

## **Перспективи лімфотропної антибіотикотерапії при гострому панкреатиті**

**І. Д. Дужий<sup>1</sup>, Н. Д. Альямані<sup>1</sup>, О. В. Кравець<sup>1</sup>, Г. І. П'ятикоп<sup>1</sup>, І. А. Мисловський<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Медичний інститут Сумського державного університету,  
<sup>2</sup>Сумська обласна клінічна лікарня

## **Perspectives of lymphotropic antibioticotherapy in acute pancreatitis**

**I. D. Duzhyi<sup>1</sup>, N. D. AlYamani<sup>1</sup>, O. V. Kravets<sup>1</sup>, G. I. Pyatikop<sup>1</sup>, I. A. Myslovskiy<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Medical Institute of Sumy State University,  
<sup>2</sup>Sumy Regional Clinical Hospital

### **Реферат**

**Мета.** Вивчити можливості покращення результатів лікування хворих із гострим панкреатитом шляхом зміни способу підведення антибіотиків до підшлункової залози.

**Матеріали і методи.** Автори запропонували і провели експериментальне дослідження на 20 щурах–самцях із підведення цефтриаксону до підшлункової залози різними способами.

**Результати.** Трьом групам тварин вводили цефтриаксон внутрішньом'язово, інтраперитонеально та за лімфотропною методикою. Тваринам четвертої групи антибіотик не вводили (контроль). Зона затримки росту *E. coli* при лімфотропній методиці порівняно із внутрішньом'язовим і внутрішньоперитонеальним введенням препарату була більшою.

**Висновки.** Враховуючи більшу антибактеріальну ефективність гомогенату підшлункової залози, ніж введення антибіотика за іншими методиками, є підстави вважати лімфотропну терапію адресною, а метод – перспективним.

**Ключові слова:** гострий панкреатит; лімфотропна терапія.

### **Abstract**

**Objective.** To study up the possibilities of improvement of the treatment results in patients, suffering an acute pancreatitis, using the method of delivery of antibiotic to pancreatic gland.

**Materials and methods.** The authors have proposed and conducted the experimental investigation on 20 male rats, consisting of the manners to deliver of ceftriaxone towards pancreatic gland.

**Results.** Taking into account the enhances antibacterial efficacy of pancreatic gland homogenate, than while antibiotic delivery using other methods, there appear that lymphotropic therapy owes a targeted character and must be considered a perspective one.

**Conclusion.** To three groups of laboratory animals ceftriaxone was prescribed intramuscularly, intraperitoneally and in accordance to lymphotropic method. To the control group of laboratory animals, the fourth one, antibiotic, was not applied. The zone growth retardation for *E. Coli*, while application of lymphotropic method, comparing with intramuscular and intraperitoneal methods of the preparation delivery, was enhanced.

**Keywords:** acute pancreatitis; lymphotropic therapy.

Одним із найбільш поширених хірургічних захворювань органів черевної порожнини є гострий панкреатит (ГП), який займає третю позицію поміж ургентних захворювань. В останні роки спостерігається безперервне зростання захворюваності на цей патологічний процес, зокрема на його тяжкі деструктивні форми [1]. Досягнення інтенсивної інфузійної терапії суттєво зменшили смертність у перший період захворювання, проте, незважаючи на застосування високотехнологічних методик мініінвазивних оперативних втручань та нові підходи до інтенсивної терапії, смертність при даному захворюванні залишається досить високою – 15 – 45% [2]. Інфікування зони некрозу, яке, за даними різних авторів, відбувається від 1–го до 3–го тижня, сприяє обтяжуючому перебігу процесу, при якому смертність сягає 70 – 80% [3]. Вплив панкреатичних ферментів збільшує проникність усіх дотичних до підшлункової залози органів, що у свою чергу сприяє

мікробній контамінації як черевної порожнини, так і заочеревинної клітковини [1, 3]. Це той період, коли потрібно виділити хворих із наявним інфікуванням зони некрозу, оскільки виокремити ферментативні та інфекційні прояви важко, а вони призводять до поліорганної недостатності зі зрозумілим наслідком. Можливості інфузійної інтенсивної терапії при доєднанні гнійних ускладнень стають обмеженими. У більшості пацієнтів вони і бувають причиною смерті [2, 4]. Стосовно можливості застосування у таких хворих з профілактичною метою антибіотиків існують різні погляди, які нерідко бувають протилежними і залежать від можливого терміну контамінації. З огляду на це єдиного алгоритму застосування антибіотиків при ГП немає. Є повідомлення про оперативні втручання на «стерильній» підшлунковій залозі, які закінчуються розвитком гнійних ускладнень у черевній порожнині і в заочеревинному просторі [5], оскільки відомо, що кишеч-

