

Ефективність лімфотропної і парентеральної антибактеріальної терапії у хворих із гострим панкреатитом

І. Д. Дужий¹, О. Л. Ситнік¹, В. Я. Пак¹, І. М. Медведєва²

¹Сумський державний університет,

²Сумська обласна клінічна лікарня

Efficacy of lymphotropic parenteral antibacterial therapy in patients with an acute pancreatitis

I. D. Duzhyi¹, O. L. Sytnik¹, V. Ya. Pak¹, I. M. Medvedieva²

¹Sumy State University,

²Sumy Regional Clinical Hospital

Реферат

Мета. Порівняти в умовах клініки результати застосування при гострому панкреатиті лімфотропної антибактеріальної терапії і стандартної методики парентерального введення антибіотиків.

Матеріали і методи. Вивчено клінічні дані, значення лейкоцитарного і гематологічного індексів інтоксикації та деякі інші показники імунітету на тлі лімфотропної і стандартної антибактеріальної терапії. З огляду на це хворі були розподілені на дві групи. Хворим основної групи антибіотики вводили лімфотропно, хворим контрольної групи – стандартно.

Результати. У хворих основної групи больовий синдром, нудота і блювання регресували протягом 2 діб лікування. Протягом 5 діб лікування зникали ознаки інтоксикації. У пацієнтів, госпіталізованих у 1–шу добу маніфестації гострого панкреатиту, значення лейкоцитарного індексу інтоксикації після 5 днів лімфотропної антибактеріальної терапії був на рівні відповідного показника практично здорових людей, кількість CD3 і CD4 статистично значущо зростала, розміри запально зміненої підшлункової залози зменшувалися.

Висновки. Лімфотропне введення антибіотиків і протизапальних засобів сприяє гальмуванню запального процесу в підшлунковій залозі. На тлі зворотного розвитку запалення швидше покращуються клінічна симптоматика гострого панкреатиту, показники загальних маркерів запального процесу та клітинного імунного захисту. Отримані дані свідчать про перевагу лімфотропної антибактеріальної терапії над стандартною (парентеральною) при лікуванні гострого панкреатиту.

Ключові слова: гострий панкреатит; показники інтоксикації; імунна система; альтернативна методика лікування.

Abstract

Objective. To compare clinical results of application of lymphotropic antibacterial therapy (LATH) versus standard method of parenteral administration of antibiotics in patients, suffering an acute pancreatitis.

Materials and methods. Clinical data, the values of the leucocyte and hematological intoxication indices, and some other indices of immunity, occurring on background of lymphotropic and standard antibacterial therapy, were studied. The patients were distributed into two groups: Group I (the main) – to whom lymphotropic antibioticotherapy was conducted, and Group II (a control one) – to whom a standard antibioticotherapy was applied.

Results. In patients of the main group the pain syndrome, belching and regurgitation have had regressed during 2 days of treatment. During 5 days of treatment the intoxication signs have been eliminated. In the patients, admitted to hospital in the first day of an acute pancreatitis manifestation, the values of the intoxication leucocytes index after 5 days of the LATH conduction were on the level of corresponding index of practically healthy people, the CD3 and CD4 quantity raised statistically significantly, and the dimensions of the inflammatory changed pancreatic gland reduced.

Conclusions. Lymphotropic injection of antibiotics and anti-inflammatory medicines promotes inhibition of inflammatory process in pancreatic gland. On background of adverse development of inflammation, a more rapid improvement of clinical symptoms of an acute pancreatitis, as well as in the indices of the common markers of inflammatory process and cellular immune defense, are observed. The data obtained witness the advantage of LATH over a standard (parenteral) one in the treatment of an acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis; indices of intoxication; immune system; alternative procedure of treatment.

