией «ФП Техномедсервис», свойства которого при лечении острого панкреатита недостаточно изучены. Также не разработаны способы введения и дозировки препарата при данной патологии.

### **Цель исследования**

Оценить влияние энтерального введения препарата «Деринат» в комплексной терапии панкреонекроза на:

1. Состояние барьерной функции слизистой оболочки кишечника.
2. Иммунный статус пациентов с панкреонекрозом и частоту развития инфицирования очагов некроза.

### **Материалы и методы**

За 2011–2012 гг. в хирургическом отделении 1 РКБ г. Ижевска находилось на лечении с панкреонекрозом 39 пациентов.

Асептический панкреонекроз наблюдался у 13 больных (33,3 %), инфицированный – у 26 (66,6 %). Диагноз острого панкреатита нами устанавливался на основе соответствующей клинической картины, положительных специфических лабораторных тестов ( $\alpha$ -амилаза крови, липаза, диастаза мочи, тест «Actim Pancreatitis») и инструментальных методов диагностики (УЗИ и компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства, диагностическая лапароскопия). Для определения инфицирования очагов некрозов поджелудочной железы и системной воспалительной реакции мы оценивали уровень прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ). Степень тяжести панкреатита определяли с помощью выше перечисленных лабораторных и инструментальных методов исследования, использовали систему Ranson.

Ранняя энтеральная нутритивная поддержка, комбинированная с иммуномодулятором «Деринат», проводилась с первых часов поступления в стационар 21 пациенту (основная группа). Препарат вводили в назоеюнальный зонд, установленный с помощью эзофагогастродуоденоскопа. «Деринат» 0.25 %-10мл разводился физиологическим раствором натрия хлорида до 50 мл. Одномоментно вводился весь объем разведенного препарата в зонд 1 раз в день в течение трех дней.

У 18 человек (группа сравнения) проводилась только ранняя энтеральная нутритивная поддержка.

Больные в обеих группах сопоставимы по полу и возрасту. У всех пациентов верифицирован диагноз панкреонекроз. В проведенном нами исследовании 79.7 % (31 человек) составили мужчины и 20.3 % женщины (8 человек).

Для оценки состояния барьерной функции слизистой оболочки кишечника нами был использован тест «маннитол/лактоулоза». Данный тест проводится следующим образом: в назоеюнальный зонд вводят 5,0 г маннитола и 5,0 г лактулозы, растворенные в 100 мл дистиллированной воды. В течение 6 часов после провокации собирается моча. Анализ проводится методом ионной хроматографии импульсным амперметрическим детектором. Маннитол с помощью пассивного транспорта проходит через кишечный эпителий. Степень абсорбции в среднем составляет 14 %. Лактулоза, будучи более крупной молекулой, напротив, практически не всасывается в кишечнике. Степень ее абсорбции меньше 1 %. Поэтому в норме в моче отношение "маннитол/лактоулоза" составляет менее 0.03 [4].

Для оценки иммунологического статуса использовали и иммунограммы.

Забор материала для лабораторных тестов производили трехкратно: на 1<sup>е</sup>, 5<sup>е</sup>, 10<sup>е</sup> сутки от поступления в стационар.

Для определения инфицирования очагов некрозов поджелудочной железы и системной воспалительной реакции оценивали уровень прокальцитонина иммунохроматографическим полуколичественным измерением (прокальцитонин экспресс – тест BRAHMS PCT-Q, Германия), также определяли уровень СРБ.

### Результаты

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что при деструктивном панкреонекрозе у пациентов обеих групп наблюдается постепенное увеличение отношения "маннитол/лактоулоза" в моче, указывающее на увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника.

Таблица 1

Динамика показателей теста маннитол/лактоулоза (M±s) в основной и контрольной группах

	1 сутки	7 сутки	14 сутки
Основная группа	0,0351±0,001	0,0455±0,0012 (p<0,05)	0,0921±0,0012 (p<0,01)
Группа сравнения	0,0357±0,0015	0,0467±0,0017 (p<0,05)	0,0948±0,0019 (p<0,01)

На первые сутки от начала заболевания обе исследуемые группы не отличались по показателям теста "маннитол/лактоулоза" и были выше нормы. В последующем наблюдалось

значительное увеличение показателей теста. Различия между группами на 7<sup>е</sup> и 14<sup>е</sup> сутки статистически значимые ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно). На 7<sup>е</sup> сутки показатели теста в группе сравнения выше, чем в основной группе на 2,6 %, а на 14 сутки на 2,8 %.

