



І. Д. Дужий<sup>1</sup>, В. В. Шимко<sup>2</sup>,  
Н. Д. АльЯмані<sup>1</sup>,  
Г. І. П'ятикоп<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сумський державний  
університет, медичний  
інститут

<sup>2</sup>КНП СОР «Сумська обласна  
клінічна лікарня»

© Колектив авторів

## НОВІ МОЖЛИВОСТІ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ І ПРОФІЛАКТИЦІ ІНФІКОВАНОГО ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

**Резюме.** *Вступ.* Однією із найбільш складних проблем хірургії сьогодення є лікування гострого панкреатиту, який залишається третім за частотою гострим хірургічним захворюванням. Частота останнього з кожним роком зростає. Незважаючи на здобутки фармакотерапії та інфузійної терапії летальність при гострому панкреатиті залишається на рівні 15-45%, а при розвитку гнійних ускладнень сягає 70-80%

*Актуальність проблеми.* Застосування антибіотиків при ускладненому панкреанекрозі здається очевидним, проте й антибіотикотерапія далеко не завжди призводить до бажаного результату. З огляду на це відношення хірургів до застосування антибіотиків не співпадають, особливо ж, коли мова йде про профілактичне їх застосування. Перелічене визначає актуальність проблеми.

*Мета роботи.* Вивчити можливості нових шляхів підведення антибіотиків до підшлункової залози при гострому її запаленні.

*Матеріали і методи.* Нами вивчені безпосередні наслідки застосування антибіотиків при гострому панкреатиті за умови введення їх лімфотропним шляхом. Обстеження хворих проводили за загальноприйнятими методами, включаючи УЗД при госпіталізації і на 4 добу лікування.

*Результати та їх обговорення.* Протягом перших 4 діб лікування стан хворих практично нормалізувався: біль у першу добу локалізувався в епігастрії, змінившись з різучого й «рвучого» на тупий, зникла слабкість, сухість у ротовій порожнині, нормалізувалася температура. Кількість лейкоцитів зменшувалася з  $(10,5 \pm 3,8) \times 10^9/\text{л}$  до  $(6,6 \pm 2,4) \times 10^9/\text{л}$ . Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф-Каліфом зменшувався на  $(2,63 \pm 0,7)$  ум. од., ШОЕ – нормалізувалася, кількість амілази крові зменшувалася у середньому з 500 до 50 ум. од. Перелічене було зумовлено зменшенням об'єму підшлункової залози в ділянці голівки, тіла, хвоста на 6,4-3,9-7,0 мм відповідно.

*Висновки.* Лімфотропний шлях підведення антибіотиків до запаленої підшлункової залози сприяв її зменшенню, що супроводжувалося покращенням показників запального процесу за Кальф-Каліфом, зменшенню кількості лейкоцитів і ШОЕ, зменшенню об'єму залози й ліквідації больового синдрому та інших ознак захворювання вже до 4 доби.

**Ключові слова:** *гострий панкреатит, панкреанекроз, антибіотики, альтернативні методи.*

### Вступ

Найбільш складною проблемою сьогодення залишаються можливості лікування гнійних патологічних процесів. До таких відносяться захворювання грудної й черевної порожнин та інфіковані виразки нижніх кінцівок. Складнощі лікування зазначених процесів зумовлюються типом збудника, який призвів до гнійного запалення, можливою комбінацією мікрофлори в зоні враження та її чутливості до антибіотиків, які можуть бути застосовані у

кожного конкретного хворого. До найбільш поширених захворювань черевної порожнини, які часто потребують застосування антибактеріальних препаратів, відноситься гострий панкреатит, який займає третє місце поміж усіх ургентних патологічних процесів. Досягнення фармакотерапії та інфузійних методик лікування гострих інфекційно-запальних процесів у хірургії суттєво зменшили тяжкість перебігу гострого панкреатиту. Проте, незважаючи на ці здобутки, летальність при гострому панкре-