Гострий панкреатит (ГП) протягом останніх десятиріч відносять до найбільш частих гострих хірургічних захворювань, він займає третю позицію в структурі причин ургентної госпіталізації [1]. Летальність при ГП, незважаючи на впровадження сучасних протоколів консервативного лікування та застосування методів мініінвазивних хірургічних втручань, коливається в межах 7 – 15%, а при некротичній формі ГП сягає 40 – 70% [2]. Основною причи-

ною летальності при ГП вважають синдром поліорганної недостатності (СПОН) [3, 4].

Одна з провідних ланок патогенезу ГП – виникнення вогнищ ферментативного некрозу паренхіми підшлункової залози (ПЗ) та парапанкреатичної клітковини, які контамінує патогенна мікрофлора. М. S. Petrov і співавтори [5] опублікували мета-аналіз, який викликав дискусію щодо ролі інфекції як найважливішого визначального фак-

тора летальності при ГП. Згадані автори показали, що інфікований панкреонекроз (ІПН) і СПОН мали порівняльний вплив на показник летальності при ГП – близько 30% хворих із ІПН та СПОН помирали, а у разі поєднання ІПН і СПОН ризик смерті хворого зростає удвічі. Саме запобігання інфікуванню осередків ферментативного некрозу і відповідно виникненню гнійно-септичних ускладнень некротичної форми ГП важливе щодо покращення результатів лікування таких хворих. Досягнення цього можливе шляхом оптимізації антибактеріальної терапії (АБТ) ГП.

Доведено, що «рутинне» призначення антибіотиків з профілактичною метою не дає бажаного клінічного ефекту та не знижує показники летальності [6]. Абсолютним показанням до АБТ вважають підтверджений ІПН або підозру на його наявність [7, 8]. В літературі немає публікацій, які містять переконливі докази переваг конкретної схеми АБТ. Зокрема, у нещодавньому мета-аналізі щодо застосування карбапенему у хворих із «тяжким гострим панкреатитом» не виявлено статистично значущого зниження частоти розвитку ІПН, дегенеративних ускладнень ГП, показника летальності, проявів «позапанкреатичної інфекції» (ураження дихальної і сечової систем, сепсис). Тому підхід до вибору схеми АБТ ґрунтувався переважно на знанні фармакокінетичних характеристик антибіотиків [9].

Зазначені дослідження спрямовані на забезпечення лікувального ефекту введенням антибіотиків в організм за стандартними методиками. Але через мікроциркуляторні і реологічні порушення 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 у ПЗ, що приводить до зворотного розвитку запального процесу [10].

Мета дослідження: порівняти в умовах клініки результати застосування при ГП лімфотропної АБТ і стандартної методики парентерального введення антибіотиків.

Матеріали і методи дослідження

У дослідження включено 165 хворих, яким проводили стаціонарне лікування з приводу ГП. У 82 хворих (контрольна група) антибіотик (цефтріаксон) вводили за стандартною методикою на тлі патогенетичної терапії. Середній вік хворих цієї групи становив $(44,9 \pm 13,2)$ року, чоловіків було 58 (70,7%), жінок – 24 (29,3%). Хворим ($n = 83$) основної групи проводили лімфотропну АБТ за розробленою оригінальною методикою. Середній вік хворих цієї групи становив $(53,3 \pm 14,3)$ року, чоловіків було 51 (61,4%), жінок – 32 (38,6%).

Спосіб уведення антибіотика. У положенні пацієнта на лівому чи правому 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 – випрамляч хребта вводили препарат, що збуджує лімфоутворення (лідаза 32 – 64 ОД), після чого вводили спазмолітик (но-шпа 2 мл чи суфілін 24% розчин 1–2 мл), гепарин 5 000 ОД, протизапальний і знеболювальний препарат (кеталгін 30 мг або диклофенак 2 мл) і антибіотик цефтріаксон (1 г). Між введенням препаратів зберігали експозицію 5 хв, не виймаючи голки із м'яза. У 1-й день захворювання препарати вводили двічі на добу з інтервалом 12 год, а потім (через 2 – 3 доби) – 1 раз на добу.

