

## Клінічні результати застосування лімфотропної антибіотикотерапії у хворих із гострим панкреатитом

І. Д. Дужий, О. Л. Ситнік, Г. І. П'ятикоп

Сумський державний університет

## Clinical results of application of lymphotropic antibioticotherapy in patients with an acute pancreatitis

I. D. Duzhyi, O. L. Sytnik, G. I. Piatikop

Sumy State University

### Реферат

**Мета.** Порівняти клінічні результати застосування при гострому панкреатиті лімфотропної терапії і стандартної методики парентерального введення препаратів.

**Матеріали і методи.** Вивчено клінічні дані, рівні нейтрофільної еластази сироватки крові на тлі лімфотропної і стандартної медикаментозної терапії. З огляду на це хворі розподілені на дві групи.

**Результати.** Під впливом лімфотропної терапії у хворих спостерігали істотне зменшення рівня нейтрофільної еластази сироватки крові та частоти виявлення великовогнищевого панкреонекрозу, зниження летальності майже вдвічі.

**Висновки.** Лімфотропне введення антибіотиків і протизапальних засобів сприяє швидкому гальмуванню запального процесу в підшлунковій залозі та попереджає поглиблення панкреонекрозу завдяки інгібуванню активності нейтрофільної еластази, що знижує летальність.

**Ключові слова:** гострий панкреатит; нейтрофільна еластаза; альтернативна методика лікування.

### Abstract

**Objective.** To compare the clinical results of application of lymphotropic therapy and standard procedure of parenteral introduction of preparations.

**Materials and methods.** There were studied clinical data, levels of the neutrophil elastase in the blood serum on background of lymphotropic and standard medicinal therapy. Taking into account the above mentioned conditions, the patients were distributed into two groups.

**Results.** Under the influence of lymphotropic therapy in the patients there were observed essential reduction of the neutrophil elastase level in the blood serum and frequency of diagnosis of the large-focus pancreonecrosis, and lowering lethality merely twice.

**Conclusion.** Lymphotropic introduction of antibiotics and antiinflammatory preparations promotes rapid deceleration of inflammatory process in pancreatic gland and prevents the pancreonecrosis progress due to inhibition of the neutrophil elastase activity, what lowers lethality.

**Keywords:** acute pancreatitis; neutrophil's elastase; alternative method of treatment.

Гострий панкреатит (ГП) входить до ряду найбільш частих гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини та відрізняється від інших патологічних процесів непередбачуваним перебігом [1]. Результати лікування хворих із ГП не задовольняють хірургів: летальність лишається на рівні 7–15%, а при некротичній формі ГП сягає 40–70% [2]. Основною причиною летальності при ГП вважають синдром поліорганної недостатності (СПОН) [3, 4].

Патогенез захворювання дуже складний. Порушення реології та мікроциркуляції у самій підшлунковій залозі (ПЗ) за рахунок складжу і мікротромбування, вихід у навколосудинний простір панкреатичних ферментів з протео-, ліпо- і глюколітичною та іншими властивостями призводять до масивного ферментативного ушкодження та некрозу як самої ПЗ, так і парапанкреатичних тканин. Контамінація некротичних зон мікроорганізмами, які у значній кількості містяться в суміжних органах, у 15–51% хворих відбувається вже на початку захворювання [5]. Саме

інфікування вогнищ ферментативного некрозу є однією з провідних ланок патогенезу гнійно-септичних ускладнень ГП та СПОН. Доведено, що інфікований панкреонекроз (ІПН) і СПОН мали порівнянний вплив на летальність при ГП – близько 30% хворих з ІПН та СПОН помирили, а якщо ІПН і СПОН поєднувалися, ризик смертності зростав удвічі [6]. «Відхилення» ферментів ПЗ у кровообіг спричиняє запально-некротичні зміни в інших органах та системах, що сприяє розвитку СПОН та погіршує результати лікування хворих. Саме пошук об'єктивних методів точного прогнозування і своєчасного попередження розвитку інфекційних ускладнень при даній хірургічній патології має важливе практичне значення для сучасної медицини [7].

Дослідження ролі нейтрофільних лейкоцитів у патогенезі ГП довело, що нейтрофільна еластаза не лише бере участь у пошкодженні тканини ПЗ, а й посилює системну запальну відповідь, спричиняючи тяжкий перебіг захворювання. Інгібування активності нейтрофільної еласта-

зи *in vivo* значно зменшувало транслокацію лейкоцитів і знижувало тяжкість перебігу ГП. Тому пригнічення активності нейтрофільної еластази може бути багатонадійною стратегією в лікуванні хворих із ГП [8, 9].