атиті залишається на високих цифрах (15-45%), не зменшуючись протягом останніх десятиліть [1]. Проте загальновідомо, що інфікування паренхіми підшлункової залози у максимальному обсязі відбувається протягом 1-3 тижнів захворювання, чому сприяє вихід за межі судинного русла таких ферментів як ліпаза, трипсин, еластаза. Під впливом еластази відбувається лізис венулярних стінок і міжчасткових сполучно-тканинних перетинок, що супроводжується крововиливами й поширеним ферментним аутолізом залози та парапанкреатичної клітковини. Одночасна активація калікреїнокінінової, плазмінової та тромбінової систем веде до глибоких порушень мікроциркуляції й мікротромбозів [2]. Виникаючий при цьому некроз тканин та масштаб його поширення і парапанкреатичної деструкції сприяють мікробній контамінації, що, залежно від стану реактивності організму, може у зазначений термін (2-3 тижні) призвести до формування абсцесу залози, інфікованої псевдокісти, парапанкреатичного інфільтрату, перитоніту, абсцесів черевної порожнини, флегмони заочеревинної клітковини, гнійного оментобурситу, арозивних кровотеч, шлунково-кишкових кровотеч, формування нориць, сепсису. На підставі сумарного аналізу даних джерел літератури встановлено, що основними збудниками панкреатичної інфекції залишаються грамнегативні мікроорганізми, зокрема *Escherichia coli*, частота виділення яких досягає 25-36 %, менш часто виявляється *Pseudomonas spp.* — 12%, *Klebsiella spp.* — 13%. На цьому тлі *Enterococcus faecalis* виявлявся у 3-40%, а *Staphylococcus aureus* — у 2-57% [3, 4]. У разі розвитку інфекційних ускладнень саме в цей тритижневий термін спостерігається максимальний рівень летальності — 19-40% [4]. Загалом же, інфікування підвищує летальність при гострому панкреатиті до 70-80% [5] і навіть до 85,7% [6, 2]. Саме це робить проблему застосування антибіотиків при гострому панкреатиті надзвичайно важливою, оскільки лише своєчасне і адекватне їх призначення здатне призвести до обмеження патологічного процесу у підшлунковій залозі і сприятливого закінчення захворювання [7, 2]. Саме з огляду на це особливо важливим залишається питання щодо доцільності застосування антибіотиків у асептичній стадії панкреатиту [3]. Думки дослідників з цього питання розділились. До початку нашого тисячоліття застосування антибіотиків при гострому панкреатиті вважалося обов'язковим. У подальшому, з огляду на відсутність впливу антибіотикотерапії на летальність, погляди на профілактику гнійних ускладнень шляхом застосування антибіотиків змінилися. Навіть у Наказі МОЗ України № 297 від 02 квітня 2010 р. питання щодо засто-

сування антибіотикопрофілактики при гострому панкреатиті взагалі не розглядається.

### Актуальність проблеми

Оскільки ендогенне й екзогенне інфікування некротичних тканин підшлункової залози нерідко закінчується розвитком гнійних ускладнень та тяжким абдомінальним сепсисом, а питання щодо профілактичного застосування антибіотиків при гострому панкреатиті остаточно не вирішене, потрібно шукати надійні шляхи профілактики гнійних ускладнень [4]. З огляду на це, виникає думка про причину невдач антибактеріальної терапії гострого панкреатиту. Чи не пов'язана вона з методами введення антибіотиків в організм людини хворої на гострий панкреатит? Відповідь на це питання вже існує. У експериментальній роботі з вивчення ефективності накопичення антибіотика цефтриаксона (препарат III покоління) у підшлунковій залозі при введенні його в організм дослідних тварин внутрішньом'язово, внутрішньоперитонеально й лімфотропно (ЛТ) встановлено, що зона затримки росту лабораторної культури *E. coli* внаслідок її гальмування цефтриаксоном на мікроорганізм була ефективнішою при лімфотропному введенні препарату ніж при внутрішньом'язовому у 1,84 рази [8]. Необхідність вивчення ефективності лікування гострого панкреатиту шляхом лімфотропного введення антибіотика обґрунтовує актуальність проблеми.