При клінічних дослідженнях акцентували на тривалість і інтенсивність больового синдрому, нудоти, блювання та інших проявів синдрому інтоксикації. При ультразвуковому дослідженні, яке проводили на сканері Honda Electronics HS – 2000, визначали розміри ПЗ, верифікували рідинні утворення та осередки деструкції, вимірювали об'єм селезінки.

Окрім цього, визначали величини лейкоцитарного (ЛШ) і гематологічного (ГШ) індексів інтоксикації, рівні CD3, CD4 і CD8. Зазначені показники імунітету вивчали в обох групах у 1-й день госпіталізації і на 5-ту добу лікування. З метою отримання нормативних досліджуваних показників обстежено 30 практично здорових осіб. Статистичну значущість відмінностей показників між групами визначали за критерієм Фішера.

Результати

У хворих основної групи вже після першого сеансу лімфотропного введення антибактеріальних і протизапальних препаратів біль поступово локалізувався в надчеревній ділянці, значно зменшувалася його інтенсивність. Хворі характеризували цей біль як «тупий» або «ниючий». На 2-гу добу всі хворі відмітили зникнення нудоти і блювання, 67 (80,7%) хворих – біль, який виникав лише при пальпації передньої черевної стінки. Після 5 діб лікування ознаки інтоксикації (слабкість, сухість у ротовій порожнині) зникли у всіх пацієнтів; субфебрильна ($37,9 - 37,4$ °C) температура тіла у 65 (78,3%) хворих знизилася до нормальної, а у 18 хворих температура тіла залишилася нормальною.

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

У хворих основної групи, госпіталізованих протягом 1-ї доби маніфестації ГП, до початку лікування показник ЛШ становив $(0,8226 \pm 0,1341)$ ум.од., а після 5 днів лімфотропної АБТ він зменшився майже до рівня показника практично здорових людей – $(0,4884 \pm 0,1268)$ ум. од. У хворих контрольної групи, госпіталізованих протягом 1-ї доби маніфестації захворювання, показник ЛШ становив

Таблиця 1. Вплив АБТ на показники інтоксикації

Показники інтоксикації	Практично здорові люди	Групи хворих							
		основна (лімфотропна АБТ)				контрольна (стандартна АБТ)			
		при госпіталізації		після 5 днів лікування		при госпіталізації		після 5 днів лікування	
		до 24 год	після 24 год	до 24 год	після 24 год	до 24 год	після 24 год	до 24 год	після 24 год
ЛП, ум. од.	0,4238 ± 0,0105	0,8226 ± 0,1341	0,8462 ± 0,1441	0,4884 ± 0,1268	0,7298 ± 0,0760	0,9873 ± 0,0207	1,2662 ± 0,1218	0,8276 ± 0,0416	1,1426 ± 0,0416
ГП, ум. од.	0,8692 ± 0,1112	2,2637 ± 0,2466	2,3667 ± 0,3268	0,9130 ± 0,10	1,5351 ± 0,10	2,2644 ± 0,4240	2,6680 ± 0,2880	2,0644 ± 0,5888	2,5888 ± 0,10

Таблиця 2. Стан клітинного імунітету у хворих із ГП

Показники імунної системи	Практично здорові особи	Групи хворих			
		основна (лімфотропна АБТ)		контрольна (стандартна АБТ)	
		при госпіталізації	через 5 днів лікування	при госпіталізації	через 5 днів лікування
CD3, %	74,14 ± 5,5	53,1 ± 5,3	69,4 ± 1,8	53,02 ± 6,1	61,5 ± 1,5
CD4, %	48,86 ± 3,95	35,9 ± 1,2	43,7 ± 1,3	36,12 ± 1,5	39,3 ± 1,3
CD8, %	25,79 ± 2,58	43,3 ± 3,9	30,1 ± 3,5	44,1 ± 2,3	38,4 ± 3,3
ВГЛ, %	5 ± 0,58	2,02 ± 0,7	4,7 ± 0,84	2,1 ± 0,7	3,2 ± 0,9
Об'єм селезінки, см ³	244,4 ± 16,2	457,5 ± 273,8	242,7 ± 115	462,2 ± 341	444,1 ± 348
Примітка.	ВГЛ – великі гранулоцитарні лімфоцити.				