Через мікроциркуляторні та реологічні порушення препаратів, у тому числі антибіотики, введені у кровоносне русло, не можуть «дістатися» зони некротичного вогнища в достатній концентрації. Провідну роль у збереженні гомеостазу відіграє регіональний лімфатичний апарат. Лімфатична система одна з перших реагує на запальний процес будь-якої локалізації. В період розвитку ГП і прогресування ендогенної інтоксикації вона не лише бере участь в реакціях імунітету, а й виконує комплексну функцію дренажу, механічної і біологічної інтракорпоральної детоксикації. Впливаючи на стан регіонального лімфатичного колектора, можна запобігти порушенню гомеостазу в ПЗ, що сприяє зворотному розвитку запального процесу [10].

Мета дослідження: порівняти клінічні результати застосування при ГП лімфотропної терапії і стандартної методики парентерального введення препаратів.

### Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 165 хворих, які проходили стаціонарне лікування з приводу ГП. У 82 хворих (контрольна група) антибіотик (цефтріаксон) вводили стандартним способом на тлі патогенетичної терапії. Середній вік хворих контрольної групи становив  $(44,9 \pm 13,2)$  року. Чоловіків було 58 (70,7%), жінок – 24 (29,3%). В основній групі 83 хворим проводили лімфотропну антибактеріальну терапію за розробленою оригінальною методикою. В основній групі чоловіків було 51 (61,4%), жінок – 32 (38,6%). Середній вік хворих цієї групи становив  $(53,3 \pm 14,3)$  року.

З огляду на вік, більшість хворих мали супутні соматичні захворювання. Зокрема, ішемічну хворобу серця діагностовано у 25,3% хворих основної групи і у 29,4% хворих контрольної групи, гіпертонічну хворобу – у 8,4 і 7,1% хворих відповідно, цукровий діабет 2-го типу – у 6,0 і 4,7% хворих відповідно. Зазначене свідчить про репрезентативність обох досліджуваних груп.

Антибіотик вводили таким чином. У положенні хворого лежачи на будь-якому боці в регіональну зону до ПЗ, яка визначається паравертебрально по лінії, що з'єднує кути лопаток, вправо чи вліво на 2 см від остистих відростків шляхом ін'єкції у м'яз – випрямляч спини вводили препарат, що збуджує лімфоутворення (лідаза 32–64 ОД), після чого вводили спазмолітик (но-шпа 2 мл чи еуфілін 24% 1–2 мл), далі – гепарин 5 000 ОД, після цього – протизапальний і знеболювальний препарат (кеталгін 30 мг або диклофенак 2 мл), останнім вводили антибіотик цефтріаксон (1 г). Між введеннями препаратів зберігали експозицію у 5 хв, не виймаючи голки із м'яза. У перший день захворювання препарати вводили двічі на добу з інтервалом 12 год, а потім (через 2–3 доби) 1 раз на добу.

Клінічні дослідження проводили з акцентуванням на тривалість та інтенсивність больового синдрому, нудоти, блювання та інших проявів синдрому інтоксикації. При

ультразвуковому дослідженні (УЗД), яке проводили на сканері Honda Electronic HS – 2000, визначали розміри ПЗ, верифікували рідинні утворення та осередки деструкції.

Лабораторно визначали рівень нейтрофільної еластази в сироватці крові. Дослідження проводили в динаміці: при госпіталізації та після 5 днів лікування. Хворі обох груп були розподілені на 2 підгрупи: 1-ша – хворі, госпіталізовані протягом 1-ї доби захворювання, 2-га – хворі, госпіталізовані після 24 год.

Статистично значущу відмінність результатів визначали за критерієм Фішера.

### Результати

У хворих основної групи уже після першого сеансу лімфотропного введення антибактеріальних і протизапальних препаратів больовий синдром поступово локалізувався в надчеревній ділянці, значно зменшувалася його інтенсивність. Хворі характеризували цей біль як «тупий» або «ниючий». На 2-гу добу всі хворі відмічали зникнення нудоти та блювання, 67 (80,7%) хворих вказали на відсутність спонтанного болу, який виникав лише при пальпації передньої черевної стінки. Протягом 5 днів лікування ознаки інтоксикації (слабкість, сухість у ротовій порожнині) зникали у всіх пацієнтів; температура тіла у 65 (78,3%) хворих зменшилася від субфебрильної ( $37,9–37,4$  °C) до нормальної, а у 18 (21,7%) хворих вона залишилася нормальною.

У контрольній групі больовий синдром істотно знижувався протягом 2–3-ї доби від початку лікування. На 3-тю добу 57 (69,5%) хворих не скаржилися на спонтанний біль, а у 11 (13,4%) хворих больовий синдром тривав більше 5 днів. На 3-тю добу лікування 19 (23,2%) хворих скаржилися на нудоту та блювання. Субфебрильна температура тіла у 24 (29,3%) хворих трималася більше 5 днів.