### Мета роботи

Вивчити можливості застосування антибіотиків при лікуванні й профілактиці інфікованого гострого панкреатиту шляхом лімфотропного їх введення та оцінити ефективність.

### Матеріали та методи досліджень

У процесі реалізації мети ми вивчили наслідки застосування методики лімфотропної антибактеріальної терапії у 17 досліджених, яка була застосована на тлі базової інфузійної терапії. Середній вік хворих становив  $(44,9 \pm 13,2)$  роки. Осіб чоловічої статі було 12 (70,6%), жіночої — 5 (29,4%).

Обстеження проводили за загальноприйнятими методиками з наголосом на ті, які висвітлюють редукцію загально-запального процесу в організмі хворих. Вивчаючи скарги, звертали увагу на тривалість та інтенсивність больового синдрому, який, як відомо, залежить від інтенсивності запального процесу, що впливає на розміри підшлункової залози й розтягнення її капсули. Вивчали тривалість слабості, нудоти і сухості у ротовій порожнині, які залежать від рівня токсичного синдрому.



При проведенні дослідження на всіх етапах ретельно вивчали лейкоцитарну формулу, яка, залежно від вмісту молодих незрілих її компонентів, визначає стан інтоксикації, що залежить від рівня запального процесу і, що важливо, від рівня контамінації зони некрозу мікрофлорою шлунково-кишкового тракту.

Відхилення рівня ферментів підшлункової залози у кров й оточуючі тканини вивчали за показниками амілази крові. Визначали також рівень імуноглобулінів та великих гранулярних лімфоцитів.

### Результати досліджень та їх обговорення

Враховуючи, що при лімфотропній терапії антибактеріальні препарати затримуються у лімфатичних вузлах до 48 і навіть 72 годин [8], введення препаратів у першу добу виконували двічі через 12 годин, а у подальшому – один раз на добу [9]. Вже після першого сеансу лімфотропного введення антибактеріальних і протизапальних препаратів больовий синдром поступово локалізувався у епігастральній зоні й змінював характер з різучого чи «розриваючого» на тупий і ниючий. На кінець другої доби спонтанний біль «переходив» у 80% хворих у «провокативний» та виникав при пальпації. Ознаки інтоксикації (слабкість, сухість у ротовій порожнині, нудота і блювота) зникали у всіх досліджених. Температура у 11 хворих зменшувалася від субфебрильної (37,9-37,4°C) до нормальної, а у 6 вона залишилася нормальною.

Об'єктивним підтвердженням зменшення інтоксикації було зменшення кількості лейкоцитів з  $10,5 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$  до  $6,6 \pm 2,4 \times 10^9/\text{л}$ . Як бачимо різниця у кількості лейкоцитів становила  $3,9 \pm 1,4 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Кальф–Каліфом, який є інтегруючим показником загального синдрому запалення, а разом з тим і показником дезінтоксикації, зменшувався до 4 доби з  $(4,73 \pm 1,42)$  ум. од. до  $(2,1 \pm 0,6)$  ум.од., тобто на  $(2,63 \pm 0,7)$  ум. од. Паралельно з цим ШОЕ зменшувалася з  $(17 \pm 7,1)$  мм/год до  $(8,4 \pm 3,1)$  мм/год, що залежало від зменшення кількості фракції глобулінів, які є запальними білками. Зменшувалася до цього часу й кількість запального білка – С-реактивного протеїну (CRP) від 4,9 мг/л до 2,8 мг/л.