(0,9873 ± 0,0207) ум.од., після 5 днів стандартної АБТ він зменшився до (0,8276 ± 0,0416) ум.од. (табл. 1).

У хворих основної групи, госпіталізованих після 24 год розвитку захворювання, показник ЛП становив (0,8462 ± 0,1441) ум. од., а через 5 днів лімфотропної АБТ він зменшився до (0,7298 ± 0,0760) ум. од., або на 0,117 ум. од. У пацієнтів контрольної групи, госпіталізованих після 24 год розвитку ГП, показник ЛП становив (1,2662 ± 0,1218) ум. од., а після п'ятиденної стандартної АБТ він зменшився до (1,1426 ± 0,0416) ум. од., або на 0,124 ум. од.

У хворих основної групи, госпіталізованих протягом 1–ї доби після маніфестації ГП, показник ГП становив (2,2637 ± 0,2466) ум. од. Після п'ятиденної лімфотропної АБТ він зменшився до (0,9130 ± 0,10) ум. од., тобто на 1,351 ум. од. У пацієнтів контрольної групи, госпіталізованих у такий самий термін маніфестації ГП, показник ГП через 5 днів АБТ зменшився з (2,2644 ± 0,4240) до (2,0644 ± 0,5888) ум. од., або на 0,2 ум. од.

У хворих основної групи, госпіталізованих після 24 год розвитку ГП, показник ГП становив (2,3667 ± 0,1441) ум. од. Через 5 днів лімфотропної АБТ він зменшився до (1,5351 ± 0,10) ум. од., або на 0,831 ум. од. У хворих контрольної групи, госпіталізованих після 24 год розвитку ГП, показник ГП через 5 днів стандартної АБТ зменшився з (2,6680 ± 0,2880) до (2,5888 ± 0,10) ум.од., або на 0,08 ум.од.

У хворих із ГП основної групи рівень CD3 при госпіталізації становив (53,1 ± 5,3)%, а після п'ятиденного лімфотропного введення антибіотика збільшився до (69,4 ± 1,8)%, тобто на 16,3% (табл. 2).

У контрольній групі через 5 днів стандартної АБТ цей показник збільшився на 8,48%, що майже удвічі менше, ніж в основній групі (p<0,05). Кількість CD4 після п'ятиденної лімфотропної АБТ збільшилась із (35,9 ± 1,2) до (43,7 ± 1,3)%, тобто на 7,8%, а після стандартної АБТ – на 3,2%, що було менше, ніж після лімфотропної терапії, на 4,6%, або у 1,7 разу (p<0,05). Кількість CD8 під впливом лімфотропної АБТ зменшилась із (43,3 ± 3,9)% при госпіталізації до (30,1 ± 3,5)%, тобто на 13,2%, а після стандартної АБТ цей показник зменшився із (44,1 ± 2,3) до (38,4 ± 3,3)%, тобто на 5,7%, що вказувало на більший у 2,3 разу (p<0,05) ефект лімфотропної АБТ.

Об'єм селезінки як провідного імунного органа під впливом лімфотропної АБТ зменшився з (457,5 ± 273,8) до (242,7 ± 115) см³, або на 214,8 см³, та майже відповідав об'єму селезінки практично здорових людей. У хворих контрольної групи, лікування яких проводили за стандартною методикою АБТ, об'єм селезінки зменшився з (462,2 ± 341) до (444,1 ± 348) см³, тобто на 18,1 см³.

В основній групі на 5–ту добу лікування розміри ПЗ на рівні її головки, тіла і хвоста зменшились із (30,2 ± 5,5) до (20,2 ± 4,9) мм, (24,2 ± 4,4) до (23,8 ± 4,4) мм та (17,2 ± 2,3) до (16,3 ± 3,9) мм відповідно.