Як видно з *табл. 1*, рівень нейтрофільної еластази сироватки крові у хворих основної та контрольної груп при госпіталізації після 24 год з моменту маніфестації ГП децю перевищував ( $p > 0,05$ ) показник пацієнтів, госпіталізованих протягом 1-ї доби захворювання.

На 5-ту добу лікування рівень нейтрофільної еластази у хворих 1-ї підгрупи основної групи знизився на  $154,2$  нмоль/хв  $\times$  мл ( $p < 0,01$ ), а у хворих 1-ї підгрупи контрольної групи – на  $85,8$  нмоль/хв  $\times$  мл ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 2-ї підгрупи основної групи рівень нейтрофільної еластази у процесі лікування знизився на  $126,2$  нмоль/хв  $\times$  мл ( $p < 0,05$ ), у хворих 2-ї підгрупи контрольної групи – на  $89,8$  нмоль/хв  $\times$  мл, що у 1,4 разу менше.

Розміри ПЗ за даними УЗД на 5-ту добу лікування у хворих основної групи становили: головка –  $(20,2 \pm 4,9)$  мм, тіло – до  $(13,8 \pm 4,4)$  мм, хвіст – до  $(7,2 \pm 2,3)$  мм. У хворих контрольної групи ПЗ у ділянці головки сягала  $(28,2 \pm 4,5)$  мм, тіла –  $(23,8 \pm 4,8)$  мм, хвоста –  $(15,0 \pm 4,1)$  мм.

Базуючись на даних УЗД в динаміці лікування, ми виявили у хворих морфологічні прояви ГП (*табл. 2*). Найбільш частою була набрякова форма ГП в обох групах пацієнтів. Частота дрібновогнищевих некротичних змін ПЗ у групах

Таблиця 1. Вплив антибактеріальної терапії на рівень нейтрофільної еластази у сироватці крові при ГП

Показник	Групи хворих							
	основна (лімфотропна антибактеріальна терапія)				контрольна (стандартна антибактеріальна терапія)			
	при госпіталізації		через 5 днів		при госпіталізації		через 5 днів	
	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	1-ша підгрупа	2-га підгрупа	1-ша підгрупа	2-га підгрупа
Нейтрофільна еластаза, нмоль/хв × мл	266,3±26,2	288,5±32,4	112,1±21,3	162,3±24,4	265,9±26,9	292,2±8,8	180,1±27,0	202,4±42,2

Таблиця 2. Морфологічні прояви ГП

Морфологічні зміни	Групи хворих			
	основна		контрольна	
	абс.	%	абс.	%
Набрякові зміни в ПЗ	45	54,2	36	44,0
Дрібновогнищевий панкреонекроз	32	38,6	33	40,2
Великовогнищевий панкреонекроз	6	7,2	13	15,8

була приблизно однакова. А от великовогнищевий панкреонекроз у хворих контрольної групи виявляли вдвічі частіше, ніж у хворих основної групи.

Оперативне лікування проведене у 9 (10,8%) хворих основної групи та у 11 (13,4%) хворих контрольної групи. Лікарняна летальність становила 2,4% (померло 2 хворих) в основній групі та 4,8% (померло 4 хворих) в контрольній групі. В основній групі післяопераційної летальності не було. У контрольній групі цей показник становив 18,2% (померло 2 хворих).

Як бачимо, проведення лімфотропної терапії вдвічі знизило лікарняну летальність у хворих із ГП, а післяопераційної летальності не спостерігали.

### Обговорення

Завдяки адресному локальному підведенню антибактеріальних та протизапальних медикаментозних засобів лімфотропна терапія має виражений позитивний вплив на перебіг ГП.

Застосування лімфотропної антибактеріальної терапії сумісно з препаратами патогенетичної дії протягом 5 діб лікування сприяло покращенню крово- та лімфообігу в органі, що привело до зменшення розмірів ПЗ. Інгібування активності нейтрофільної еластази зменшило інтенсивність запальної відповіді в паренхімі ПЗ. Завдяки цьому у хворих основної групи значно покращився клінічний перебіг ГП вже протягом 1–ї – 2–ї доби, а саме: зменшився спонтанний больовий синдром, зникли слабкість, сухість у ротовій порожнині, нудота, блювання. У пацієнтів контрольної групи зазначена симптоматика регресувала переважно на 3 – 5–ту добу лікування.

Наслідком інгібування активності нейтрофільної еластази є також істотне, майже вдвічі, зниження частоти виникнення великих ділянок деструкції паренхіми ПЗ як основного морфологічного субстрату інфікування та розвитку гнійно-септичних ускладнень ГП.