Наведені об'єктивні лабораторні зміни мали макроскопічне підґрунтя, а саме: зменшення розмірів підшлункової залози на рівні її голівки, тіла й хвоста від  $(30,2 \pm 5,5)$  до  $(20,2 \pm 4,9)$ , від  $(24,2 \pm 4,4)$  до  $(23,8 \pm 4,4)$  та від  $(16,3 \pm 3,9)$  до  $(17,2 \pm 2,3)$  мм відповідно. Тобто, зменшення об'єму запаленої підшлункової залози відбулося на 6,4-3,9-7,0 мм відповідно. Отже бачимо, що на тлі зменшення об'єму запаленої підшлункової залози, що відповідає нашим попереднім експериментальним даним [10, 9], мало місце значне покращення перебігу гострого панкреатиту, а саме: зменшення спонтанного больового синдрому, ліквідація слабкості, сухості в ротовій порожнині, нудоти, блювоти; покращення об'єктивних показників загального запального процесу (зменшення лейкоцитозу й ШОЕ, «вирівнювання» лейкоцитарної формули, зменшення індексу лейкоцитарної інтоксикації й наближення його до нормального показника у здорових осіб) та зменшення у 10 разів кількості амілази крові (від 500 до 50 ум. од.), що свідчить про зменшення інтенсивності запального процесу та ущільнення судинних стінок, за рахунок чого зменшується проникність останніх і, зрозуміло, зменшується можливість для відхилення ферментів у паравазальну клітковину. Перелічені показники підтверджують зворотній розвиток запального процесу. Гнійно-септичні ускладнення розвиваються переважно в термін до 4-х тижнів, а загальний рівень летальності у цей час становить 19-40% [5, 1, 4]. У обстежених нами хворих взагалі не було ускладнень, як і не зареєстровано випадків летальності.

### Висновки

- 1) Лімфотропний метод введення в організм хворого антибіотиків й протизапальних засобів сприяє гальмуванню запалення і профілактиці інфікування, що об'єктивно проявляється зменшенням розмірів залози;
- 2) Зворотній розвиток запалення супроводжується покращеннями показників загального запального процесу (лейкоцитоз, ШОЕ, лейкоцитарний індекс інтоксикації);
- 3) Редукція запалення сприяє суб'єктивному покращенню перебігу захворювання вже у перші 4 доби панкреатиту.



## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Parrilla P. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. *Arch. Surg.* 2002; 137: 1060–1062. DOI: 10.1001/archsurg.137.9.1060.
2. Нестеренко ЮА, Михайлузов СВ, Черняков АВ. Лечение больных острыми жидкостными образованиями поджелудочной железы и сальниковой сумки. *Анналы хир. гепатол.* 2006; 11(3): 23–28.
3. Banks PA, Freeman MI. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology.* 2006; 101(10): 2379–2400. doi:10.1111/j.1572241.2006.00856.x.
4. Zhou YM, Xue ZL, Li YM. Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis Int.* 2005;4:23–27.
5. Вискунов ВГ, Асатрян АА, Проценко СИ. Патоморфологический анализ поджелудочной железы при разных формах панкреонекроза. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2011; IV(1): 135–139. DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2011-4-1-135-139>
6. Коротков НИ, Кукушкин АВ, Метелев АС. Малоинвазивные технологии в диагностике и лечении местных гнойных осложнений деструктивного панкреатита. *Журнал им. Н.И. Пирогова. Хирургия.* 2005;3:40–44.
7. Кукош МВ, Гомозов ГИ, Разумовский НК. Острый панкреатит. *Ремедиум Приволжье.* 2008; 6: 34–40. ISBN: 5-7032-0646-4
8. Дужий ІД, Шимко ВВ. Лімфотропна терапія – перспективний вектор у лікуванні апендикулярних інфільтратів. *Харківська хірургічна школа.* 2016; 5(80):15–17.
9. Дужий ІД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, АльЯмані НД, Мисловський ІА, Шевченко ВП, винахідники; Сумський державний університет, патентовласник. Спосіб лікування хворих на гостре запалення підшлункової залози. Патент України № 144898. 2020 Жовт 26.
10. Дужий ІД, АльЯмані НД, Кравець ОВ, П'ятикоп ГІ, Мисловський ІА. Перспективи лімфотропної антибіотикотерапії при гострому панкреатиті. *Клінічна хірургія.* 2020 March/April; 87(3–4):18–21. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.18>

