

*На правах рукописи*

**ТРЕТЬЯКОВ ЕВГЕНИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ**

**ПРОФИЛАКТИКА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПАНКРЕОНЕКРОЗА**

14.01.17 - хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь 2015

Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор Н.С. Стрелков)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент кафедры  
факультетской хирургии ГБОУ ВПО  
«Ижевская государственная медицинская  
академия» Минздрава России

Варганов Михаил Владимирович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО  
«Нижегородская государственная медицинская  
академия» Минздрава России

Кукош Михаил Валентинович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВПО  
«Мордовский государственный университет им.  
Н.П. Огарёва»

Власов Алексей Петрович

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского"

Защита состоится «14» октября 2015 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.067.03 при ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26 и на сайте <http://www.pdma.ru/>, с авторефератом на сайтах <http://www.pdma.ru/>, <http://www.vak.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Малютина Наталья Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Гнойно-септические осложнения и особенно инфицированный панкреонекроз несут высокий риск неблагоприятного исхода при тяжелом остром панкреатите. В структуре острой хирургической патологии острый панкреатит занимает третье место. Число деструктивных форм заболевания составляет 20-40% среди больных острым панкреатитом (А.П. Власов, 2014; Т.Г. Дюжева, 2009; В.С. Савельев и соавт., 2011). Летальность при деструктивных формах острого панкреатита достигает 20-30% по Российской Федерации в зависимости от тяжести процесса (Н.Ш. Бурчуладзе и соавт., 2009; М.В. Лысенко и соавт., 2010, А.П. Власов, 2015). При инфицированном панкреонекрозе смертность достигает 85%, при фульминантном течении заболевания - 100% (Р.В. Вашетко и соавт, 2000; С.В. Паскарь, 2010; А.В. Шабунин и соавт, 2009).

Считается, что основной путь инфицирования панкреонекроза – это микробная транслокация из просвета кишечника, чему чаще всего способствует длительная динамическая кишечная непроходимость при панкреонекрозе. Поэтому одним из принципов лечения является предотвращение контаминации патогенной микрофлоры в некротизированную ткань поджелудочной железы (В.Н. Чернов, 2010). Важным вопросом в лечении больных панкреонекрозом считают определение необходимости проведения нутриционной поддержки, особенно в раннем периоде заболевания. Применяемое у пациентов длительное лечебное голодание для создания наибольшего покоя для поджелудочной железы имеет некоторые недостатки, т.к. на фоне гиперметаболического синдрома приводит к питательной и полиорганной недостаточности (М.Ф. Заривчацкий и соавт., 2009; В.А. Косинец, 2013; И.Н. Лейдерман, 2012; Е.Е. Ачкасов, 2013). Очевидно, что нутриционная поддержка нужна уже с первых суток заболевания. Многочисленные исследования свидетельствуют о тяжелом иммунологическом дисбалансе при воспалительных заболеваниях кишечника - усиление выработки провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИФ- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12), отсутствующих в условиях толерантности и снижение синтеза противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11), что в итоге приводит к агрессивному иммунному ответу на нормальную кишечную микрофлору (B.G.Ardizzone, 2005, M.M. Fortatall, 2005). В настоящее время считается доказанным, что простое поддержание нормального питания через кишечник будет способствовать стабилизации иммунитета всего организма в нормальном состоянии (L.Metall Napolitano,, 2000).

Всё вышеизложенное позволяет считать эту проблему одной из наиболее актуальных для хирургии и требует поиска новых и усовершенствования уже имеющихся способов профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза, что имеет важное медицинское, научное, социальное и практическое значение.

**Цель работы:** Улучшить результаты лечения асептического панкреонекроза включением в его состав иммуномодулятора «Деринат» и энтеральной нутритивной поддержки. Разработать лечебно – профилактический алгоритм для оптимизации лечебной тактики при асептическом панкреонекрозе.

#### **Задачи исследования**

1. Изучить изменения иммунного статуса при энтеральном питании и ректальном введении препарата «Деринат» у пациентов с асептическим панкреонекрозом.
2. Оценить результаты лечения асептического панкреонекроза при энтеральном питании с ректальным введением препарата «Деринат».
3. Сравнить эффективность лечения при ректальном и внутримышечном введении иммуномодулятора «Деринат».
4. Разработать лечебно-профилактический алгоритм энтерального питания с введением препарата «Деринат» в прямую кишку пациентам с диагнозом асептический панкреонекроз.

#### **Научная новизна**

1. Проанализирован иммунный статус пациентов с диагнозом асептический панкреонекроз, получавших энтеральное питание с ректальным введением «Деринат». Выявлены статистически значимые улучшения показателей иммунограмм: процентное соотношение CD3, CD4-клеток и фагоцитирующих лимфоцитов на 7-е и 14-е сутки от начала заболевания достоверно больше, чем в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Процентное соотношение CD8 и CD19-клеток на 14-е сутки от начала заболевания достоверно больше, чем в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ).
2. Разработан лечебно-профилактический алгоритм ведения больных асептическим панкреонекрозом, позволяющий определить показания для проведения иммунокоррекции.
3. Доказана большая эффективность ректального введения иммуномодулятора «Деринат» перед внутримышечным у пациентов с асептическим панкреонекрозом, выраженная в улучшении показателей иммунитета, теста маннитол/лактозула и морфометрических показателей слизистой оболочки начального отдела тощей кишки.

