

А.А. ЛИТВИН<sup>1</sup>, А.М. АЛИ АБДУЛАЗИЗ<sup>2</sup>, Г.С. РАГОЛЕВИЧ<sup>1</sup>

**НЕПРЯМАЯ ЛИМФОТРОПНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ  
ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ТЯЖЕЛОГО  
ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА**

У «Гомельская областная клиническая больница»<sup>1</sup>,  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>,  
Республика Беларусь

Летальность среди пациентов тяжёлым острым панкреатитом остаётся высокой. Целью исследования явилось определение эффективности непрямой лимфотропной антибактериальной профилактики инфекционных осложнений у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом. В работе изучены результаты лечения 224 пациентов с панкреонекрозом. Лимфотропная антибактериальная профилактика использовалась в лечении 116 больных тяжёлым острым панкреатитом.

Непрямая лимфотропная антибактериальная терапия тяжёлого острого панкреатита является эффективным методом патогенетической профилактики инфекционных осложнений и может быть рекомендована в качестве компонента комплексного лечения панкреонекроза. Благодаря комплексной профилактике инфекционных осложнений тяжёлого острого панкреатита (непрямая лимфотропная антибактериальная терапия, внутритканевой электрофонофорез, селективная деконтаминация кишечника, пункции и дренирование острых парапанкреальных жидкостных образований под УЗ-контролем и др.) уменьшилась частота гнойно-септических осложнений панкреонекроза с 50% до 39%. Лимфотропная терапия уменьшает потребность в дорогостоящих антибиотиках, облегчает смену тактических режимов антибактериальной терапии у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом.

*Ключевые слова: тяжёлый острый панкреатит, непрямая лимфотропная антибактериальная профилактика*

Hospital mortality among the patients with severe acute pancreatitis remains rather high. The research objective was efficiency evaluation of indirect endolymphatic antibacterial prophylaxis of infectious complications in the patients with severe acute pancreatitis. In the work the results of treatment of 224 patients with pancreatic necrosis are studied. Endolymphatic antibacterial prophylaxis was used in the treatment of 116 patients with severe acute pancreatitis.

Indirect endolymphatic antibacterial therapy of severe acute pancreatitis is an effective method of pathogenesis prevention of infectious complications and can be recommended as a component of the complex treatment of pancreatic necrosis. Due to the complex prophylaxis of infectious complications of severe acute pancreatitis (indirect endolymphatic antibacterial therapy, interstitial electrophonophoresis, selective intestines decontamination, a puncture and drainage of acute liquid formations under the ultrasound, etc.) the frequency of infected pancreatic necrosis has decreased from 50 % to 39 %. Endolymphatic therapy reduces requirement for expensive antibiotics, facilitates the change of tactical modes of antibacterial therapy in the patients with severe acute pancreatitis.

*Keywords: severe acute pancreatitis, indirect endolymphatic antibacterial prevention*

## **Введение**

Тактика антибактериальной профилактики и терапии у больных панкреонекрозом в последние годы претерпела суще-

ственные изменения. Убедительные клинические исследования свидетельствуют о том, что препаратами выбора являются антибактериальные средства с достаточной пенетрацией в поджелудочную железу и

забрюшинную клетчатку в отношении большинства возбудителей панкреатогенной инфекции: карбапенемы, фторхинолоны, цефалоспорины III и IV поколений [1, 2, 3]. Анализ литературных данных позволяет с уверенностью говорить о достоверном снижении летальности и о тенденции к снижению частоты панкреатогенной инфекции у больных панкреонекрозом при применении рациональной антибактериальной профилактики [4, 5, 6]. Одним из способов антибактериальной профилактики является эндолимфатическая терапия, лечебный эффект которой обусловлен непосредственным воздействием антибиотиков на возбудителей в лимфатическом русле [7, 8].

Эндолимфатическое введение антибиотиков имеет ряд преимуществ по сравнению с внутривенным путем введения, а также позволяет в некоторой степени решить проблему необходимости долгосрочного использования антибактериальных препаратов при панкреонекрозе [8, 9]. Считается, что вводимые эндолимфатически препараты достигают очага поражения практически в первоначальной дозе, так как в лимфе они в значительно меньшей степени, чем в крови, подвергаются инактивирующему действию различных систем организма. Антибиотики накапливаются в лимфоузлах, из-за чего концентрация и продолжительность действия в очаге поражения увеличиваются, а лечебный эффект усиливается [8, 9].

**Цель работы:** оценка эффективности непрямой лимфотропной антибактериальной профилактики (НЛАП) инфекционных осложнений у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом (ТОП).

### Материалы и методы

В хирургических отделениях и ОАРИТ Гомельской областной клинической боль-

ницы с 1996 по 2007 год на лечении находились 1730 пациентов с острым панкреатитом. Отёчная (лёгкая) форма острого панкреатита нами установлена у 1339 (77,4%), панкреонекроз (тяжелый острый панкреатит) – 391 (22,6%) пациентов. Мужчин было 1211 (70,0%), женщин – 519 (30,0%). В группе пациентов с панкреонекрозом мужчины составляли 298 (76,2%), женщины – 93 (23,8%). Большинство пациентов (82,3%) были в возрасте 40–60 лет.