## REFERENCES

1. Castellanos G, Pinero A, Serrano A, Parrilla P. Infected pancreatic necrosis: translumbar approach and management with retroperitoneoscopy. *Arch. Surg.* 2002; 137: 1060–1062. DOI: 10.1001/archsurg.137.9.1060.
2. Nesterenko YuA, Mikhajlusov SV, Chernjakov AV. Surgical Treatment of Acute Liquid Collections Surgical Treatment of Acute Liquid Collections in Acute Pancreatitis Patients. *Annalyi hir. gepatol.* 2006; 11(3): 23–28. [In Russian]
3. Banks PA, Freeman MI. Practice guidelines in acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology.* 2006; 101(10): 2379–2400. doi:10.1111/j.1572241.2006.00856.x.
4. Zhou YM, Xue ZL, Li YM. Antibiotic prophylaxis in patients with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis Int.* 2005;4:23–27.
5. Viskunov VG, Asatrjan AA, Procenko SI. Patomorfologicheskij analiz podzheludochnoj zhelezy pri raznyh formah pankreonekroza. *Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoy hirurgii.* 2011; IV(1): 135–139. [In Russian] DOI: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2011-4-1-135-139>
6. Korotkov NI, Kukushkin AV, Metelev AS. Maloinvazivnyie tehnologii v diagnostike i lechenii mestnyih gnoynyih oslozhneniy destruktivnogo pankreatita. *Zhurnal im. N.I. Pirogova. Hirurgiya.* 2005;3:40–44. [In Russian]
7. Kukosh MV, Homozov HY, Razumovskyi NK. Ostrui pankreatyt. *Remedyum Pryvolzhe.* 2008; 6: 34–40. ISBN: 5-7032-0646-4 [In Russian]
8. Duzhiy ID, Shymko VV. Lymphotropic therapy is a perspective in treatment of appendicular infiltrates. *Kharkiv Surgical School.* 2016; 5(80):15–17. [In Ukrainian]
9. Duzhyi ID, Kravets OV, Piatykop HI, AlYamani ND, Myslovskiy IA, Shevchenko VP, vynakhidnyky; Sumy State University, patentovlasnyk. Sposib likuvannia khvorykh na hostre zapalennia pidshlunkovoi zalozy. Patent Ukainy № 144898. 2020 Oct 26. [In Ukrainian]
10. Duzhyi ID, AlYamani ND, Kravets OV, Pyatikop GI, Myslovskiy IA. Perspectives of lymphotropic antibioticotherapy in acute pancreatitis. *Klinichna khirurhiia.* 2020 March/April; 87(3-4):18-21. [In Ukrainian]. DOI: [10.26779/2522-1396.2020.3-4.18](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.3-4.18)

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ  
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ И  
ПРОФИЛАКТИКЕ  
ИНФИЦИРОВАННОГО  
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

*И. Д. Дужий, В. В. Шимк,  
Н. Д. АльЯмани,  
Г. И. Пятикоп*

**Резюме.** *Введение.* Одной из наиболее сложных проблем хирургии сегодня является лечение острого панкреатита, который остается третьим по частоте острым хирургическим заболеванием. Частота последнего с каждым годом возрастает. Несмотря на достижения фармакотерапии и инфузионной терапии летальность при остром панкреатите остается на уровне 15-45%, а при развитии гнойных осложнений достигает 70-80%.

*Актуальность проблемы.* Применение антибиотиков при осложненном панкреанекрозе является очевидным, но и антибиотикотерапия далеко не всегда приводит к желаемому результату. Учитывая это, отношения хирургов к применению антибиотиков не совпадают, особенно, когда речь идет о профилактическом их применении. Перечисленное определяет актуальность проблемы.

*Цель работы.* Изучить возможности новых путей доставки антибиотиков к поджелудочной железе при остром её воспалении.