### **Практическая значимость работы**

Проведенная работа показала целесообразность применения энтерального питания с ректальным введением препарата «Деринат» в комплексном лечении панкреонекроза, что позволило повысить иммунологическую резистентность больных, снизить сроки лечения, уменьшить летальность.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Энтеральное питание с введением препарата «Деринат» через прямую кишку оказывает иммуномодулирующее действие при асептическом панкреонекрозе.
2. Использование ректального введения препарата «Деринат» при лечении асептического панкреонекроза оказывает более выраженный эффект, чем введение препарата внутримышечно, что подтверждается уменьшением проницаемости кишечной стенки, улучшением её барьерных свойств, выражающееся в уменьшении показателя теста лактулоза/маннитол, увеличении высоты и ширины кишечных ворсинок, улучшении состояния микроциркуляции. Также улучшаются показатели общего иммунитета.
3. Иммунокоррекция препаратом «Деринат», введенным через прямую кишку с энтеральным питанием позволяет улучшить результаты лечения асептического панкреонекроза, уменьшить количество инфицированных форм и уменьшить летальность.
4. Разработанный лечебно-профилактический алгоритм позволяет дифференцированно подходить к назначению иммунокоррекции.

### **Внедрение результатов работы в клиническую практику**

Разработанный лечебно-профилактический алгоритм был внедрен в практическую работу отделений реанимации и хирургии БУЗ УР "1 РКБ МЗ УР". Полученные результаты используются в учебном процессе на кафедрах факультетской и общей хирургии Ижевской государственной медицинской академии (издано учебное пособие «Энтеральное питание в клинической практике», авторы: Проничев В.В., Стяжкина С.Н., Варганов М.В., Третьяков Е.В. и др., г. Ижевск- 2012г.).

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертация выполнена по специальности 14.01.17 - хирургия, так как в ней рассматривается вопрос по совершенствованию методов профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза, диагностики острого деструктивного панкреатита и его лечения.

### **Связь диссертационной работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена на заседании Совета педиатрического факультета ИГМА 22.12.2011 г. (протокол № 3). Диссертационная работа выполнена в соответствии с

планом НИР ГБОУ ВПО «ИГМА» Минздрава России, номер государственной регистрации темы 01201365061. Её результаты вошли в отчеты по НИР ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России.

#### **Апробация работы**

Основные положения, выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, представлены на заседании кафедры факультетской хирургии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России (протокол №4 от 22.11.2011), заседании межкафедрального совета по хирургии ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России (протокол №5 от 16.12.2011), заседании Совета педиатрического факультета ГБОУ ВПО ИГМА Минздрава России (протокол №3 от 22.12.2011), Пленуме правления Ассоциации хирургов-гепатологов России и стран СНГ 19-20 апреля 2012 г., ежегодных обществах хирургов УР 2012-2013 гг.

**Публикации по материалам диссертации.** По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в местной и центральной печати, из них 3 статьи опубликованы в журналах, входящих в перечень научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации научных результатов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, издано одно учебно - методическое пособие.

**Личное участие автора в получении результатов.** Третьяков Е.В. непосредственно принимал участие в диагностике и лечении пациентов с асептическим панкреонекрозом. При помощи эзофагогастродуоденоскопа проводил питательный зонд за связку Трейца всем пациентам обеих подгрупп основной группы и выполнял биопсию слизистой начального отдела тощей кишки. Контролировал методику проведения энтерального питания и энтеральной иммунокоррекции. Участвовал в 30 оперативных вмешательствах в качестве ассистента. Провел 10 пункций под ультразвуковым контролем при оментобурсите. Ассистировал на 25 лапароскопиях с санацией и дренированием сальниковой сумки. Весь материал для диссертационной работы был набран, проанализирован, статистически обработан аспирантом лично.

#### **Объем и структура работы**

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы: 193 источника (135 отечественных и 58 зарубежных). Работа изложена на 121 странице машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицами, 7 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на кафедре факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Ижевской государственной медицинской академии» Минздрава России (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор В.В. Проничев) на базе 1 Республиканской клинической больницы г. Ижевска Удмуртской Республики.

В работе анализируются результаты лечения 120 больных асептическим панкреонекрозом, проходивших лечение в хирургическом отделении БУЗ «Первой Республиканской клинической больницы» г. Ижевска Удмуртской Республики с 2010 по 2014 год. Необходимое число наблюдений производилось по формуле Загса.

Основную группу составили 90 пациентов с диагнозом асептический панкреонекроз. Данная группа была разделена на три подгруппы. Подгруппа № I (30 человек) – в неё входили пациенты с асептическим панкреонекрозом, получающие энтеральное питание посредством зонда, установленного за связку Трейца. Подгруппу № II (30 человек) составили пациенты, которым проводилось энтеральное питание через назоюнальный зонд. Также пациентам этой подгруппы вводился иммуномодулятор «Деринат» при помощи микроклизм. Перед проведением микроклизмы проводили очистительную клизму с использованием 1,5 литров кипяченой воды комнатной температуры. «Деринат» 20 мл - 0,25% разводили в 50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Введение проводили 1 раз в день в течение 3-х дней.

В подгруппу № III входили 30 пациентов с диагнозом асептический панкреонекроз. Пациенты этой группы получали терапию, включающую энтеральное питание и иммуномодулятор «Деринат», 5 мл-1,5% раствора «Деринат» вводили в ягодичную мышцу в течение двух минут один раз в сутки 3 дня. Данная группа была сформирована для анализа эффективности препарата при различных путях его введения, т.е. сравнивали результаты, полученные в результате лечения во II и III подгруппах.

Группа сравнения состояла из 30 пациентов, получавших стандартное лечение без энтерального питания и иммуномодулятора «Деринат». В группе сравнения было 24 мужчины и 6 женщин. В I подгруппе основной группы 25 мужчин и 5 женщин. Во II подгруппе 23 мужчины и 7 женщин. В III подгруппе 25 мужчины и 5 женщин. Возраст больных колебался от 20 до 82 лет. Из анамнеза поступивших в клинику пациентов с панкреонекрозом мы сделали вывод, что на первом месте среди этиологических факторов панкреонекроза стояло употребление алкоголя (68%), на втором месте был билиарный панкреатит (26%), травматический панкреатит занимал третье место и составил 6%.

