

УДК 616.346.2—085:615.33

## НАКОПИЧЕННЯ ЦЕФТРИАКСОНУ У ЧЕРВОПОДІБНОМУ ВІДРОСТКУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ЛІМФОТРОПНОЇ ТЕРАПІЇ

І. Д. Дужий, В. В. Шимко, В. І. Дужий, М. М. Купрієнко, Ю. Є. Кулагіна

Сумський державний університет

## CEFTRIAXONE ACCUMULATION IN VERMICULAR APPENDIX WHILE APPLYING OF LYMPHOTROPIC THERAPY

I. D. Duzhyi, V. V. Shymko, V. I. Duzhyi, M. M. Kupriienko, Yu. E. Kulagina

Sumy State University

### Реферат

У 50 хворих порівнювали накопичення антибіотиків у різних відділах червоподібного відростка (ЧВ) за їх стандартного та лімфотропного (ЛТ) введення. У двох групах по 25 хворих вводили цитобіотик (цефтріаксон) за стандартною і ЛТ методикою за 1 — 2 год до операції. Видалений ЧВ (основу, центральну частину і верхівку) вивчали шляхом гомогенізації і додавання в лабораторну культуру *E. coli*. Після ЛТ введення антибіотика спостерігали гальмування росту культури мікроорганізмів, що свідчило про переважне його накопичення у ЧВ при ЛТ введенні.

**Ключові слова:** червоподібний відросток; запалення; лімфотропна терапія; цефтріаксон.

### Abstract

In 50 patients the antibiotics accumulation, while their standard and lymphotropic prescription, was noted in different parts of vermicular appendix. In two groups, 25 patients in each one, antibiotic (ceftriaxone) was prescribed in a standard and lymphotropic method before 1 — 2 h preoperatively. The excised vermicular appendix (the basis, central and upper parts) was studied, using homogenization and addition of *E. coli* into laboratory culture. After lymphotropic prescription of the antibiotic the retard of the microorganisms' raising was observed, witnessing its predominant accumulation in vermicular appendix while lymphotropic prescription.

**Keywords:** vermicular appendix; inflammation; lymphotropic therapy; ceftriaxone.

Домінуючим захворюванням у невідкладній хірургії органів черевної порожнини є гострий апендицит (ГА) — інфекційно—запальне захворювання ЧВ, з приводу якого виконують 60 — 70% екстрених оперативних втручань [1, 2]. Захворюваність на ГА становить 20,7 на 10 тис. населення [1 — 3], детальне вивчення хвороби та аналіз результатів лікування пацієнтів сприяли значному зменшенню летальності та частоти ускладнень, оптимізації тактики—лікувальних алгоритмів [1, 4]. Проте, не всі питання, пов'язані з ГА, остаточно вирішені. Найбільш часто захворювання виникає у працездатному віці, частота післяопераційних ускладнень становить 14 — 15%, летальність — 0,1 — 0,5% [5, 6]. За ускладнених форм ГА та наявності супутніх захворювань летальність збільшується до 3 — 5% [7, 8], а за даними деяких авторів — до 10% [1, 3].

Провідною причиною смерті хворих при ГА є гнійно—септичні ускладнення, а причиною їх виник-

нення — інфекція, зумовлена забрудненням черевної порожнини та операційної рани патогенними мікроорганізмами з вогнища запалення [9, 10]. Загалом частота гнійних ускладнень після апендектомії становить 4 — 10% [5, 11]. Найчастіше ускладнення виникають при деструктивних формах ГА, летальність при гангренозно—перфоративному ГА сягає 23%. Найбільш частими ускладненнями ГА є нагноєння рани (у 66,3% спостережень), підапоневротичний абсцес (у 15,6%), абсцес черевної порожнини (в 11,7%), кишкова норія (у 9%), обмежений перитоніт (у 7,1%), апендикулярний інфільтрат (у 5,8%). Отже, найбільш важливою проблемою при лікуванні ГА є профілактика гнійних ускладнень як під час операції, так і після неї. Проте, на летальність та частоту ускладнень застосування антибіотиків останніх поколінь, на жаль, не впливає, а вартість лікування збільшується на кілька порядків. Отже, боротьба з поширенням інфекції з

запально—зміненого ЧВ є актуальною [5, 7, 9].

У видаленому ЧВ виявляють різні збудники, що вегетують і в кишечнику здорової людини, а на тлі порушення імунної реактивності стають патогенними [9, 10]. Більш часто виявляють *E.coli* в асоціації з іншими мікроорганізмами та полімікробну анаеробну чи аеробну грамнегативну флору. Оскільки антибактеріальну терапію перед оперативним втручанням розпочинають емпірично, лише після виконання операції та визначення чутливості до антибіотиків терапія може бути патогенетично обґрунтованою, проте, це відбувається, як правило, не раніше ніж через 3 доби, коли вже виникли ускладнення [4, 6, 7].

Максимальна дія антибактеріальних препаратів проявляється у період піку їх накопичення у крові. Ступінь насичення крові антибіотиками залежить від шляху їх введення в організм хворого [5, 11]. Так, за

внутрішньовенного введення препарату пік його накопичення у крові визначається часом введення половинної дози; за внутрішньом'язового введення — максимальне накопичення спостерігають через 40 — 60 хв; за введення всередину — через 90 — 120 хв. Прослідкувати накопичення антибіотика у тканинах хворого органа можливо лише після оперативного втручання. Разом з тим, існують дослідження з визначення накопичення стрептоміцину у пристінковій плеврі після його внутрішньом'язового і ЛТ введення [12]. Накопичення препарату автори визначали за рівнем гальмування росту лабораторної мікробної культури *V. typhosus*. Зона затримки росту культури мікроорганізму під дією гомогенату пристінкової плеври після ЛТ введення стрептоміцину перевищувала таку після внутрішньом'язового введення антибіотика в 1,6 разу. Подібні результати відзначені і при дослідженні накопичення ампіциліну у передміхуровій залозі [13].

Першим бар'єром на шляху поширення інфекції є лімфатична система, а ЧВ відносять до лімфоїдної тканини. Отже, важливість лімфатичної системи у патогенезі ГА очевидна. З огляду на це, терапію, спрямовану на санацію регіонарного лімфатичного колектора, слід розглядати як одну з провідних патогенетичних ланок при лікуванні хворих на ГА, особливо його ускладненні форми.

Оскільки існуючі методики антибактеріальної терапії не є досконалими, у клініці розроблені й апробовані способи регіонарної ЛТ терапії при захворюваннях органів малого таза, в тому числі при ГА, основані на здатності антибіотиків накопичуватися в ілеоцекальній ділянці.

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз накопичення у ЧВ антибіотика цефтріаксону, введеного ЛТ і стандартним шляхом (внутрішньом'язово), при деструктивних формах ГА.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням були 50 хворих, розподілених на 2 групи. У 25 хворих (група 1) віком від 20 до 79

років, чоловіків — 8, жінок — 17, антибактеріальну терапію проводили шляхом ЛТ введення цефтріаксону за 1 год (група 1а) та 2 год (група 1б) до оперативного втручання за запропонованою методикою. У 25 хворих (група 2) віком від 23 до 69 років, чоловіків — 15, жінок — 10, антибіотик вводили за стандартною методикою (внутрішньом'язово) також за 1 год (група 2а) та 2 год (група 2б) до оперативного втручання. Після виконання операції (апендектомії) у стерильних умовах протягом 30 — 40 хв видалений ЧВ доставляли у бактеріологічну лабораторію, гомогенізували у стерильних умовах. Гомогенат в об'ємі 0,05 мл забирали автоматичною піпеткою, розводили ізотонічним розчином натрію хлориду у співвідношенні 1 : 2, вводили у підготовлені лунки з м'ясо—пептонним бульйоном та агар—агаром, на якому вирощували культуру *E. coli*. Кислотність середовища витримували у межах  $6,1 \pm 0,1$ , каламутність — у межах 3 ОД за Мак-Фарландом. У кожній чашці було по 4 лунки. В одну з них (контрольну) вмішували розведений антибіотик, в інші — гомогенат ЧВ з різних ділянок (основи, центральної частини, верхівки). Результати оцінювали за діаметром зони затримки росту (ЗЗР) тест—культури навколо лунок з дослідженим матеріалом.

Клінічні результати оцінювали за динамікою стану хворих, температурної реакції, виділень з дренажів, лейкоцитозу, ШОЕ, індексу ядерного зсуву, кількості великих гранулоцитів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гомогенат видаленого ЧВ у хворих групи 1а гальмував ріст *E. coli* навколо лунки діаметром  $(32,1 \pm 1,2)$  мм; у хворих групи 1б —  $(16,4 \pm 1,5)$  мм, що свідчило про накопичення антибіотика в ЧВ у дещо меншій кількості, проте, достатній для гальмування росту *E. coli*. У хворих групи 2 гальмування росту тест—культури у контрольній лунці не відрізнялося від такого у хворих груп 1а та 1б, а в лунках з гомогенатом ЧВ гальмування росту *E. coli* не було, незважаючи на строки введення. Таким чином,

після внутрішньом'язового введення цефтріаксону його проникнення у ЧВ у кількості, достатній для гальмування росту тест—культури *E. coli*, не спостерігали. У той же час, при ЛТ введенні за запропонованою методикою у ЧВ антибіотик накопичувався у достатній кількості для стійкого гальмування росту тест—культури, що свідчило про виражену антибактеріальну дію препарату.

До операції у периферійній крові хворих обох груп відзначали достовірне збільшення кількості лейкоцитів до  $(9,8 - 12,2) \times 10^9$  в 1 л, ШОЕ — до 17 — 25 мм/год, індексу ядерного зсуву до 0,3 — 0,5, зменшення кількості великих гранулоцитів до 1 — 2%. Після операції у хворих групи 1 кількість лейкоцитів зменшувалася вже через 18 — 20 год до  $(8,6 - 10,6) \times 10^9$  в 1 л, на 3 — 4-ту добу — до  $(5,8 - 6,4) \times 10^9$  в 1 л ( $p < 0,05$ ). У групі 2 після операції зменшення кількості лейкоцитів спостерігали на 3 — 4-ту добу до  $(8,8 - 9,2) \times 10^9$  в 1 л. Аналогічно змінювався і стан хворих. Підвищення температури тіла у хворих групи 1 утримувалося протягом 2 — 3 діб на рівні  $37,4 - 37,8$  °С, групи 2 — протягом 4 — 5 діб на рівні  $37,8 - 38,5$  °С. При проведенні ЛТ терапії практично з 1-ї доби після операції ШОЕ зменшувалася до 12 — 15 мм/год, індекс ядерного зсуву — до 0,1 — 0,2. При застосуванні стандартних методик покращання цих показників спостерігали лише з 3-ї доби після операції. Кількість великих гранулоцитів збільшувалася до 4 — 5% у хворих групи 1 на 3 — 4-ту добу, групи 2 — навіть перед виписуванням цього не спостерігали. Виділення з дренажів у хворих групи 1 прогресивно зменшувалося, що дозволяло видаляти їх вже через 2 — 3 доби після операції; у хворих групи 2 дренажі видаляли на 5 — 6-ту добу.

Інфільтратів у пахвинній ділянці та зоні післяопераційного шва у хворих групи 1 не було; у групі 2 інфільтрат у пахвинній ділянці виник у 2 (8%) хворих, інфільтрат операційної рани — у 5 (20%), це зумовило збільшення тривалості лікування хворих у стаціонарі на 3 — 5 днів та необхідність застосування додатково антибіотиків і фізіотерапев-

тичних процедур, що зумовило збільшення вартості лікування.

## ВИСНОВКИ

1. Стандартне (внутрішньом'язове) введення цефтріаксону за 1 — 2 год до операції не забезпечує його накопичення у ЧВ у дозі, достатній для бактерицидної чи бактеріостатичної дії, що проявляється гальмуванням росту лабораторної тест-культури *E. coli* і спричиняє виникнення запальних післяопераційних ускладнень.

2. Введення антибіотика за запропонованою методикою ЛТ шляхом сприяло накопиченню його в різних відділах ЧВ у кількості, достатній для антибактеріальної дії.

3. Зважаючи на етіологію та патогенез ГА, пов'язані з ураженням лімфатичної системи, та лімфоїдну природу ЧВ, вважаємо, що емпіричну санацію регіонарної лімфатичної системи ЧВ шляхом ЛТ введення цефтріаксону доцільно розпочинати за 1 — 2 год до оперативного втручання, що сприятиме регресу місцевого запалення і попередженню ускладнень в ілеоцекальній ді-

лянці, це особливо важливо при деструктивних формах ГА.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на характер мікробного забруднення ЧВ при ГА антибіотики потрібно вводити переважно ЛТ шляхом, препаратом вибору для ЛТ терапії є цефтріаксон. З метою вивчення можливої "тропності" антибіотиків до тканин ЧВ доцільно вивчити накопичення в ньому й інших препаратів за їх ЛТ введення, що свідчатиме про "невибіркове" переміщення антибіотиків у лімфатичній системі.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Іванько ОВ, Калина РА. Проблеми та напрямки сучасного лікування гострого апендициту. *Хірургія України*. 2014;3(51):100—4.
2. Пронин ВА, Бойко ВВ. Патология червеобразного отростка и аппендэктомия. Харьков: СИМ, 2012.304 с.
3. Матвійчук БО, Михайлович ВВ, Матвійчук ОБ. Проблема гострого апендициту в Україні. *Львів. мед часопис*. 2002;8(4):103—9.
4. Матвійчук БО, Квіт АД, Терлецький ОМ. Бактеріальний чинник та шляхи оптимізації лікувальної програми хворих на гострий апендицит. *Укр журн хірургії*. 2013;1(20):58—60.
5. Безродний БГ, Сурмашева ОВ, Іовіца АВ, та ін. Вибір емпіричної антибактеріальної терапії при хірургічному лікуванні хворих на деструктивні форми гострого апендициту. *Хірургія України*. 2011;(1):17—22.
6. Капустянський ДВ, Кузнецов АЯ. Реакція—відповідь на запалення у хворих на гострий апендицит. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн Укр мед стомат академії*. 2008;8(1/2):84—6.
7. Квіт АД, Бочар ВТ. Клініко—мікробіологічні аспекти лікування пацієнтів з гострим ускладненим апендицитом. *Хірургія України*. 2015;(2):37—41.
8. Voiculescu D, Palade R. Immunologic and bacteriologic study of severe acute appendicitis. *Diagnostics and therapeutic considerations*. *Chirurgia (Bucur)*. 2007;102(3):271—6.
9. Фомін ВД. Мікрофлора апендикса і черевної порожнини. *Харк хірург школа*. 2002;2(3):85—8.
10. Lamps LW. Appendicitis and infections of the appendix. *Seminars Diagn Pathol*. 2004;45(11):2181—5.
11. Шимко ВВ, Пустовий ІА, Купрієнко ММ. Досвід лімфотропної терапії при деструктивних формах гострого апендициту. *Журн клін та експерим мед досліджень*. 2015;4(2):278—82.
12. Дужий ІД, Псарьов ВМ, Чумак СО, Габелюк ТС, Кулагіна ЮЄ, Харченко СВ. До питання накопичення стрептоміцину у плеврі при різних способах його введення. *Вісн Сумського державного університету*. 2010;(2):11—3.
13. Дужий ІД, Маді Мажед Ейса, Дужа—Еластал ОІ, Габелюк ТС. Ступінь проникнення антибіотиків у паренхіму передміхурової залози. *Лік справа*. 2006;(7):19—22.