*Материалы и методы.* Нами изучены непосредственные результаты применения антибиотиков при остром панкреатите в условиях их введения лимфотропным путем. Обследование больных проводили по общепринятым правилам, включая УЗИ при поступлении и на 4 сутки после лечения.

*Результаты и их обсуждение.* В течение первых 4 суток лечения состояние больных практически нормализовалось: боль в первые сутки локализовалась в эпигастрии, изменив характер с режущего и «рвущего» на тупой, исчезла слабость, сухость во рту, нормализовалась температура. Количество лейкоцитов уменьшилось с  $(10,5 \pm 3,8) \times 10^9/\text{л}$  до  $(6,6 \pm 2,4) \times 10^9/\text{л}$ . Лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу уменьшался на  $(2,63 \pm 0,7)$  у. е., СОЭ – нормализовалась, количество амилазы крови уменьшалось в среднем с 500 до 50 у.е. Перечисленное было обусловлено уменьшением объема поджелудочной железы в области головки, тела и хвоста на 6,4-3,9-7,0 мм соответственно.

*Выводы.* Лимфотропный путь введения антибиотиков к воспаленной поджелудочной железе способствовал ее уменьшению, что сопровождалось улучшением показателей воспалительного процесса по Кальф-Калифу, уменьшением количества лейкоцитов и СОЭ, уменьшением объема железы и ликвидацией болевого синдрома и других признаков заболевания уже к 4 суткам.

**Ключевые слова:** *острый панкреатит, панкреанекроз, антибиотики, альтернативные методы.*



NEW POSSIBILITIES OF  
ANTIBIOTIC THERAPY  
IN THE TREATMENT  
AND PREVENTION  
OF INFECTED ACUTE  
PANCREATITIS

*I. D. Duzhyi, V. V. Shymko,  
N. J. Alyamani, H. I. Piatykop*

**Summary.** *Introduction.* One of the most difficult problems in surgery today is the treatment of acute pancreatitis, which remains the third most frequent acute surgical disease. The frequency of the latter is growing every year. Despite the achievements of pharmacotherapy and infusion therapy, mortality in acute pancreatitis remains at the level of 15–45 %, and in the development of purulent complications it reaches 70–80 %.

*The urgency of the problem.* The use of antibiotics for complicated pancreatic necrosis is obvious, but antibiotic therapy does not always lead to the desired result. Given this, the attitudes of surgeons to the use of antibiotics do not coincide, especially when it comes to their preventive use. The above determines the urgency of the problem.

*Purpose of work.* To study the possibilities of new ways of supplying antibiotics to the pancreas in its acute inflammation.

*Materials and methods.* We have studied the immediate results of the use of antibiotics in acute pancreatitis in the conditions of their introduction by the lymphotropic route. The examination of patients was performed according to generally accepted methods, including ultrasound at admission and on the 4th day of treatment.

*Results and discussion.* During the first 4 days of treatment, the patient's condition almost normalized: the pain in the first day was localized in the epigastrium, changing from cutting and «tearing» to dull; weakness, dry mouth disappeared and the temperature returned to normal. The number of leukocytes decreased from  $(10,5 \pm 3,8) \times 10^9/l$  to  $(6,6 \pm 2,4) \times 10^9/l$ . The leukocyte index of intoxication according to Calf-Calif decreased by  $(2,63 \pm 0,7)$  cu, ESR – normalized, the amount of blood amylase decreased on average from 500 cu. up to 50 cu. This was due to a decrease in the volume of the pancreas in the head, body, cauda by 6,4 – 3,9 – 7,0 mm, respectively.

*Conclusions.* The lymphotropic route of administration of antibiotics to the inflamed pancreas contributed to its reduction, which was accompanied by an improvement in the indicators of the inflammatory process according to Calf-Caliph, a decrease in the number of leukocytes and ESR, reduced gland volume and elimination of pain and other signs of the disease by the 4th day.

**Key words:** *acute pancreatitis, pancreatic necrosis, antibiotics, alternative methods.*