Диагноз острый панкреатит при поступлении в приемное отделение БУЗ УР "1 РКБ МЗ УР" определен на основании общепринятых методов: жалобы, анамнез, физикальное исследование, наличие лейкоцитоза, ферментемии ( $\alpha$ -амилаза крови, мочи); проводились инструментальные исследования (УЗИ, ФГС, обзорная рентгенография брюшной полости).

В течение 24-48 часов от начала острого панкреатита оценивали прогностическую тяжесть заболевания. Для оценки прогноза тяжести течения острого панкреатита использовали систему Ranson J.H.C.

Большинство больных панкреонекрозом имели среднюю (40% в группе сравнения и 37%, 39%, 44% в подгруппе I, II и III основной группы) и тяжелую (44% в группе сравнения и 46% в подгруппе I, II и III основной группы) степень тяжести по системе Ranson.

В динамике оценивали показатели общего анализа крови: число лейкоцитов, лейкоцитарную формулу, СОЭ (анализатор АВХ – Франция).

Также оценивали в динамике биохимические показатели крови: мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ,  $\alpha$ -амилаза, ЛДГ, С – реактивный белок, уровень глюкозы (анализатор Pentra – 400 АВХ – Франция). Электролиты крови:  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^+$ ,  $Cl^-$  определяли на анализаторе EasylytePlus фирмы Medica (США). Газы крови определяли с помощью EasyStat фирмы Medica (США) и StatProfileНОх фирмы Novabiomedicalcorporation (USA). Бактериологический анализатор – WalkAway 96 фирмы DadeBehring(США) и Bactec – 9050 (США).

Для оценки состояния барьерной функции слизистой оболочки кишечника нами был использован тест «лактоза/маннитол» на 1<sup>-е</sup>, 4<sup>-е</sup>, 8<sup>-е</sup>, 12<sup>-е</sup> сутки от начала заболевания (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 / Generoso M., De Rosa M, De Rosa R, De Magistris L, Secondulfo M, Fiandra R, Carratu R, Cartení M //J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2003. - vol.783, №2:349-357).

Установку зонда для энтерального питания осуществляли при помощи фиброгастроскопа Olympus 1T20 с широким инструментальным каналом диаметром 3.7 мм. Во время проведения ЭФГДС проводили биопсию со слизистой начального отдела тощей кишки при помощи биопсионных щипцов. Биопсию проводили 20 пациентам из II и III подгруппы основной группы на 1-е и 14-е сутки от поступления в стационар. Для статистических расчетов использовали t-критерий для малых выборок. Биопсийный материал фиксировался 10% раствором формалина сразу после его забора. Гистологические препараты подготавливались согласно методике приготовления парафиновых блоков.



Окрашивание производили гематоксилином-эозином. Изучение приготовленных микропрепаратов проводилось при обычной световой микроскопии (микроскоп Leica DM 2500) с использованием объективов с увеличением x5, x10, x20, x40, x63.

Для исследования иммунного статуса пациентов с асептическим панкреонекрозом в обеих группах определяли три класса иммуноглобулинов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, В-лимфоцитов. Также определяли фагоцитарную активность нейтрофилов.

Субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии на приборе BDFACS Canto II, при помощи моноклональных антител той же фирмы. Анализ результатов осуществляли с помощью программы BDFACSCantoSoftware для иммунного статуса, а фагоцитарную активность анализировали с помощью программы BDFACSDIVASoftware.

Для определения инфицирования асептического панкреонекроза и системной воспалительной реакции в основной группе оценивали уровень СРБ.

Пациенты обеих групп получали комплексное лечение, которое включало в себя обезболивание, коррекцию гемодинамики, подавление секреторной активности поджелудочной железы, коррекцию белково-энергетических нарушений.

Пациенты группы сравнения получали парентеральное питание. Пациенты основной группы получали энтеральное питание, в качестве препарата для энтерального питания использовали «Нутризон». Пациентам подгруппы II основной группы в прямую кишку вводился препарат «Деринат» при помощи микроклизм (регистрационный номер № Р N002916/02 от 18-08-2008), оказывающий модулирующее действие на клеточное, гуморальное звенья иммунной системы и неспецифическую резистентность организма и обладающий репаративными свойствами.

Несмотря на полноценную консервативную терапию у 30% пациентов группы сравнения и у 19% пациентов основной группы (подгруппа I - 22%, подгруппа II – 16%) потребовалось оперативное лечение. Все оперативные вмешательства были выполнены не ранее второй недели от начала заболевания.

В хирургическом лечении пациентов с инфицированным панкреонекрозом дополнительно использовали следующие малоинвазивные методики: дренирование гнойных очагов под УЗИ контролем, лапароскопические санации брюшной полости.

Статистическая обработка материала и корреляционный анализ проведен с использованием программы Microsoft Excel, BIOSTAT. Достоверность различий определяли по критериям Стьюдента, при вероятности рабочей гипотезы, равной 95,0-99,9%. Для

статистического изучения связи между явлениями вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

### **Результаты собственных исследований.**

При оценке гематологических показателей установлено, что количество гемоглобина на 1-е сутки достоверно снижалось в обеих исследуемых группах, что связано с интоксикацией и угнетением гемопоэза ( $p \geq 0,05$ ). Статистических различий между подгруппой I и группой сравнения на 7-е сутки не выявлено. На 14-е сутки количество лейкоцитов приближалось к норме ( $9,1 \pm 2,3 \times 10^9/\text{л}$ ) и отличалось от группы сравнения ( $p \leq 0,05$ ). По количеству эритроцитов значимых различий с группой сравнения на 7-е и 14-е сутки выявлено не было.

В подгруппе II основной группы динамика количества лейкоцитов была более выражена. К 7-м суткам количество лейкоцитов достоверно ниже ( $9,8 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ ), чем в группе сравнения ( $11,2 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ ), а к 14-м суткам ниже ( $8,2 \pm 1,43 \times 10^9/\text{л}$ ), чем в I подгруппе основной группы и группе сравнения и достигало своих нормальных значений.

Количество лимфоцитов на 7-е сутки у пациентов II подгруппы было достоверно больше ( $15,8 \pm 2,3\%$ ), чем в группе сравнения ( $10,4 \pm 3,6\%$ ) и не имело статистически значимого различия с группой I ( $11,4 \pm 3,6\%$ ). На 14-е сутки количество лимфоцитов у пациентов II подгруппы было достоверно больше ( $38 \pm 2,4\%$ ), чем в подгруппе I ( $32 \pm 3,5\%$ ).

Таким образом, иммунокоррекция, посредством ректального введения препарата «Деринат» характеризовалась снижением лейкоцитоза, вплоть до нормальных значений уровня лейкоцитов на 14-е сутки, повышением количества лимфоцитов, что может говорить о стабилизации реактивности организма.

Функциональную недостаточность печени, почек, степень эндотоксикоза оценивали по биохимическим показателям крови (содержание общего белка, общего билирубина, мочевины, фибриногена, глюкозы в обеих группах на 1-е, 7-е, 14-е сутки лечения). Биохимические показатели пациентов с асептическим панкреонекрозом обеих групп до начала лечения указывали на выраженную эндогенную интоксикацию.

Показатели белка плазмы крови у пациентов группы сравнения на 7-е ( $53,1 \pm 6,4 \text{ г/л}$ ) и 14-е сутки ( $54,6 \pm 8,2 \text{ г/л}$ ) свидетельствовали о низком уровне синтетических процессов в печени и преобладании катаболических процессов. В I подгруппе основной группы показатель концентрации белка и альбуминов плазмы крови уже к 7-м суткам достоверно ( $p \leq 0,05$ ) выше ( $62,3 \pm 6,7 \text{ г/л}$  и  $36,2 \pm 5,3 \text{ г/л}$  соответственно), чем в группе сравнения; к 14-м суткам концентрация белка и альбумина в частности продолжала увеличиваться ( $68,2 \pm 5,9 \text{ г/л}$

и  $38,4 \pm 4,3$  г/л соответственно). Статистически значимых различий между подгруппами основной группы по этому показателю выявлено не было.

Высокие показатели билирубина, мочевины у пациентов обеих групп до начала лечения отражали ухудшение выделительных функций печени и почек, что осложняло течение воспалительного процесса. В результате анализа этих показателей на 7-е и 14-е сутки были выявлены следующие достоверные различия: в группе сравнения концентрация билирубина достоверно выше ( $26,1 \pm 4,8$  мкмоль/л), чем во II подгруппе ( $18,3 \pm 3,6$  мкмоль/л) на 14-е сутки. Концентрация мочевины в плазме крови у пациентов группы сравнения на 14 сутки достоверно выше ( $6,8 \pm 0,23$  ммоль/л), чем в I подгруппе ( $4,1 \pm 0,13$  ммоль/л) и выше, чем во II подгруппе основной группы на 7-е и 14-е сутки.

Показатель С-реактивного белка отражает степень выраженности воспалительного и некротического процесса. Концентрация данного белка в плазме крови на первые сутки от начала заболевания в обеих группах была в пределах 40 мг/л и позволяла говорить об отсутствии инфицированности. Далее наблюдалась тенденция к увеличению концентрации СРБ в обеих исследуемых группах на 7-е и 14-е сутки. Но в группе сравнения концентрация СРБ достоверно выше ( $65 \pm 7,54$  мг/л), чем во II подгруппе ( $53 \pm 5,23$  мг/л) основной группы на 7-е сутки. На 14-е сутки показатель достоверно выше ( $79 \pm 0,7$  мг/л), чем в I и II подгруппе. Концентрация СРБ во II подгруппе на 14 сутки достоверно ниже ( $58 \pm 1,5$  мг/л), чем в I подгруппе основной группы ( $67 \pm 1,5$  мг/л).

Еще один маркер воспаления – фибриноген, по характеру изменений у пациентов обеих групп на 7-е и 14-е сутки от начала заболевания аналогичен СРБ. До начала лечения в обеих группах показатель был выше нормы, что указывало на наличие очагов некроза и воспаления, к 14-м суткам от начала заболевания концентрация фибриногена увеличивалась во всех группах, однако во II подгруппе группы сравнения данный показатель на 7-е и 14-е сутки достоверно ниже, чем в группе сравнения, а на 14-е сутки достоверно ниже, чем в I подгруппе. В I подгруппе основной группы концентрация фибриногена плазмы крови на 14-е сутки достоверно ниже, чем в группе сравнения.

Нарушения в иммунной системе являются ключевым моментом в патогенезе асептического панкреонекроза.

На 1-е сутки после поступления в стационар, обе исследуемые группы достоверно не отличались друг от друга по показателям иммунограммы, наблюдалось снижение количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов. На 3-е сутки изменения иммунограммы в обеих группах были незначительные и не имели статистически значимых отличий.

На 7-е сутки во II подгруппе отмечалось увеличение количества Т-лимфоцитов ( $47,7 \pm 0,7\%$ ), причем имелись статистически значимые различия с группой сравнения.

Наблюдалась положительная динамика по показателям Т-хелперов ( $29,3 \pm 2,9\%$ ), в группе сравнения-  $21,5 \pm 1,1\%$ , ( $p \leq 0,05$ ). Увеличивалось процентное соотношение В-лимфоцитов ( $11,4 \pm 0,07\%$ ), в группе сравнения-  $9,9 \pm 0,05\%$ , ( $p \geq 0,05$ ). Увеличилось количество фагоцитирующих лимфоцитов, их процентное отношение достоверно выше, чем в группе сравнения. Исходя из этого, можно говорить о позитивном влиянии иммунокоррекции на иммунитет пациентов в данной подгруппе.