Найбільш виражений ефект лімфотропної антибактеріальної терапії сумісно з препаратами патогенетичної дії щодо зменшення активності нейтрофільної еластази спостерігали у хворих, яким лікування починали протягом 1–ї доби розвитку захворювання.

Адресне накопичувальне лімфотропне введення антибіотиків та протизапальних засобів порівняно зі стандартною медикаментозною терапією попередило поглиблення панкреонекрозу та подальший розвиток гнійно-запального процесу і СПОН. Це запобігло післяопераційній смертності та вдвічі знизило лікарняну летальність в основній групі. Зазначене дає підстави стверджувати про переваги лімфотропної терапії над стандартною.

### Висновки

1. Лімфотропне введення антибіотиків і протизапальних засобів, особливо протягом 1–ї доби розвитку ГП, сприяє швидкому гальмуванню запального процесу в ПЗ та попереджає поглиблення панкреонекрозу завдяки інгібуванню активності нейтрофільної еластази.

2. Зворотний розвиток запалення супроводжується більш швидким покращенням клінічної симптоматики ГП.

3. Попередження виникнення поширеного некрозу паренхіми ПЗ запобігає розвитку СПОН та знижує летальність при ГП.

**Фінансування.** Роботу виконано за кошти державного бюджету.

**Внесок авторів.** Всі автори зробили однаковий внесок у цю роботу.

Автори несуть повну відповідальність за всі аспекти роботи і вирішення питань, пов'язаних з точністю та цілісністю наведеної інформації.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявили, що у них немає конфлікту інтересів.

**Згода на публікацію.** Усі автори прочитали і схвалили остаточний варіант рукопису. Усі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективним напрямком досліджень є вивчення ефективності адресного лімфотропного введення інгібіторів протеаз та інгібіторів секретії ПЗ при ГП.

## References

1. Bakker OJ, Issa Y, van Santvoort HC, Besselink MG, Schepers NJ, Bruno MJ, et al. Treatment options for acute pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):462–9. doi: 10.1038/nrgastro.2014.39. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24662281.
2. Petrushenko VV, Stolyarchuk OV, Pankiv KM, Bilyk OM. Possibilities of antioxidant therapy, directed on restriction of the organs disorders in early phase of an acute necrotic pancreatitis. *Klin khir*. 2017;(10):14–6. Ukrainian. doi: 10.26779/2522–1396.2017.10.14.
3. Garg PK, Singh VP. Organ Failure Due to Systemic Injury in Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 May;156(7):2008–23. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.041. Epub 2019 Feb 12. PMID: 30768987; PMCID: PMC6486861.
4. Gliem N, Ammer–Herrmenau C, Ellenrieder V, Neeße A. Management of Severe Acute Pancreatitis: An Update. *Digestion*. 2021;102(4):503–7. doi: 10.1159/000506830. Epub 2020 May 18. PMID: 32422634; PMCID: PMC8315686.
5. Vashchuk VV, Andriushchenko VP, Khomchenko TV, Kyryk TP. Rotation of antibiotic therapy regimens as one of the ways to overcome bacterial resistance. *Health of Ukraine*. 2020;(1):15–8. Ukrainian.
6. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 Sep;139(3):813–20. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.010. Epub 2010 Jun 9. PMID: 20540942.
7. Boyko VV, Lykhman VM, Merkulov AO, Myroshnychenko DO, Tkach SV, Batsman NV, et al. Differential diagnosis of sterile and infected pancreonecrosis. *Kharkiv Surgical School*. 2021;(1):31–5. Ukrainian. doi: .
8. Wan J, Ren Y, Yang X, Li X, Xia L, Lu N. The Role of Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in Acute Pancreatitis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Jan 21;8:565758. doi: 10.3389/fcell.2020.565758. PMID: 33553136; PMCID: PMC7859271.
9. John DS, Aschenbach J, Krüger B, Sendler M, Weiss FU, Mayerle J, et al. Deficiency of cathepsin C ameliorates severity of acute pancreatitis by reduction of neutrophil elastase activation and cleavage of E–cadherin. *J Biol Chem*. 2019 Jan 11;294(2):697–707. doi: 10.1074/jbc.RA118.004376. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30455353; PMCID: PMC6333881.
10. Duzhyi ID, Shymko VV, Alyamani NJ, Piatykor HI. New possibilities of antibiotic therapy in the treatment and prevention of infected acute pancreatitis. *Kharkiv Surgical School*. 2021;(4):14–9. Ukrainian. doi: <https://doi.org/10.37699/2308–7005.4.2021.03>.

Надійшла 02.12.2022