Обговорення

Отже, у хворих основної групи клінічний перебіг ГП був значно кращим, а саме: зменшення спонтанного болювого синдрому, зникнення слабкості, сухості в рото-

вій порожнині, нудоти, блювання вже протягом 1 – 2-ї доби проведення лімфотропної АБТ.

Статистично значуще зниження показника ЛП у хворих основної групи, госпіталізованих протягом 1-ї доби маніфестації ГП, відносно даного показника у хворих контрольної групи виявило більшу ефективність лімфотропної АБТ у разі ранньої госпіталізації. При пізній госпіталізації різниця між групами за впливом АБТ на інтоксикаційний синдром не була статистично значущою.

Вплив на клітинний склад імунної системи за рахунок лімфотропної АБТ полягав у збільшенні кількості CD3, CD4 та зменшенні кількості CD8 на 13,2%, тоді як при проведенні стандартної АБТ відбулося зменшення кількості CD8 лише на 5,7%.

Зменшення селезінки у хворих основної групи до об'єму, що майже відповідав об'єму селезінки практично здорових людей, підтверджує позитивний вплив лімфотропної АБТ на імунну систему опосередковано через селезінку.

Зменшення розмірів запаленої ПЗ у хворих основної групи під впливом лімфотропної АБТ в поєднанні з уведенням нестероїдних протизапальних засобів свідчить про гальмування та зворотний розвиток запального процесу в цьому органі.

Висновки

1. Лімфотропне введення антибіотиків і протизапальних засобів сприяє швидкому гальмуванню запального процесу в ПЗ, оскільки препарати діють адресно. Ефект запропонованого лікувального методу найбільш виражений у разі його застосування в перші 24 год розвитку ГП.

2. Зворотний розвиток запалення супроводжується більш швидким покращенням клінічної симптоматики ГП, показників загальних маркерів запального процесу та клітинного імунного захисту, що в поєднанні зі зменшенням об'єму селезінки свідчить за імуномодулюючу дію лімфотропної АБТ.

3. Отримані дані підтверджують перевагу лімфотропної АБТ над стандартною при лікуванні ГП і її адресність.

Перспективи досліджень. Порівняльне вивчення впливу лімфотропної антибактеріальної терапії і стандартної методики парентерального введення антибіотиків на розвиток ускладнень ГП є перспективним напрямком і потребує подальшого накопичення клінічного матеріалу.

Фінансування. Роботу виконано за кошти державного бюджету.

Внесок авторів. Дужий І. Д. – концепція, дизайн дослідження, редагування; Ситнік О. Л. – аналіз отриманих даних; Ситнік О. Л., Пак В. Я. – збір матеріалу, написання і редагування тексту; Медведєва І. М. – збір матеріалу. Автори

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

Конфлікт інтересів. Автори, які взяли участь в цьому дослідженні, заявили, що у них немає конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

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

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. Petrusenko 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. 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.
6. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):330–5. doi: 10.1097/MOG.0000000000000456. PMID: 29957661; PMCID: PMC6245573.
7. Gomes CA, Di Saverio S, Sartelli M, Segallini E, Cillonì N, Pezzilli R, et al. Severe acute pancreatitis: eight fundamental steps revised according to the 'PANCREAS' acronym. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020 Oct;102(8):555–9. doi: 10.1308/rcsann.2020.0029. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32159357; PMCID: PMC7538721.
8. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020 Jan;158(1):67–75.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064. Epub 2019 Aug 31. PMID: 31479658.
9. Guo D, Dai W, Shen J, Zhang M, Shi Y, Jiang K, Guo L. Assessment of Prophylactic Carbapenem Antibiotics Administration for Severe Acute Pancreatitis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion*. 2022;103(3):183–91. doi: 10.1159/000520892. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35026770.
10. Duzhyi ID, Shymko VV, Alyamani NJ, Piatykov 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 21.11.2022