ник багатий на різноманітну мікрофлору, а умови високої протеолітичної активності сприяють бактеріальній інвазії і розвитку гнійних ускладнень. Отже, коли розпочинати антибактеріальну терапію у того чи іншого хворого, визначитися надзвичайно важко. Свідченням наведеного є те, що і рано розпочата антибактеріальна терапія, і пізня антибактеріальна терапія головним чином зменшують кількість гнійних ускладнень, а наслідок, на жаль, у більшості пацієнтів залишається незадовільним [4 – 6].

Відомо, що на запалення будь-якої етіології однією з перших реагує лімфатична система, яка в тій чи іншій мірі втягується у патологічний процес залежно від рівня впливу. При цьому у лімфатичних вузлах і лімфатичних судинах значно погіршується транспортна спроможність зі значним підвищенням тиску в системі аж до розвитку повного лімфостазу і зменшення бар'єрної функції лімфатичних вузлів (Ю. М. Левін, 2003). Поряд із цим при тяжких процесах мікроорганізми в лімфатичних вузлах можуть не тільки існувати, а й розмножуватися. І тоді вони стають осередками інфекції, а судини мікроциркуляторного русла втрачають здатність «проводити» медикаменти різного типу, у тому числі й антибіотики, до зон некробіозу [7]. З метою інтенсифікації санації зони панкреонекрозу і лімфатичної системи запропоновано ендолімфатичне введення відповідних препаратів і антибіотиків шляхом катетеризації лімфатичних судин. Зазначимо, що це трудомістка методика, яка не є адресною, як і внутрішньовенне введення антибактеріальних препаратів чи інших медикаментів, коли їх дія поширюється на всі чи більшість суміжних тканин організму. А ми шукаємо адресата! З огляду на це розроблено методики підведення антибіотиків лімфотропним шляхом регіонарно до запаленого органа. У вітчизняній і зарубіжній літературі знаходимо окремі повідомлення щодо застосування модифікацій цього методу введення антибактеріальних препаратів при лікуванні запальних захворювань органів черевної і тазової порожнин [7].

Встановлено, що інфікування ділянок деструкції при панкреонекрозі відбувається у 33 – 70 % хворих. Стосовно терміну інфікування, як уже зазначалося вище, існують різні точки зору. Найбільш фундаментальне дослідження останніх років [1] підтверджує, що інфікування може відбутися як у ранній період перебігу захворювання (протягом першого тижня), так і у віддалений – після третього тижня. Мікробіоциноз зони панкреонекрозу може бути дуже строкатим. Так, авторами встановлена тропність аеробних мікроорганізмів до тканинного патоморфологічного субстрату, яким є некротизовані ділянки паренхіми підшлункової залози та заочеревинної тканини. Анаеробні мікроорганізми виявили тропність до паранепанкреатичних рідинних середовищ. При збільшенні площі панкреонекрозу вірогідність інфікування зростає. Існує думка про те, що чим раніше відбувається інфікування, тим більший ризик несприятливого наслідку [8]. Більше того, поміж причин смерті пацієнтів питома вага інфекційних ускладнень становить 20 – 85,7%. З

огляду на наведене використання антибіотиків при лікуванні таких хворих цілком виправдане. Інша справа, коли розпочинати їх застосовувати, а найголовніше, на нашу думку, яким шляхом вводити. Дані G. Mapes (2006) за свідчують доцільність призначення антибіотиків у ранній період захворювання. За даними інших авторів у зоні запалення домінують аеробна монокультура (37%) та аеро–анаеробна асоціація (39%). За чутливістю збудників до антибіотиків вони рекомендують емпірично застосовувати цефалоспорины III–IV поколінь, фторхінолони II–III поколінь, карбапенеми [1].

Встановлено, що профілактичне призначення антибіотиків (іміпенем) зменшувало частоту сепсису при панкреонекрозі з 30,3 до 12,2%, а частоту гнійних ускладнень з 48,5 до 14,6%, хоча смертність при цьому достовірно не знижувалася [8]. Причиною такого явища, нам здається, є безадресне призначення антибіотиків, оскільки за існуючих шляхів їх уведення всі вони не досягають «цілей».

Постійне зростання захворюваності на ГП, яке не має тенденції до зменшення, підкреслює актуальність проблеми, що особливо чітко проявляється в умовах економічних негараздів, а тим більше кризи, яка, здається, насувається. З огляду на наведене відсутність єдиної тактики лікування та введення препаратів, у тому числі й антибіотиків, збільшення частоти ускладнень внаслідок малоєфективного лікування, резистентність мікроорганізмів до застосовуваних антибактеріальних препаратів, яка постійно зростає, а головне – висока смертність при ГП, змушують фахівців постійно звертати увагу на цей розділ хірургії і більш детально його вивчати, що й зумовлює актуальність проблеми.

Однак фундаментальні дослідження, які б підтверджували ефективну адресну можливість накопичення антибіотиків у тканині підшлункової залози при різних способах їх уведення, поодинокі. Так, А. М. Зайнутдінов, І. С. Малков (2014) в експерименті вивчали накопичення цефатоксиму у тканинах підшлункової залози щурів методом високоактивної хроматографії після різних способів його введення. Встановлено, що внутрішньовенне введення антибіотика з додатковою гальванізацією зони підшлункової залози більш ефективне, ніж стандартне внутрішньовенне введення. Проте максимально цефатоксим виявлявся через 24 год, коли його кількість в основній і контрольній групі була встановлена на рівні  $(0,294 \pm 0,1)$  і  $(0,037 \pm 0,1)$  мг/мл відповідно. У разі застосування цієї методики при лікуванні хворих із панкреонекрозом середнього і тяжкого ступеня у 14,8% хворих основної групи ( $n = 27$ ) виникли гнійні ускладнення, які мали відносно локалізований характер. У контрольній групі такі ускладнення виникли у 34,6% хворих і мали поширений характер. Статистична різниця за цим показником між групами була достовірною. Смертність в основній групі була дещо нижчою, ніж у контрольній – 11,1 і 15,4% відповідно, хоча без достовірної різниці.

Мета дослідження: провести порівняльний аналіз накопичення антибіотика в підшлунковій залозі при різних

способах його введення з метою покращення результатів лікування ПП.

### **Матеріали і методи дослідження**

Дослідження проведено на 20 статевозрілих здорових щурах-самцях різного забарвлення породи Wistar, масою тіла 300 – 350 г, віком 3 – 5 міс. Усі лабораторні процедури виконували з дотриманням біоетичних принципів відповідно до Гельсінської декларації про гуманне ставлення до лабораторних тварин. Піддослідних тварин утримували на загальнолабораторному режимі і включали в експеримент після адаптації протягом трьох діб. Догляд, годування (екструдований комбікорм), доступ до води, режим утримання і виведення тварин з експерименту відповідали вимогам нормативних документів. Роботу виконували на базі експериментальної лабораторії кафедри патологічної анатомії Медичного інституту Сумського державного університету (завідувач кафедри доктор медичних наук професор А. М. Романюк) спільно із Сумським обласним лабораторним центром МОЗ України (завідувач лабораторії лікар-бактеріолог вищої категорії Т. С. Габелок). Відповідно до поставлених завдань експериментальні тварини були розподілені на чотири групи по 5 у кожній групі. Принцип розподілу тварин по групах був таким. Тваринам 1-ї групи антибіотик (цефтриаксон) вводили стандартним внутрішньом'язовим методом; тваринам 2-ї групи – внутрішньоочеревинно, тваринам 3-ї групи – за лімфотропною методикою після попередньої фіксації у положенні лежачи на животі з опущеною головою. Маніпуляцію виконували у паравертебральній зоні на лінії, яка з'єднує кути лопаток. В основі методики – введення лімфостимулюючих препаратів (лімфоретиків), спазмолітиків, антикоагулянтів, знеболювальних-протизапальних препаратів та антибіотиків. Як лімфоретик застосовували 16 ОД лідази, яку вводили першою. Потім вводили спазмолітик (но-шпа), антикоагулянт (гепарин), протизапальний препарат (кетоцеф) і, нарешті, знеболювальний препарат. Дозу всіх препаратів розраховували на кілограм маси тіла тварини за відомою методикою (Ю. Р. Риболовлев, С. Р. Риболовлев. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности, 1979). Між введенням препаратів витримували інтервал у 2 хв. Тваринам 4-ї групи антибіотик не вводили (контроль).

### **Результати**

Через 2 год після введення антибіотика тварини всіх груп були виведені із досліду шляхом декапітації – цервікальної дислокації. Надалі у стерильних умовах виконували лапаротомний розтин і здійснювали забір підшлункової залози в об'ємі 10 – 12 мм<sup>3</sup> з медіальної третини (головка) і в такому ж об'ємі з латеральної третини з фіксацією матеріалу у стерильній пробірці формаліном. Відразу матеріал відправляли в бактеріологічну лабораторію для дослідження згідно з Наказом МОЗ України №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення

чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». У такий спосіб був створений секційний матеріал від 20 дослідних тварин. Кожний препарат містив часточку підшлункової залози від латеральної і медіальної її частин. Перша серія препаратів містила матеріал, відібраний від щурів після внутрішньом'язового введення антибіотика; друга – після внутрішньоочеревинного введення антибіотика; третя – після лімфотропного введення антибіотика; четверта – зразки підшлункової залози без введення антибіотика (контроль). Маса кожного зразка коливалася від 0,734 до 0,402 г. За допомогою автоматичної піпетки в кожен пробірку «Епендорф» із досліджуваним матеріалом була внесена аналогічна маса фізіологічного розчину, тобто отримано розведення 1:1. Як носій антибактеріального препарату використовували паперовий диск. Утворення зони затримки росту (ЗЗР) лабораторної культури *E. coli* відбувалося внаслідок дифузії антибактеріального препарату з носія у зону лабораторної культури *E. coli*. У кожен чашку Петрі поміщали по 4 диски досліджуваних проб і один контрольний диск із цефтриаксоном. Результати дослідження вивчали через 48 год, визначаючи діаметр ЗЗР лабораторної культури та порівнюючи з контролем.

Встановлено, що у препаратах після внутрішньом'язового введення цефтриаксону діаметр ЗЗР коливався у межах 11 – 14 мм, у середньому становив 13 мм. У препаратах після внутрішньоочеревинного введення цефтриаксону діаметр ЗЗР становив 14 – 18 мм, у середньому 16,4 мм. У препаратах після лімфотропного введення цефтриаксону діаметр ЗЗР коливався у межах 20 – 27 мм і в середньому становив 22 мм. У контрольній серії препаратів (без введення антибіотика) ЗЗР не було. Загалом ЗЗР під дією гомогенату підшлункової залози з медіальної і латеральної третин практично не відрізнялася.

### **Обговорення**

Уведений за стандартною методикою (внутрішньом'язово) цефтриаксон через 2 год накопичувався у підшлунковій залозі в кількості, достатній для гальмування росту лабораторної культури *E. coli*. При цьому площа ЗЗР становила 13 мм у діаметрі. При внутрішньоочеревинному введенні цефтриаксон накопичувався у підшлунковій залозі в кількості, яка викликала гальмування росту лабораторної тест-культури *E. coli* на площі 16 мм у діаметрі, що було більше, ніж при внутрішньом'язовому його введенні на 3 мм. Хоча дана різниця в ефективності гальмування росту лабораторної тест-культури *E. coli* не була яскраво виражена, все ж видно, що вона існувала. Отже, цю різницю можна вважати свідченням більш адресної доставки антибіотика до підшлункової залози.

При лімфотропному підведенні цефтриаксону ЗЗР мала діаметр 22 мм, тобто на 9 – 10 мм більше, ніж після внутрішньом'язового введення, і на 6 мм більше, ніж після внутрішньоочеревинного введення, що перевершувало у 1,84 разу ефективність внутрішньом'язового введення препарату за рівнем гальмування росту лабораторної



**Розміри ЗЗР лабораторної тест-культури E.coli (мм) при різних способах введення антибіотика до підшлункової залози**

Спосіб введення антибіотика	Третина підшлункової залози, з якої здійснювали забір матеріалу	
	латеральна	медіальна
Внутрішньом'язовий (n = 5)	12,0	2,0
	12,0	3,0
	13,0	3,0
	11,0	2,0
	13,0	4,4
Середнє значення	12,0	13,0
Внутрішньо-очеревинний (n = 5)	16,0	16,0
	18,0	17,0
	16,0	16,0
	18,0	17,0
	14,0	14,0
Середнє значення	16,4	16,0
Лімфотропний (n = 5)	20,0	19,0
	21,0	20,0
	22,0	22,0
	20,0	20,0
	27,0	26,0
Середнє значення	22,0	21,4
Без введення антибіотика (n = 5)	Усі препарати без ЗЗР	

тест-культури і у 1,43 разу – ефективність внутрішньо-очеревинного введення (див. таблицю).

Порівнюючи результати нашого дослідження, у якому ефективність накопичення антибіотика було чітко видно вже через 2 год після його підведення до підшлункової залози, з результатами дослідження інших авторів (А. М. Зайнутдінов, І. С. Малков, 2014), які встановили максимальне накопичення антибіотика (цефатоксиму) лише через 24 год при внутрішньовенному його введенні з одночасною гальванізацією зони підшлункової залози, бачимо чітку перевагу запропонованої нами методики. Згадані автори змогли суттєво зменшити кількість ускладнень і обмежити їх поширеність, проте летальність не мала достовірної різниці, а складність й «об'ємність» їхньої методики не сприяє її широкому застосуванню.

**Висновки**

1. Запропоновану лімфотропну методику введення антибіотиків регіонально до підшлункової залози вважаємо адресною.
2. Порівняно з іншими методами лімфотропне введення антибіотиків є максимально інтенсивним.
3. Методика лімфотропного введення антибіотиків має найбільші перспективи у клінічній панкреатологічній практиці.

**Перспективи подальших досліджень.**

Вивчити особливості застосування даної методики при лікуванні хворих із гострим панкреатитом, оцінивши близькі й віддалені результати.

**Підтвердження**

**Джерело фінансування.** Роботу виконано за кошти державного бюджету.

**Конфлікт інтересів.** Немає.

**Участь авторів.** Дужий І. Д. – концепція і дизайн дослідження, редагування тексту; АльЯмані Н. Д. – збір та опрацювання матеріалів, написання тексту; Кравець О. В., Мисловський І. А. – збір та опрацювання матеріалів.

**Етичні аспекти.** Дослідження розглянуто Комітетом з етики при Медичному інституті Сумського державного університету.

**References**

1. Nychytaylo MYu, Andriuschenko DV, Mahlovanj VA, Andriuschenko VP. The characteristics of the modern bacterial factors in acute pancreatitis and their clinical significance in justification of medical tactics. International Journal of Antibiotics and Probiotics. 2017;1(2): 61–72. doi: 10.31405/ijap.1–2.17.04. [In Ukrainian].
2. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Parrilla P. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. Arch Surg. 2002;137(9):1060–62. doi: 10.1001/archsurg.137.9.1060.
3. Viskunov VG, Asatryan AA, Protsenko SI. Pathomorphological analysis pancreas in different forms pancreatic necrosis. Journal of Experimental and Clinical Surgery. 2011;4(1):135–9. [In Russian].
4. Muddana V, Whitcomb DC, Papachristou GI. Current management and novel insights in acute pancreatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2009; 3(4):435–44. doi: 10.1586/egh.09.27.
5. Isaji S, Takada T, Kawarada Yo, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis: surgical management. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006;13(1):48–55. doi: 10.1007/s00534-005-1051-7.
6. Banks PA, Freeman MI. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006; 101(10): 2379–400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x.
7. Duzhyi ID, Shymko VV, vynakhidnyky; Sumy State University patentovlasnyk. Sposib likuvannia khvorykh na hostryi apendytsyt. Patent Ukrainy No 122753. 2018 Ver 2. [In Ukrainian].
8. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A Randomized Multi-center Clinical Trial of Antibiotic Prophylaxis of Septic Complications in Acute Necrotizing Pancreatitis With Imipenem. Surg Gynecol Obstet. 1993;176(5):480–3. PMID: 8480272.

Надійшла 26.01.2020