Анализируя полученные данные с учетом балльной шкалы оценки тяжести по Ranson, мы пришли к выводу, что максимальный эффект от включения в комплексное хирургическое лечение введения иммуномодулятора в прямую кишку с энтеральным питанием достигается у пациентов со степенью тяжести 7-9 баллов по шкале Ranson.

Для оценки состояния барьерных свойств слизистой оболочки кишечника всем пациентам обеих групп на 1-е, 4-е, 8-е, 12-е сутки от начала заболевания проводили тест лактулоза/маннитол.

На первые сутки показатель теста не имел достоверных отличий в обеих подгруппах с группой сравнения. На 4-е сутки показатели теста в обеих группах увеличились, что указывало на ухудшение барьерных свойств слизистой, но показатель теста во II подгруппе был достоверно ниже, чем в группе сравнения. На 8-е сутки значения теста в обеих группах достигли своего максимума, но в обеих подгруппах основной группы показатель ниже, чем в группе сравнения с достоверностью  $p \leq 0,05$ .

На 12-е сутки показатель теста начинал уменьшаться в обеих группах, однако показатель во II подгруппе основной группы был достоверно ниже, чем в группе сравнения (рис.№1).

Таким образом, увеличение показателя, говорящее об ухудшении барьерных свойств слизистой оболочки кишки в обеих подгруппах, происходило в основном за счет пациентов со степенью тяжести 7-9 баллов по Ranson. У пациентов со степенью тяжести 3-6 баллов показатели были близки к норме. На 8-е сутки показатели теста лактулоза/маннитол в обеих подгруппах достигали своего максимума за весь период наблюдения. Показатели теста во II подгруппе были ниже показателей I подгруппы с достоверностью  $p \leq 0,05$ . Обнаружено, что показатели данного теста меньше во II подгруппе, чем в I подгруппе с достоверностью  $p \leq 0,05$  у пациентов с 7-9 баллами по Ranson. У пациентов со степенью тяжести 3-6 баллов статистически значимых отличий выявлено не было.

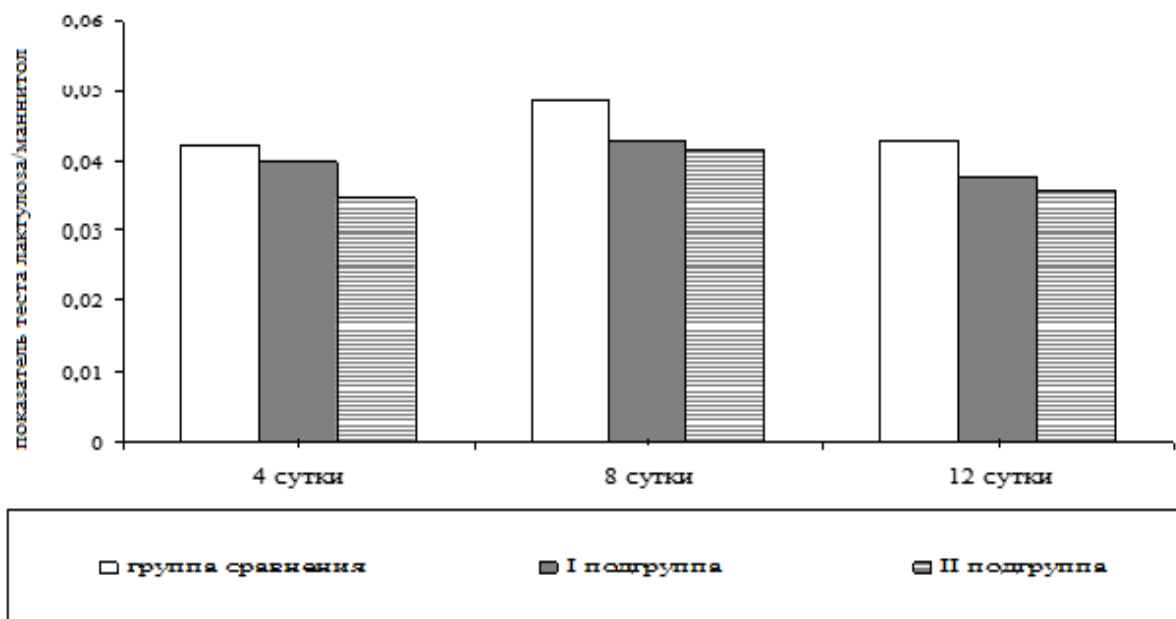


Рисунок №1. Динамика показателей теста лактулоза/маннитол в группе сравнения и основной группе.

На 12-е сутки наблюдалась тенденция снижения показателей теста лактулоза/маннитол в обеих подгруппах основной группы. Между подгруппами отсутствовали статистически значимые различия. Так же отсутствовали различия показателей теста между группами с учетом степени тяжести заболевания. Но в пределах одной подгруппы показатели теста у пациентов со степенью тяжести 3-6 баллов были меньше показателей теста по сравнению с пациентами со степенью тяжести 7-9 баллов с достоверностью  $p \leq 0,05$ . Проанализировав данные, мы сделали вывод, что максимальная эффективность включения в комплексное хирургическое лечение энтерального питания с ректальным введением препарата «Деринат» достигается у пациентов с тяжестью течения асептического панкреонекроза 7-9 баллов по шкале Ranson.

У пациентов в исследуемых группах были выявлены следующие осложнения (таблица №1).

Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями в группе сравнения было выполнено  $30,0 \pm 6,8\%$  пациентов. Миниинвазивные вмешательства были выполнены  $33,3 \pm 7,3\%$  пациентам в данной группе. Дренирование абсцессов под УЗИ контролем было проведено  $13,3 \pm 2,4\%$  пациентов. Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости было проведено  $20,0 \pm 6,8\%$  пациентов.

Таблица 1. Распределение больных панкреонекрозом по наличию осложнений.

Осложнение	Группа сравнения (%)	Основная группа	
		Подгруппа I (%)	Подгруппа II (%)
Септическая флегмона забрюшинной клетчатки (парапанкреатической, параколической, тазовой)	20,0±3,3	13,3±2,3	10,0±2,4
Панкреатогенный абсцесс	16,7±2,4	10,0±2,4	10,0±2,4
Гнойный перитонит	13,3±2,7	10,0±2,4	3,3±1,2
Парапанкреатический инфильтрат	13,3±2,7	16,7±2,8	16,7±3,8
Ферментативный (абактериальный) асцит-перитонит	10,0±2,4	10,0±2,4	13,3±2,6
Общее количество осложнений	73,3±12,3	60±17,4	53,3±5,14

В основной группе большую часть операций составили миниинвазивные вмешательства. Лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости в I подгруппе и во II подгруппе были выполнены 23,3±3,4% и 16,7±6,4% пациентов соответственно. Дренирование абсцессов под УЗИ контролем в I подгруппе проведено 13,3±1,3% пациентов, а во II подгруппе 20,0±3,5% пациентов. Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями была проведена 23,3±7,1% пациентов в I подгруппе основной группы и 13,3±2,4% пациентов во II подгруппе основной группы.

Летальность в группе сравнения составила 21,3±4,7%, в I подгруппе основной группы 20,0±3,4%, а во II подгруппе основной группы 15,3±3,5%.

На основании полученных в результате исследования данных нами был разработан лечебно – профилактический алгоритм (рис.№2), в основу которого была положена выявленная нами закономерность, что максимальный эффект включения в комплексное

хирургическое лечение ректального введения иммуномодулятора «Деринат», комбинированного с энтеральным питанием достигается у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания.

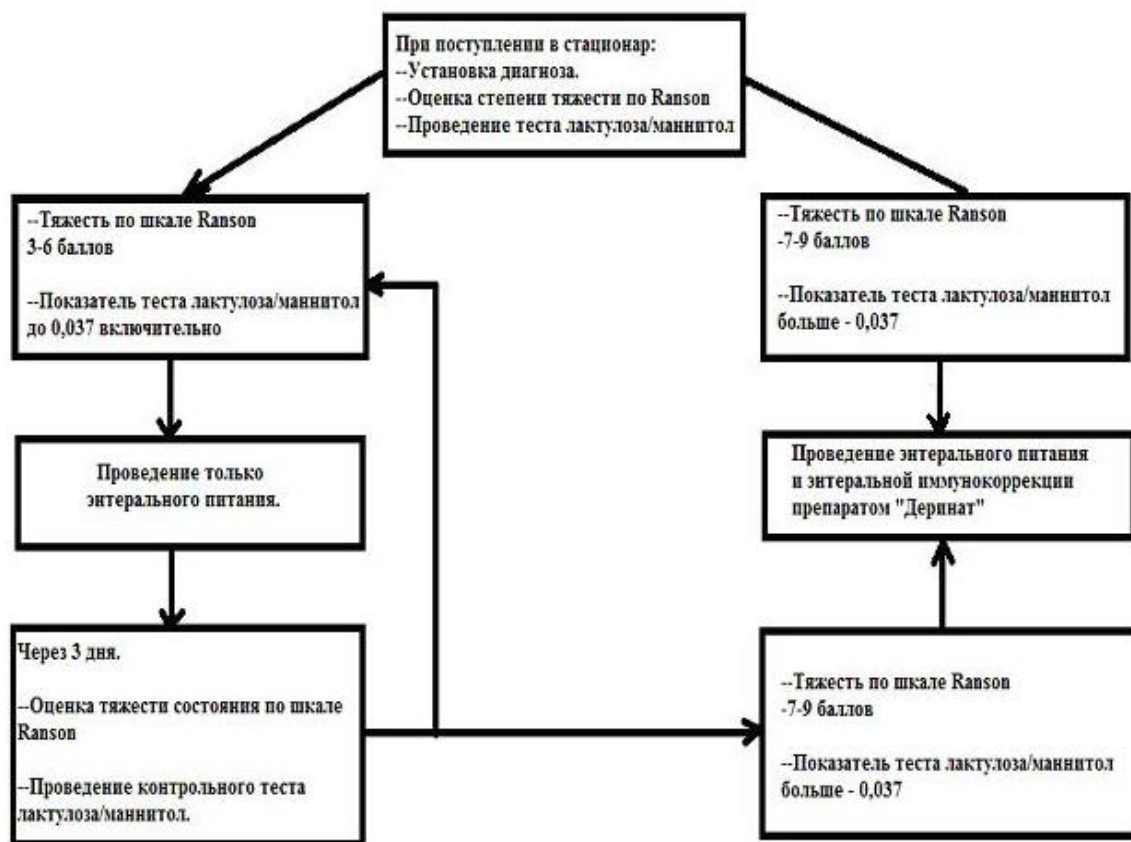


Рисунок №2. Лечебно-профилактический алгоритм

### Оценка эффективности ректального и внутримышечного путей введения иммуномодулятора «Деринат».

В нашем исследовании мы оценили эффективность иммуномодулятора «Деринат» при ректальном и внутримышечном путях его введения у пациентов с асептическим панкреонекрозом. Для этой цели сравнили результаты лечения пациентов подгруппы II и III основной группы. В качестве критериев эффективности использовали следующие показатели: основные биохимические показатели, показатели иммунограмм, результаты теста лактулоза /маннитол, морфологические критерии. Также сравнили количество и структуру возникших осложнений, оперативные вмешательства, летальность в обеих подгруппах.

Кровь для анализа забирали на 1-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания. В результате анализа полученных данных достоверных отличий во II и III подгруппах основной группы

выявлено не было, кроме показателя СРБ. Данный показатель во II подгруппе достоверно ниже, чем в III подгруппе на 7-е сутки от начала заболевания.

Так же оценивали в динамике показатели иммунограмм II и III подгрупп основной группы на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е сутки от начала заболевания. На 1-е и 3-е сутки показатели иммунограмм достоверных различий в обеих подгруппах не имели, имелась тенденция к снижению количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров, В-лимфоцитов. Но на 7-е сутки во II и III подгруппе основной группы наблюдались положительные изменения в показателях иммунограммы. Но увеличение количества Т-лимфоцитов во II подгруппе ( $47,7 \pm 0,7\%$ ) происходило быстрее, имелись статистически значимые различия между III подгруппой основной группы по данному показателю. Также имелись статистические различия по процентному соотношению фагоцитирующих лимфоцитов, показатель которых был больше во второй подгруппе ( $p \leq 0,05$ ). По другим показателям достоверных различий выявлено не было. На 14-е сутки было выявлено достоверное отличие только по показателю процентного отношения фагоцитирующих лимфоцитов. Данный показатель был достоверно выше во II подгруппе основной группы ( $p \leq 0,05$ ).

Показатели теста лактулоза/маннитол во II подгруппы достоверно ниже, чем показатели в III подгруппе, что может указывать на ослабление барьерной функции кишечника в III подгруппе основной группы.

### **Морфологические изменений слизистой оболочки начального отдела тонкой кишки у пациентов с асептическим панкреонекрозом при различных путях введения препарата «Деринат».**

При исследовании материала, полученного на первые сутки от начала заболевания при биопсии начального отдела тощей кишки наблюдали следующую морфологическую картину: слизистая оболочка и подслизистая основа сохраняли свою обычную гистологическую структуру, однако, отмечалось незначительное изменение ширины ворсинок за счет отека и разволокнения стромы, определялось расстройство кровообращения в виде спазма мелких артерий и артериол с сужением их просвета (артериол и прекапилляров до 8,0 мкм) и малокровием, утолщением стенки за счет плазматического пропитывания, а в сосудах венозного коллектора и микроциркуляторного русла, напротив, просвет был расширен, отмечалось полнокровие, в их просвете определялись сладжированные эритроциты, стаз. При изучении основных морфометрических показателей кишечной стенки в подгруппах II и III основной группы достоверных различий выявлено не было.

При изучении биопсийного материала, полученного на 14-е сутки от начала заболевания, отчетливо выявлялись по сравнению с первыми сутками признаки



дистрофических и атрофических процессов в слизистой тощей кишки, вследствие нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляции с тенденцией к ишемизации органа. У подавляющей части пациентов в обеих подгруппах наблюдалось укорочение и деформация кишечных ворсин, имело место десквамация покровного эпителия, преимущественно в области вершечек ворсин и экссудативно-инфильтративные изменения

На 14-е сутки от начала заболевания морфометрические показатели высоты и ширины ворсинок в подгруппе II и III основной группы имели статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ). В подгруппе III высота и ширина ворсинок была меньше, что говорило о более выраженных атрофических изменениях в слизистой оболочке тощей кишки. Сосудистые изменения характерные для ишемии, наблюдаемые на 14-е сутки от начала заболевания более выражены были в III подгруппе, чем во II подгруппе, что подтверждалось статистически достоверными различиями по следующим показателям: диаметр прекапилляров, диаметр посткапилляров, внутренний диаметр венул.

Острые эрозии верифицированы в  $49,6 \pm 3,9\%$  случаев в III подгруппе. Во II подгруппе дезэпителизация была выявлена в  $34,2 \pm 1,8\%$  случаев соответственно (таблица №2)

Таблица 2. Основные морфометрические показатели при исследовании гистологического материала, полученного на 14-е сутки заболевания.

Морфометрические показатели	Норма	Основная группа	
		II подгруппа	III подгруппа
Высота ворсинок, мкм.	$450 \pm 50,1$	$422,2 \pm 39,4$	$403,1 \pm 38,1$ $p \leq 0,05$
Ширина ворсинок, мкм.	$135 \pm 5,8$	$120,5 \pm 4,3$	$124,3 \pm 3,5$ $p \leq 0,05$
Внутренний диаметр артериол, мкм.	$15,5 \pm 1,6$	$13,6 \pm 1,2$	$12,9 \pm 1,4$
Диаметр прекапилляров, мкм.	$10,5 \pm 0,6$	$8,9 \pm 0,2$	$7,4 \pm 0,3$ $p \leq 0,05$
Диаметр посткапилляров, мкм.	$10,9 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,3$	$13,0 \pm 0,1$ $p \leq 0,05$
Внутренний диаметр венул, мкм.	$20,3 \pm 0,5$	$24,7 \pm 0,5$	$28,2 \pm 0,3$ $p \leq 0,05$
Острые эрозии, %	0	$34,2 \pm 1,8$	$49,6 \pm 3,9$

$p \leq 0,05$  достоверное различие показателей III подгруппы с показателями II подгрупп.

Часть пациентов обеих подгрупп были прооперированы. Большую часть оперативных вмешательств составили миниинвазивные вмешательства: лапароскопические санации и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости; во II подгруппе они были выполнены 16,7±6,4% пациентам, в III подгруппе - 20,0±6,8% пациентов. Дренирование абсцессов под УЗИ-контролем во II подгруппе и III подгруппе проведено 20,0±3,5% и 13,3±1,2% пациентам соответственно. Оперативное вмешательство в объеме: лапаротомия, некрсеквестрэктомия, дренирование сальниковой сумки забрюшинной клетчатки, брюшной полости, с последующими плановыми санациями было проведено 13,3±2,4% пациентов во II подгруппе основной группы и 16,6±3,6% пациентов в III подгруппе основной группы. Общее количество оперативных вмешательств во II и III подгруппе составило 50,0±8,9% и 49,9±5,4% соответственно. Летальность во II и III подгруппах составила 15,3±3,5% и 16,7±4,2%.

### **ВЫВОДЫ**

1. Применение энтерального питания с ректальным введением иммуномодулятора «Деринат» приводит к достоверному увеличению ( $p \leq 0,05$ ) количества Т – лимфоцитов (CD 3), увеличению Т-хелперов (CD 4), фагоцитарной активности нейтрофилов и В-лимфоцитов по отношению к группе сравнения.
2. Применение энтерального питания с введением иммуномодулятора «Деринат» в виде микроклизм приводит к уменьшению проницаемости кишечной стенки, улучшению барьерной функции начального отдела тощей кишки, что подтверждается гистологически, выражается в менее выраженном уменьшении высоты и ширины кишечных ворсинок по отношению к группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Показатели теста лактулоза/маннитол достоверно ниже ( $p \leq 0,05$ ), чем в группе сравнения.
3. Применение энтерального питания с введением препарата «Деринат» в прямую кишку приводит к уменьшению количества инфицированных форм панкреонекроза на 14%, уменьшению летальности на 6 %.
4. Разработанный нами лечебно-профилактический алгоритм позволяет дифференцированно подходить к назначению энтерального питания с иммунокоррекцией препаратом «Деринат» в виде микроклизм в зависимости от степени тяжести заболевания по шкале Ranson и показателя теста лактулоза/маннитол.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для улучшения состояния общего иммунитета при асептическом панкреонекрозе необходимо с первых суток от начала заболевания включать в комплексное лечение

энтеральное питание при помощи назоеюнального зонда, установленного за связку Трейца с иммунокоррекцией препаратом «Деринат» в микроклизмах.

2. При поступлении пациента в стационар и установления диагноза асептический панкреонекроз необходимо оценить состояние барьерной функции слизистой оболочки кишечника и степень тяжести состояния по шкале Ranson, т.к. максимальный эффект при ректальном введении препарата «Деринат» достигается при степени тяжести по шкале Ranson 7-9 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол больше 0,037.
3. При степени тяжести по шкале Ranson 3-6 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол до 0,037 проводить энтеральное питание посредством назоеюнального зонда. При степени тяжести 7-9 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол больше 0,037 проводить энтеральное питание с введением иммуномодулятора «Деринат» в кишечник при помощи микроклизм, предварительно сделав очистительную клизму с использованием 1,5 литров кипяченой воды комнатной температуры. «Деринат» 20 мл - 0,25% разводится в 50 мл кипяченой воды комнатной температуры. Введение проводить 1 раз в день в течении 3-х дней.
4. Через три дня повторить тест маннитол/лактюлоза и оценить тяжесть заболевания по шкале Ranson. При отсутствии динамики повторить введение препарата по методике, описанной выше. При степени тяжести по шкале Ranson 3-6 баллов и показателе теста лактулоза/маннитол до 0,037 провести энтеральное питание посредством назоеюнального зонда. Питание прекратить после нормализации лабораторных и клинических показателей и успешных пробных кормлений через рот.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **I. Публикации в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Третьяков, Е.В. Сравнительная характеристика различных путей введения иммуномодулятора для профилактики гнойно-септических осложнений панкреонекроза/ Е.В. Третьяков // Пермский медицинский журнал – Пермь, 2015 - том 32:3 – С.70-76.
2. Третьяков, Е.В. Морфологические изменения слизистой оболочки тонкого кишечника под влиянием энтеральной иммунокоррекции и энтерального питания у пациентов с асептическим панкреонекрозом / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, С.Н. Стяжкина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1 – режим доступа: <http://www.science-education.ru/121-18294>

3. Третьяков, Е.В. Клинические результаты применения иммуномодулятора в комплексном лечении пациентов с асептическим панкреонекрозом / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, С.Н. Стяжкина, М.Н. Климентов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3 – режим доступа: <http://www.science-education.ru/123-20067>

## **II. Публикации в других изданиях**

1. Третьяков, Е.В. Микроциркуляторные расстройства в слизистой оболочке кишечника как основной фактор развития гнойно-септических осложнений панкреонекроза /Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, С.П. Селякин, С.Б. Назаров, О.Л. Полякова//Ангиология и сосудистая хирургия. - Москва, 2012. - том 18 - С.64.
2. Третьяков, Е.В. Влияние иммуномодулятора на иммунный статус в комплексной терапии панкреонекроза. / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, С.Б. Назаров // Современные аспекты медицины и биологии. Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Ижевск, 2013. - С.104-105
3. Третьяков, Е.В. Влияние иммуномодулятора на барьерные свойства слизистой оболочки кишечника при панкреонекрозе. / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, С.Б. Назаров // Современные аспекты медицины и биологии. Материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. - Ижевск,2013. -С.116-117
4. Третьяков, Е.В. Современный взгляд на кишечную транслокацию бактерий как основную причину гнойно-септических осложнений при деструктивном панкреатите. / Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, Е.Е. Нифонтова// Актуальные вопросы хирургии. Материалы V Международной студенческой электронной научной конференции «Студенческий научный форум» - 2013. – режим доступа: <http://www.scienceforum.ru/2013/332/6055>
5. Третьяков, Е.В. Значение раннего энтерального питания в профилактике гнойно-септических осложнений панкреонекроза/ Е.В. Третьяков, М.В. Варганов, С.Б. Назаров // Актуальные вопросы хирургии. Сборник статей, посвященный 65 – летию профессора А.Я. Мальчикова. -Ижевск, 2013. – С. 59-60.

## ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

РКБ – республиканская клиническая больница

СРБ – С – реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

УР – Удмуртская Республика

ФГС – фиброгастроскопия

CD3+ - кластер Т – лимфоцитов

CD4+ - кластер Т-хелперов и моноцитов

CD8+ - кластер Т-супрессоров

CD19+- белок, расположенный на поверхности В-лимфоцитов

Авторская редакция

Отпечатано с оригинал-макета заказчика

Подписано в печать ....2015. Формат 60x84 1/16

Тираж 100 экз. Заказ №.....

Типография .....