Для оценки иммунитета больных мы исследовали иммунограммы в динамике, в которых определяли содержание субпопуляций иммунокомпетентных клеток. Иммунограммы оценивали у больных в группе сравнения и в основной группе на 1<sup>е</sup>, 7<sup>е</sup>, 14<sup>е</sup> сутки от поступления в стационар. Результаты исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2

Динамика иммунологических показателей у больных панкреонекрозом ( $M \pm s$ )

Показатель, норма	Группы	1 сутки	7 сутки	14сутки
CD3, % 60-80	Основная	55,9±0,9	40,1±1,3	33,3±2,3
	Сравнения	56,6±1,2	38,5±1,2 ( $p < 0,01$ )	29,8±2,7 ( $p < 0,01$ )
CD4, % 33-50	Основная	28,2±0,7	27,4±0,9	24,1±1,4
	Сравнения	27,6±1,8	26,9±1,2	23,3±2,2
CD8, % 16-39	Основная	15,1±0,5	14,2±0,7	13,4±1,2
	Сравнения	15,6±1,6	13,2±1,4 ( $p < 0,05$ )	11,5±1,7
CD19, % 20-25	Основная	19,4±0,7	17,2±1,1	14,8±0,9
	Сравнения	18,9±1,4	16,6±1,5	13,5±0,7 ( $p < 0,01$ )

Изначально, на первые сутки после поступления в стационар, обе исследуемые группы достоверно не отличались друг от друга по показателям иммунограммы, наблюдалась умеренная иммунодепрессия. Далее наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8), В-лимфоцитов (CD19) в обеих группах. Различия между группами для Т-лимфоцитов (CD3) на 7<sup>е</sup> и 14<sup>е</sup> сутки статистически значимые ( $p < 0,01$ ). Снижение количества Т-лимфоцитов на протяжении 14 суток происходило медленнее в основной группе по сравнению с группой сравнения.

Различия между группами для В-лимфоцитов (CD19) статистически значимые только на 14<sup>е</sup> сутки ( $p < 0,01$ ), причем средний показатель количества Т-лимфоцитов выше в основной группе.

За время наблюдения пациентов в хирургическом отделении I БУЗ РКБ инфицирование очагов некроза было выявлено у 15 (57,7 %) пациентов из группы сравнения и у 11 (42,3 %) пациентов основной группы.

### **Заключение**

В результате включения энтерального введения иммуномодулятора «Деринат» в комплексную терапию пациентов с панкреонекрозом ухудшение функции слизистой оболочки кишечника происходит медленнее, чем в группе сравнения. На 7<sup>е</sup> сутки показатели теста «маннитол/лактuloза» в группе сравнения выше, чем в основной группе на 2,6 % и 2,8 % на 14<sup>е</sup> сутки. Улучшаются показатели иммунного статуса. Различия между группами для Т-лимфоцитов (CD3) на 7<sup>е</sup> и 14<sup>е</sup> сутки составили 1,6 % и 3,5 % соответственно. Для В-лимфоцитов (CD19) различия статистически значимые только на 14<sup>е</sup> сутки ( $p < 0,01$ ), причем средний показатель количества В-лимфоцитов выше в основной группе на 1,5 %. Снижается количество пациентов с инфицированием очагов некроза на 15,4 %.

### **Список литературы**

1. Дворецкий Л. Э. Ранняя энтеральная нутритивная поддержка при деструктивных панкреатитах: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Пермь, 2001. – С. 18.
2. Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З. Острый панкреатит. Пособие для врачей (под редакцией академика РАН и РАМН В. С. Савельева). – М., 2000. – С.59.
3. Dervenis C. Bacterial translocation and its prevention in acute pancreatitis/ C. Dervenis, D. Smailis, E. Hatzitheoklitos// Journal of Hepatobiliary Pancreatic Surgery. – 2003. – Vol. 10. – P. 415–418.
4. Generoso M. Cellobiose and lactulose coupled with mannitol and determined using ion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection, are reliable probes for investigation of intestinal permeability/ M. Generoso, M. De Rosa, R. De Rosa // J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2003. – № 783. – P. 349-357.
5. Usui M. Endotoxin and its binding protein in organ failure/ M. Usui, Y. Kawarada Nippon // Geka Gakkai Zasshi. – 1998. – Vol. 99. – P. 504-509.

### **Рецензенты:**

Проничев Вячеслав Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск.  
Ситников Вениамин Арсеньевич, д.м.н., профессор, доцент кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск.