

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛИВАЛЕНТНОГО ПИОБАКТЕРИОФАГА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА

В.П. Никулина, З.М. Озова, М.А. Годков

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC EFFICACY OF THE POLYVALENT PYOBACTERIOPHAGE IN THE TREATMENT OF ACUTE DESTRUCTIVE PANCREATITIS

V.P. Nikulina, Z.M. Ozova, M.A. Godkov

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

АКТУАЛЬНОСТЬ

Высокая летальность при тяжелом остром панкреатите обусловлена в основном гнойно-септическими осложнениями, развивающимися при транслокации внутрикишечной условно-патогенной флоры в изначально стерильные зоны некроза в области поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки.

ЦЕЛЬ

Определить профилактический и лечебный эффект поливалентного пиобактериофага (ПБФ) в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита в фазе асептического некроза и в фазе гнойно-септических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных 38 пациентов, поступивших в НИИ СП с острым деструктивным панкреатитом и панкреонекрозом за период с 2010 по 2013 г. Все пациенты получали стандартную терапию. Пациентам 1-й гр. ($n=13$) в первые 2 нед после поступления (2–15 сут) в схему лечения включали ПБФ. Пациентам 2-й гр. ($n=12$) ПБФ применяли в период гнойно-септических осложнений (16–60 сут). Контрольную группу составили пациенты, не получавшие ПБФ в процессе лечения. Активность воспалительного процесса в динамике оценивали по уровню С-реактивного белка (СРБ), в качестве маркера системной воспалительной реакции определяли уровень прокальцитонина (ПКТ). Проводили иммунологические тесты: определяли число лейкоцитов, лимфоцитов (T - и B -лимфоцитов), оценивали фагоцитарную активность и кислородный метаболизм нейтрофилов в НСТ-тесте, измеряли концентрацию иммуноглобулинов A , M , G , циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до и после курса ПБФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что ранее применение ПБФ способствовало сокращению зон воспаления и уменьшению интоксикации, что проявлялось в снижении уровней СРБ и ПКТ ($p<0,05$), уменьшении числа осложнений и летальности у пациентов 1-й гр. в сравнении с пациентами 2-й группы и группы сравнения. При проведении иммунологических тестов выявлено увеличение абсолютного количества T -лимфоцитов, рост концентрации IgA и IgG ($p<0,05$), участвующих в опсонизации и презентации антигена T -лимфоцитам и влияющих на клеточные и гуморальные механизмы иммунного ответа на инфекционные антигены. Применение ПБФ у пациентов с гнойно-септическими осложнениями (2-й гр.) не приводило к значительному уменьшению зон некроза и, как следствие, показателей воспаления. Статистически значимо снижался только СРБ. Анализ иммунологических тестов выявил увеличение числа T -лимфоцитов и уровня IgG ($p<0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПБФ в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита в ранние сроки от начала заболевания способствовало санации очагов инфекции, уменьшению числа инфекционных осложнений, сокращению срока госпитализации и снижению летальности до нуля. Включение ПБФ в схему лечения в более поздние сроки не уменьшало числа осложнений, но способствовало активации иммунных механизмов защиты и снижению летальности относительно группы сравнения.

Ключевые слова:

острый деструктивный панкреатит, панкреонекроз, резистентность к антибиотикам, бактериофаги.

BACKGROUND

The high mortality in severe acute pancreatitis is mainly associated with septic complications developing during translocation of intestinal potentially pathogenic flora into the initially sterile necrosis.

AIM OF STUDY

To determine the prophylactic and therapeutic effect of polyvalent pyobacteriophage (PBP) included into the complex treatment of acute destructive pancreatitis to reduce the rate of infectious complications and mortality.

MATERIAL AND METHODS

The study included 38 patients admitted to the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine with acute destructive pancreatitis and pancreatic necrosis. All patients underwent the standard therapy. In patients of group 1 (N=13), PBP was included into treatment in the first 2 weeks after admission (2–15 day). In patients of group 2 (N=12), the bacteriophage was used during septic complications (16–60 hours). The comparison group consisted of patients not receiving PBP in the course of treatment. The activity of the inflammatory process over time was evaluated by the level of C-reactive protein (CRP). The marker of systemic inflammation was procalcitonin (PCT). We performed immunology tests: the number of leucocytes, lymphocytes (T- and B-lymphocytes), phagocytic activity and oxygen metabolism of neutrophils in the HCT-test, concentration of immunoglobulin A, M, G, circulating immune complexes (CICs) before and after PBP.

RESULTS

It was found that the earlier use of PBP had helped reduce inflammation and areas of intoxication, which was manifested by a fall of CRP and PCT ($p<0.05$), lesser number of complications and mortality in patients of group 1 compared to patients of group 2 and the comparison group. Immunology tests revealed an increase in the absolute number of T-lymphocytes, growth of IgA and IgG ($p<0.05$) involved in opsonization and antigen presentation to T-lymphocytes and affecting the cellular and humoral mechanisms of immune response to infectious antigens. The use of PBP in patients with infectious complications (group 2) did not lead to a significant reduction of necrosis zones and, as a consequence, indices of inflammation. Only CRP was significantly reduced. The analysis of immunological tests revealed an increase in the number of T-lymphocytes and IgG concentration ($p<0.05$).

CONCLUSION

The use of PBP in the treatment of acute destructive pancreatitis in the early stages resulted in sanitation of infection foci, reduction of the number of infectious complications, reduced hospital stay and reduced mortality down to zero. The inclusion of PBP into treatment at a later date after admission did not reduce the number of complications, but it contributed to activation of immune defense mechanisms and reduced mortality compared with the control group.

Keywords:

acute destructive pancreatitis, pancreatic necrosis, resistance to antibiotics, bacteriophages.

ВЛС — видеолaparоскопическая санация
ГВП — гнойно-воспалительные процессы
ЖКК — желудочно-кишечное кровоотечение
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
КТ — компьютерная томография
ПБФ — поливалентный пубактериофаг

ПВВ ГДФ — продленная вено-венозная гемодиализация
ПОН — полиорганная недостаточность
ПКТ — прокальцитонин
СРБ — С-реактивный белок
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЦИК_{сумм.} — циркулирующие иммунные комплексы суммарные

Острый деструктивный панкреатит в структуре смертности от острой хирургической патологии органов брюшной полости занимает первое место [1]. Летальность при деструктивных формах панкреатита достигает 33–75% (С.З. Бурневич, 2005, И.И. Затевахин и соавт., 2007). Высокая летальность при тяжелом остром панкреатите обусловлена, в основном, гнойно-воспалительными процессами, формирующимися в парапанкреатической клетчатке, а также сепсисом и полиорганной недостаточностью (ПОН). Деструктивные формы острого тяжелого панкреатита проходят фазы ферментативной токсемии, асептического и инфицированного панкреонекроза. Транслокация внутрикишечной условно-патогенной флоры в изначально стерильные зоны некроза в условиях нарушения микроциркуляции слизистой кишечника тракта приводит к инфицированию и секвестрации поджелудочной железы, нагноению парапанкреатической клетчатки [2–4]. Частота инфицирования зон деструкции при панкреонекрозе достигает 40–70% [5, 6]. Установлено, что на 1-й нед заболевания инфицирование зон воспаления выявляется у 24% пациентов, на 2-й нед — у 36%, на 3-й — у 71% пациентов, на 4-й — у 47% пациентов. В 75% случаев при посеве отделяемого из зон некроза высевается грамотрицательная флора [6]. Лечение больных острым панкреатитом и панкреонекрозом с первых суток от начала заболевания включает использование антибиотиков для профилактики гнойно-воспалительных процессов и уменьшения риска септических осложнений.

Однако широкое применение антибиотиков в схемах лечения острого панкреатита и панкреонекроза в последние годы не снижает частоту инфицированных форм заболевания. Клинический эффект от лечения антибиотиками снизился вследствие формирования резистентных штаммов условно-патогенных бактерий (*Klebsiella*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и др.) к широкому спектру используемых в настоящее время антибактериальных препаратов. Нельзя также не отметить наличие токсического и иммуносупрессивного действия на организм пациента, оказываемого большинством антибиотиков [7].

С 40-х годов XX века в нашей стране используют препараты бактериофагов, представляющие собой комплекс поликлональных высоковирулентных вирусов против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальной инфекции. Комплексный препарат бактериофагов является смесью стерильных фильтратов фаголизатов к *Kl. pneumoniae*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*. Важное свойство бактериофагов — быстрая миграция в очаг воспаления. При пероральном приеме фаги через час попадают в кровь, через 1–1,5 ч обнаруживаются в бронхоальвеолярном экссудате и на поверхности ожоговых ран, через 2 ч — в моче [8]. Следует отметить, что препараты бактериофагов не токсичны, не вызывают побочных и аллергических реакций. Клинический опыт показал, что препараты бактериофагов не уступают, а часто даже превосходят антибиотики по активности в отношении антибиотико-резистентных

штаммов бактерий [11–13]. Использование препаратов бактериофагов стимулирует клеточное и гуморальное звено иммунной системы, что повышает иммунорезистентность пациентов и активирует репаративные процессы [8–10, 12, 13].

В настоящее время в литературе появились результаты отечественных и зарубежных исследований, свидетельствующие о высокой эффективности бактериофагов в комплексной терапии инфекций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), легких, уроинфекции, дерматитов, конъюнктивитов [10, 11, 13]. Санация зон воспаления с помощью бактериофагов снижает вероятность распространения инфекции, сокращает сроки лечения, риск септических осложнений, и самое главное способствует снижению смертности пациентов [10–13]. Применение бактериофагов в комплексе с антибиотиками для профилактики гнойно-септических осложнений в ранние сроки от начала острого деструктивного панкреатита, в фазе асептического воспаления может уменьшить риск инфицирования зон панкреатогенной деструкции, санируя хронические очаги инфекции и препятствуя транслокации бактерий из кишечника в зоны воспаления.

В НИИ СП в 2010–2013 гг. провели ретроспективный анализ результатов лечения пациентов с острым деструктивным панкреатитом, получавшим препарат комплексного бактериофага — поливалентного пиобактериофага — ПБФ (секстафага) («Биомед» НПО, «Микроген» НПО ФГУП МЗ РФ, Россия) в различные сроки от начала заболевания.

Целью работы являлось определение профилактического и лечебного эффекта ПБФ в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита в фазе асептического некроза и в фазе гнойно-септических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализировали клинические и лабораторные данные 38 пациентов, поступивших в НИИ СП с острым деструктивным панкреатитом и панкреонекрозом. Пациенты поступали в стационар, в основном, на 1–е–3–и сут от начала заболевания, кроме 3 пациентов, госпитализированных через неделю после начала заболевания. Диагноз устанавливали на основании клинической картины, данных лабораторных и инструментальных (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная томография — КТ) методов обследования. С первых суток после поступления пациентам всех групп проводили стандартное комплексное лечение острого деструктивного панкреатита, которое включало: блокаторы секреторной активности (октреотид), ингибиторы протеаз (контрикал, гордокс), блокаторы секреции желудочного сока (омез), антибиотики, спазмолитики, инфузионную терапию, иммуноглобулиновые препараты, антиоксиданты. Из активных методов детоксикации использовали продленную вено-венозную гемодиализацию (ПВВ ГДФ) и плазмаферез.

В зависимости от схемы применения в комплексной терапии ПБФ пациенты были разделены на три группы. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Пациентам 1-й группы (13 пациентов) в стандартную схему лечения острого панкреатита и панкреонекроза включали ПБФ в первые 2 нед после начала заболевания до развития фазы гнойных осложнений. В среднем сроки начала фаготерапии у пациентов 1-й группы — 8,6 сут (2–15 сут) от начала заболевания.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов

	Группа сравнения	1-я группа	2-я группа
	n=13	n=13	n=12
Пол ж/м	4/9	5/8	5/7
Возраст, годы	45,9±17,3	44,3±11,7	44,5±12,3
Время поступления в стационар, сут	1–3 сут (2 пац. – 7-е сут)	1–3 сут	1–3 сут (1 пац. – 7 сут)
АРАСНЕ II, баллы	13 (8–19)	12 (7–18)	13 (8–18)
Панкреонекроз			
мелкоочаговый	4 (30,7%)	6 (46,2%)	3 (25%)
крупноочаговый	5 (38,6%)	4 (30,7%)	5 (41,7%)
субтотальный/ тотальный	4 (30,7%)	3 (23,1%)	4 (33,3%)

Пациентам 2-й группы ПБФ включали в схему лечения в период развившихся гнойно-септических осложнений, в среднем на 35,4-е сут (16–60-е сут) от начала заболевания. Группу сравнения составили пациенты, не получавшие ПБФ в процессе лечения. Пациентам 1-й и 2-й групп применяли ПБФ перорально по схеме: 2 раза в день по 2 фл. (40 мл) за 30 мин до приема пищи в течение 5–7 сут. На курс рекомендовано от 20 до 28 фл. в зависимости от тяжести и распространенности воспалительного процесса. Пациенты 2-й группы с обширными зонами панкреатогенной деструкции получали 2 курса ПБФ.

Активность воспалительного процесса в динамике оценивали по уровню С-реактивного белка (СРБ), в качестве маркера системной воспалительной реакции определяли уровень прокальцитонина (ПКТ). Оценивали изменения показателей клеточного и гуморального звеньев иммунной системы в зависимости от применения бактериофагов в составе комплексного лечения. Определяли число лейкоцитов, лимфоцитов (Т- и В-лимфоцитов), проводили оценку фагоцитарной активности и кислородного метаболизма нейтрофилов в НСТ-тесте, измеряли концентрацию иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) до и после курса ПБФ.

Статистический анализ полученных данных включал непараметрические методы (тест *Mann-Whitney*), определение медианы и величины интерквартильного размаха (25–75%). Статистическую значимость результатов оценивали при $p < 0,05$. Использовали программы *Microsoft Excel 2007* и *Graph Pad Prism 5*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первые сутки после поступления у пациентов всех групп наблюдали клинические признаки острого тяжелого деструктивного панкреатита: тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области, повышение t до 38–39°C. При инструментальном обследовании (УЗИ и КТ) отмечали отек и инфильтративные изменения поджелудочной железы, жидкостные скопления в парапанкреатической клетчатке, наличие очагов некроза в поджелудочной железе.

По данным лабораторного анализа у пациентов всех групп выявляли наличие системной воспалительной реакции, что проявилось в высоких значениях показателей СРБ и ПКТ. При проведении сравнительного анализа маркеров воспаления СРБ, ПКТ и количества лейкоцитов по группам статистически значимых раз-

Таблица 2

Показатели выраженности воспалительного процесса у пациентов сравнимых групп до и после лечения

Показатель	Интервал референсных значений	Группа сравнения		1-я группа		2-я группа	
		Mean±SD (median)		Mean±SD (median)		Mean±SD (median)	
		До	После	До	После	До	После
Лейкоциты, тыс. кл/мкл	4,0–9,0	15,97±9,7 (13,8)	10,3±4,9 (9,8)	16,3±6,0 (15,8)	7,2±2,2*/** (6,7)	12,69±6,8 (9,8)	9,2±2,5 (8,6)
СРБ, мг/л	0–3	198,6±52,5 (172,0)	119,0±28,6 (83,0)	202±48,8 (207,0)	16,8±5,6*/** (9,9)	213,1±55,7 (215,0)	47,3±17,7* (45,4)
ПКТ, нг/л	<0,05	2,69 (1,38)	8,6 (3,4)	1,4 (0,32)	<0,05 */** (<0,05)	3,7 (1,5)	2,3 (1,4)
ЦИК _{сумм.} , у.е./мл	112–230	331,1±156,1 (275)	424,5±155,0 (418)	563,3±183,4*/** (529)	345,0±116,3** (338)	553,8±181,0*/** (561)	586,7±238,6* (586)

Примечание: * $p < 0,05$ относительно нормы; ** $p < 0,05$ относительно группы сравнения. СРБ – С-реактивный белок; ПКТ – прокальцитонин; ЦИК_{сумм.} – циркулирующие иммунные комплексы суммарные

личий не получено. При анализе иммунологических показателей, на 2–5-е сут после поступления также не выявлено статистически значимых различий по группам. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия отмечены в содержании ЦИК_{сумм.} у пациентов 1-й и 2-й групп относительно группы сравнения (табл. 2).

Малоинвазивное вмешательство — видеолaparоскопическая санация (ВЛС) жидкостных скоплений под контролем УЗИ в первые дни после госпитализации потребовалось 5 пациентам 1-й группы. У пациентов 1-й группы после включения в схему лечения ПБФ на 3-и–5-е сут была отмечена положительная клиническая динамика: снижение температуры до 37,5°C, уменьшение слабости, улучшение аппетита. Практически у всех пациентов 1-й группы по данным УЗИ после курса ПБФ отмечалось уменьшение зон воспаления. В результате консервативное лечение проведено 12 пациентам. Только одному пациенту 1-й группы в связи с абсцессом в парапанкреатической клетчатке проводили повторные этапные санации зоны деструкции.

Включение в схему лечения ПБФ пациентам 2-й группы на 15–60-е сут в фазе нагноения и секвестрации поджелудочной железы и парапанкреатической клетчатки не привело к выраженному положительному клиническому эффекту. У пациентов отмечалось лишь небольшое снижение t до 37,7–38,0°C, уменьшение слабости. По данным УЗИ, сохранялись инфильтративно-воспалительные изменения и очаги некроза в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке, требующие хирургического вмешательства. В результате, для достижения клинического эффекта пациентам 2-й группы проводили комплексное лечение, включающее хирургическое вмешательство (ВЛС очагов деструкции под контролем УЗИ, расширенную лапаротомию) и активные методы детоксикации (ПВВ ГДФ, плазмаферез). За время пребывания в стационаре пациентам 2-й группы проводили 2 курса ПБФ. У всех пациентов этой группы наблюдали осложнения: у 12 пациентов диагностированы гнойно-воспалительные процессы в парапанкреатической клетчатке, у 4 — абсцессы, у 2 — свищи, у одного — флегмона. У 5 пациентов отмечено желудочно-кишечное кровотечение (ЖКК). Пять пациентов перенесли панкреатогенный сепсис, у 2 пациентов имел место септический шок. Одна пациентка погибла в результате нарастающей интоксикации на фоне сепсиса и ПОН.

В результате проводимой комплексной терапии с использованием ПБФ регистрировались изменения лабораторных маркеров воспалительной реакции и интоксикации (табл. 2).

У пациентов 1-й группы относительно группы сравнения и 2-й группы статистически значимо сни-

зились показатели, указывающие на выраженность воспалительного процесса: количество лейкоцитов и уровень ПКТ достигли значения нормы. Значение СРБ у пациентов 1-й группы снизилось относительно группы сравнения и 2-й группы ($p < 0,05$), но осталось выше референсных значений в 5–6 раз, что указывало на сохранение воспалительной реакции у пациентов этой группы после курса лечения (табл. 2).

У пациентов 2-й группы также отмечено статистически значимое снижение СРБ относительно группы сравнения, но значение СРБ сохранялось выше интервала референсных значений в 16 раз и более, что вместе с высоким уровнем ЦИК_{сумм.}, что подтверждало наличие активного воспалительного процесса (табл. 2).

Всем пациентам группы сравнения в связи с инфицированием зон панкреатогенной деструкции, нагноением и секвестрацией поджелудочной железы проводили этапные ВЛС, расширенная лапаротомия выполнена 5 пациентам, релапаротомия — 3, спленэктомия — 2 пациентам. У пациентов контрольной и 2-й групп диагностированы множественные гнойно-воспалительные процессы (ГВП), приводящие к сепсису и ПОН. Осложнения и летальность среди пациентов сравнимых групп представлены в табл. 3.

Анализ иммунологических исследований, который проводили спустя 2–3 сут после завершения курса ПБФ, выявил статистически значимые ($p < 0,05$) различия в содержании абсолютного числа T -лимфоцитов у пациентов 1-й группы относительно группы сравнения. У пациентов 2-й группы число T -лимфоцитов регистрировали на уровне значений в группе сравнения. Уровень IgA у пациентов группы сравнения и 1-й групп определяли выше, чем у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по уровню IgA у пациентов 1-й группы относительно группы сравнения не выявлено (рис. 1). Подобное влияние ПБФ на иммунологические показатели было отмечено в более ранних клинических исследованиях [12, 13].

При сравнении исследуемых иммунологических показателей до и после курса ПБФ у пациентов 1-й и 2-й групп выявлены изменения, позволяющие говорить о влиянии препарата на количество и функцию отдельных иммунокомпетентных клеток. При проведении иммунологического анализа в первые дни (2–5-е сут) после госпитализации у пациентов 1-й группы выявлены изменения, характерные для активного воспалительного процесса: лейкоцитоз 15–22,0 тыс. кл/мкл, абсолютная лимфопения за счет снижения T -лимфоцитов на 8–35% относительно нижней границы референсного интервала, усиление фагоцитарной активности нейтрофилов на 8–10% (табл. 4).

Таблица 3

Осложнения и летальность у пациентов сравнимых групп после лечения

	Группа сравнения, n=13	1-я группа, n=13	2-я группа, n=12
Операции	ВЛС – 13 Лапаротомия – 5	ВЛС – 5 Спленэктомия – 2	ВЛС – 12 Лапаротомия – 4
Осложнения	Фермент. перитонит – 4 ГВП в парапанкреатич. клетчатке – 13 Флегмона – 3 Свищи – 2 Абсцессы – 5. Пневмония – 5. ЖКК – 3 Сепсис – 5. ПОН – 3	Фермент. перитонит – 3 ГВП в парапанкреатич. клетчатке – 1 Реак. плеврит – 2 Пневмония – 3 Свищи – 2. Абсцесс – 1 Киста под. железы – 3	Ферм. перитонит – 3 ГВП в парапанкреатич. клетчатке – 12 Свищи – 2. Абсцесс – 4 Флегмона – 1. ЖКК – 3, Сепсис – 5. ПОН – 1 Септич. шок – 2
Время пребывания в стационар, сут	53,9 (20–139)	28,1 (18–51) 1 пац. – 128	86,5 (45–150)
Летальность	7 (53,8%)	–	1 (8,3%)

Примечания: ВЛС – видеолапароскопическая санация; ГВП – гнойно-воспалительные процессы; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; ПОН – полиорганная недостаточность

При иммунологическом исследовании через 2–3 сут после курса ПБФ в комплексном лечении пациентов 1-й группы отмечено снижение до референсных значений количества лейкоцитов ($p < 0,05$). Зафиксировано статистически значимое увеличение в периферической крови абсолютного содержания *T*-лимфоцитов ($p < 0,05$) и снижение на 62,5% среднего содержания *B*-лимфоцитов. При снижении абсолютного количества *B*-лимфоцитов, у пациентов 1-й группы после курса лечения бактериофагами отмечено увеличение в 1,4 раза уровня IgA и IgG ($p < 0,05$), уровень IgG повысился до референсных значений. Отмечено также статистически значимое снижение количества ЦИК_{сумм.}, которое, однако, сохранялось выше референсных значений. Фагоцитарная активность нейтрофилов и уровень кислородного метаболизма нейтрофилов в процессе лечения статистически значимо не изменялись (табл. 4).

По данным иммунологического обследования пациентов 2-й группы до начала лечения ПБФ (на этапе гнойно-септических осложнений) отмечались изменения иммунологических показателей, характерные для выраженного воспалительного процесса: лейкоцитоз до 14,0 тыс. кл/мкл, лимфопения, увеличение количества ЦИК_{сумм.} в 2,4 раза выше референсного интервала (табл. 5). При анализе иммунологических исследований, проведенных после завершения курса ПБФ в комплексном лечении пациентов 2-й группы с гнойно-септическими осложнениями, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение количества лейкоцитов, увеличение абсолютного содержания *T*-лимфоцитов в 1,8 раза ($p < 0,05$). Содержание ЦИК_{сумм.} практически не изменилось, что подтверждало сохранение воспалительного процесса и интоксикации. Абсолютное количество *B*-лимфоцитов снизилось на 67,2% ниже референсного интервала. Уровень IgA практически не изменился, а уровень IgG увеличился на 48,6% и достиг интервала референсных значений. Фагоцитарная активность и уровень кислородного метаболизма нейтрофилов после проведенного комплексного лечения практически не изменились (табл. 5).

Сравнительный анализ иммунологических показателей пациентов группы сравнения, полученных в первые дни после поступления и на этапе гнойно-септических осложнений, на фоне стандартного лечения выявил статистически значимые различия по двум показателям: у пациентов группы сравнения за время лечения число лейкоцитов снизилось на 34,6%, средний уровень IgG вырос на 29,3% ($p < 0,05$) (табл. 6). Среднее количество *T*-лимфоцитов в периферической

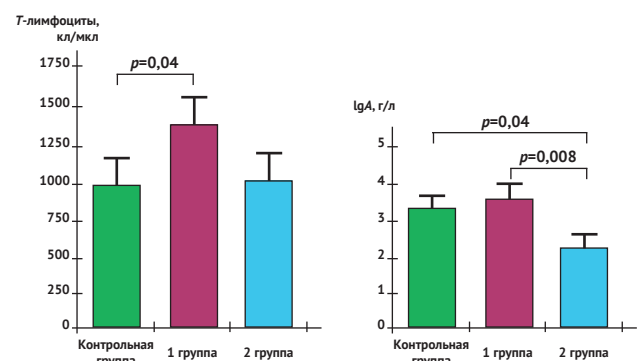


Рис. 1. Количество *T*-лимфоцитов и уровень IgA у пациентов сравнимых групп после лечения

Таблица 4

Иммунологические показатели до и после фаготерапии у пациентов 1-й группы

Показатели	Референсный интервал	До		После		<i>p</i>
		Mean	Median 25 и 75%	Mean	Median 25 и 75%	
Лейкоциты, тыс. кл/мкл	4,0–9,0	15,3	15,5 12,6; 21,8	7,2	6,7 5,3; 8,9	0,0072
Фагоцитоз латекса, %	40–50	53,7	59 32,5; 70,0	50,6	54 43,0; 60,0	0,4984
спНСТ-тест, %	5–15	14,27	11,4 6,0; 16,0	11,5	10,0 7,0; 17,25	0,7427
<i>T</i> -лимфоциты, кл/мкл	920–2310	848,3	949 594; 1049	1481	1464 455; 1155	0,0088
<i>B</i> -лимфоциты, кл/мкл	160–590	184,6	209 65; 270	115,7	113 47; 169	0,3914
IgA, г/л	1,8–2,5	2,6	2,6 1,9; 2,08	3,8	3,3 2,7; 4,6	0,0416
IgG, г/л	10,0–14,0	8,5	7,3 6,4; 11,3	12,2	11,5 10,9; 13,6	0,0105
ЦИК _{сумм.} , у.е./мл	112–230	563	529 403; 671	371	373 123; 261	0,0069

Примечания: ЦИК_{сумм.} – циркулирующие иммунные комплексы суммарные

крови уменьшилось на 17,7%, число *B*-лимфоцитов снизилось в 2,5 раза, но статистически значимых различий по этим показателям не выявлено (табл. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ПБФ в комплексной терапии острого деструктивного панкреатита в ранние сроки от начала заболевания, в период асептического воспаления имело высокую клиническую эффективность: препарат способствовал санации очагов инфекции, уменьше-

нию числа инфекционных осложнений, сокращению длительности госпитализации и снижению летальности до нуля. Включение ПБФ в схему лечения в более поздние сроки не уменьшало числа осложнений, но способствовало активации иммунных механизмов защиты и снижению летальности относительно группы сравнения.

ВЫВОДЫ

1. Включение ПБФ в схему лечения в ранние сроки от начала заболевания (в фазе ферментативной токсемии и асептического некроза поджелудочной железы) пациентам 1-й группы способствовало:

- уменьшению интоксикации, улучшению клинического состояния пациентов, что отразилось на снижении значений маркеров воспаления: количестве лейкоцитов, уровне СРБ и ПКТ;
- санации и сокращению зон воспаления в поджелудочной железе и парапанкреатической клетчатке;
- снижению летальности до нуля;
- сокращению срока пребывания пациентов в стационаре в среднем до 28 сут.

2. Включение ПБФ в комплексное лечение в поздние сроки (в фазе гнойно-септических осложнений) привело к следующим результатам:

- число осложнений у пациентов 2-й группы сопоставимо с осложнениями в группе сравнения и значительно больше в сравнении с 1-й группой;
- сроки пребывания в стационаре пациентов 2-й группы превышали в 3,5 раза сроки госпитализации пациентов 1-й группы и 1,6 раза — пациентов группы сравнения;
- летальность во 2-й группе составила 8,3%, что выше, чем в 1-й группе, но на 45,5% ниже, чем в группе сравнения.

3. Раннее включение в схему лечения ПБФ способствовало увеличению абсолютного количества Т-лимфоцитов, росту концентрации IgA и IgG, которые участвуют в опсонизации и презентации антигена Т-лимфоцитам и благоприятно влияют на клеточные и гуморальные механизмы иммунного ответа на инфекционные антигены.

Таким образом, с профилактической целью препарат ПБФ (секстафаг) целесообразно включать в комплексное лечение острого деструктивного панкреатита в ранние сроки от начала заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов К.В. Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2012. — 54 с.
2. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии // Consilium Medicum. — 2000. — № 9. — С. 367–373.
3. Johnson C.D., Imrie C.W. Pancreatic Diseases. Protocols and Clinical Research. — London: Springer, 2010. — 136 p.
4. Beger H.G., Bittner R., Block S., Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study // Gastroenterology. — 1986. — Vol. 91, N. 2. — P. 433–438.
5. Боровкова Н.В., Ермолов А.С., Хватов В.В. Характеристика индуктивной фазы иммунного ответа у пациентов с тяжелым острым панкреатитом // Иммунология. — 2009. — № 4. — С. 209–212.
6. Rau B., Uhl W., Buchler R., Beger H.G. Surgical treatment of infected necrosis // World J. Surg. — 1997. — Vol. 21, N. 2. — P. 155–161.
7. Захаров Ю.А. Сравнительная оценка чувствительности микроорганизмов, выделенных у больных с гнойно-септическими инфекциями, к антибиотикам и бактериофагам: Актуальные вопросы вакцино — сыровоточного дела в XXI веке: материалы Всерос. конф. — Пермь, 2003. — С. 251–254.

Таблица 5

Иммунологические показатели до и после фаготерапии у пациентов 2-й группы

Показатели	Референсный интервал	До		После		p
		Mean	Median 25 и 75%	Mean	Median 25 и 75%	
Лейкоциты, тыс. кл/мкл	4,0–9,0	12,7	9,8 9,8; 13,9	9,2	8,8 7,4; 11,4	0,0497
Фагоцитоз латекса, %	40–50	54,2	55,5 40,0; 65,5	60,8	62,0 56,3; 65,8	0,2767
спНСТ-тест, %	5–15	15,8	8,0 7,0; 26,0	9,6	9,0 6,0; 13,0	0,7802
Т-лимфоциты, кл/мкл	920–2310	556	503 258; 834	1011	720 579; 1478	0,0138
В-лимфоциты, кл/мкл	160–590	116	118 70; 152	78	81 41; 104	0,2002
IgA, г/л	1,8–2,5	2,2	1,9 1,5; 2,6	2,0	2,4 1,9; 2,5	0,1981
IgG, (г/л)	10,0–14,0	8,8	7,5 6,2; 11,0	13,1	13,2 10,1; 15,1	0,0038
ЦИК _{сумм.} , у.е./мл	112–230	553	561 368; 695	586	587 159; 504	1,00

Примечания: ЦИК_{сумм.} — циркулирующие иммунные комплексы суммарные

Таблица 6

Иммунологические показатели до и после лечения у пациентов контрольной группы

Показатели	Референсный интервал	До		После		p
		Mean	Median 25 и 75%	Mean	Median 25 и 75%	
Лейкоциты, тыс. кл/мкл	4,0–9,0	15,9	13,9 9,5; 17,5	10,4	9,7 6,7; 12,4	0,0488
спНСТ-тест, %	5–15	11,4	7,0 6,0; 16,0	14,4	13,5 10,0; 19,0	0,1214
Т-лимфоциты, кл/мкл	920–2310	1198	1008 418,0; 1681	985	733 544; 1313	0,7442
В-лимфоциты, кл/мкл	160–590	296	133 101; 314	120,5	108 64,5; 172	0,2071
IgA, г/л	1,8–2,5	2,9	2,7 1,8; 3,8	3,3	3,3 2,4; 3,9	0,2442
IgG, г/л	10,0–14,0	9,9	9,4 7,5; 11,0	12,8	11,9 10,0; 13,0	0,0077
ЦИК _{сумм.} , г/л	112–230	331	278 221; 484	424	418 296; 506	0,0852

Примечания: ЦИК_{сумм.} — циркулирующие иммунные комплексы суммарные

8. Козлова Ю.Н. Строение печени, селезенки и лимфатических узлов при введении специфического бактериофага для коррекции пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*: дис. ... канд. биол. наук. — Новосибирск, 2014. — 185 с.
9. Бактериофаги. Биология и практическое применение: пер. с англ. / под ред. Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. — М.: Научный Мир, 2012. — 640 с.
10. Красильников И.В., Лобастова А.К., Лыско К.А. Некоторые аспекты современного состояния и перспективных направлений развития производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов // Биопрепараты. Диагностика. Лечение. Профилактика. — 2010. — № 2. — С. 10–13.
11. Inal J.M. Phage Therapy: a Reappraisal of Bacteriophages as Antibiotics // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.) — 2003. — Vol. 51, N. 4. — P. 237–244.
12. Субботин А.В., Функер Е.В., Урман М.Г. и др. Применение Секстафага в комплексной антибактериальной терапии инфицированного панкреонекроза: материалы междунар. науч.-практ. конф. — Пермь, 2006. — С. 191–197.

REFERENCES

1. Agapov K.V. *Diagnosis and treatment of pancreatic necrosis. Economic substantiation of rational surgical tactics: Dr. med. sci. diss. synopsis.* Moscow, 2012. 54 p. (In Russian).
2. Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Gel'fand B.R., et al. Acute pancreatitis as a problem of urgent surgery and intensive therapy. *Consilium Medicum.* 2000;9:367–373. (In Russian).
3. Johnson C.D., Imrie C.W. *Pancreatic Diseases. Protocols and Clinical Research.* London: Springer, 2010. 136 p.
4. Beger H.G., Bittner R., Block S., Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology.* 1986;91(2):433–438.
5. Borovkova N.V., Ermolov A.S., Khvatov V.B. Characteristics of the inductive phase of the immune response in patients with severe acute pancreatitis. *Immunologiya.* 2009;4:209–212. (In Russian).
6. Rau B., Uhl W., Buchler R., Beger H.G. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg.* 1997;21(2):155–161.
7. Zakharov Yu.A. Comparative evaluation of sensitivity of microorganisms isolated from patients with purulent-septic infections, to antibiotics and bacteriophages. *Current issues, vaccine-whey business in the XXI century: materials of all-Russian conference, Perm, 2003.* 251–254. (In Russian).
8. Kozlova Yu.N. *The structure of the liver, spleen and lymph nodes with the introduction of a specific bacteriophage for the correction of pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa: Cand. biol. sci. diss.* Novosibirsk, 2014. 185 p. (In Russian).
9. E. Kutter, A. Sulakvelidze, eds. *Bacteriophages: Biology and Applications.* Boca Raton: CRC Press, 2004. 528 p. (In Russ.: Katter E., Sulakvelidze A., eds. *Bacteriophages. Biology and practical application.* Moscow: Nauchnyy Mir Publ., 2012. 640 p.)
10. Krasil'nikov I.V., Lobastova A.K., Lysko K.A. Some aspects of the current state and promising directions of development of production and application of therapeutic-preventive bacteriophage preparations. *Biopreparaty Diagnostika Lechenie Profilaktika.* 2010;2:10–13. (In Russian).
11. Inal J.M. Phage Therapy: a Reappraisal of Bacteriophages as Antibiotics. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2003;51(4):237–244.
12. Subbotin A.V., Funker E.V., Urman M.G., et al. The Use of "Sextaphag" in complex antibacterial therapy of infected pancreatic necrosis. *Proceedings of the international. scientific-pract. conf. Perm, 2006.* 191–197. (In Russian).

Поступила 20.04.2016

Контактная информация:

Никулина Валентина Петровна,

к.м.н., врач лаборатории клинической иммунологии

НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы

e-mail: sa-to@yandex.ru