Распространённость и характер поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки верифицированы по результатам ультрасонографии, лапароскопии, компьютерной томографии, интраоперационным и микробиологическим данным.

Большинству пациентов с ТОП проводили комплексное лечение в условиях отделения интенсивной терапии, включавшее массивную инфузионную, антиферментную, антибактериальную терапию, селективные блокаторы желудочной и панкреатической секреции (препараты соматостатина).

Стандартная тактика антибактериальной профилактики инфицированного панкреонекроза включала обязательное назначение при ТОП следующих антибактериальных препаратов: цефалоспорины I–III поколения + метронидазол, фторхинолоны + метронидазол, гораздо реже в стартовом лечении использовались карбапенемы. В 1996–2000 гг. в стандартной схеме антибактериальной профилактики инфекционных осложнений ТОП преобладали пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины I–II поколений.

Нами проведён анализ результатов лечения 224 пациентов с тяжёлым острым панкреатитом. В соответствии с целью исследования выделены 2 группы пациентов с панкреонекрозом. В 1-ю группу (контрольную) включены 108 пациентов с ТОП,

у которых проводилась стандартная антибактериальная профилактика гнойно-септических осложнений панкреонекроза (1996–2000 гг.). 2-ю группу (основную) составили 116 пациентов, у которых в комплексную профилактику инфицированного панкреонекроза была включена непрямая лимфотропная антибактериальная профилактика (2001–2007 гг.).

Основные этапы обследования больных – 1-е, 3-е, 7-е и 14-е сутки пребывания пациентов в стационаре. Оценивались следующие показатели: температура тела пациентов, частота пульса, частота дыхания, содержание лейкоцитов в крови, палочкоядерных нейтрофилов (как критерии синдрома системной воспалительной реакции (ССВР)), СОЭ, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), количество одновременно зарегистрированных критериев ССВР, уровень глюкозы, билирубина, мочевины крови. Для оценки тяжести состояния больных была использована шкала оценки острых физиологических изменений – SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II), для объективной оценки тяжести нарушений со стороны органов и систем пациента – шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом – SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Критерии включения пациентов в исследование следующие: верифицированный диагноз «тяжёлый острый панкреатит» (острый деструктивный панкреатит, панкреонекроз), возраст более 18 лет и менее 85 лет, отсутствие исходных тяжёлых заболеваний, конкурирующих с тяжёлым острым панкреатитом по влиянию на тяжесть состояния пациента. Критерии исключения: отёчная форма ОП, быстро разрешающаяся на фоне проводимого лечения; пациенты с развитием ферментативного шока панкреатогенной этиологии, умершие в первые 5 суток с момента развития заболевания.

Все осложнения, возникшие при острым деструктивным панкреатите, разделены на четыре вида: 1) связанные с выраженной эндогенной интоксикацией (только тяжёлые осложнения, приведшие в ряде случаев к летальному исходу); 2) гнойные и другие местные осложнения, связанные с патологическим процессом в поджелудочной железе; 3) общесоматические осложнения; 4) другие осложнения. Гнойные осложнения условно разделили на отграниченные (абсцессы поджелудочной железы, парапанкреатической клетчатки и брюшной полости, нагноившиеся кисты и секвестры) и неограниченные (парапанкреатит и флегмоны забрюшинной клетчатки, гнойный перитонит, сепсис). К другим осложнениям, связанным с патологическим процессом в поджелудочной железе, отнесли аррозивные кровотечения, дигестивные свищи, тромбозы и др.

Методика непрямой лимфотропной антибактериальной терапии заключалась в следующем. Под кожу голени больного на границе нижней и средней её трети по задней поверхности вводили раствор лидазы в количестве 16–31 ед. Через 4–5 мин, не вынимая иглы, вводили антибиотик. За несколько минут до инъекции лекарственного препарата на бедро накладывали манжетку, которую раздували до достижения компрессии тканей давлением воздуха в манжетке, составляющем 40 мм рт.ст. Манжетку не снимали в течение 1,5–2 ч. Антибиотики вводили 1–2 раза в сутки с интервалом 12–24 ч. Антибактериальный препарат подбирали соответственно предполагаемой или определенной чувствительности инфекционного агента: 80–120 мг гентамицина, 300 мг линкомицина, 1 г цефазолина [9, 10].

Лечебное действие лимфотропной терапии объясняется тем, что искусственно вызываемый венозный стаз приводит к повышению проницаемости капилляров и

венозных микрососудов и усиливает лимфопродукцию. Протеолитические ферменты «размягчают» основное вещество соединительной ткани и, также являясь лимфостимуляторами, не только повышают продукцию лимфы, но и усиливают дренирующие возможности лимфатической системы [8]. Улучшение результатов профилактики инфекционных осложнений ТОП предполагается за счёт усиления непосредственного воздействия антибиотиков на возбудителей в лимфатическом русле, а также улучшение «пенетрирующих» возможностей стандартных антибактериальных препаратов в зоне некроза парапанкреатической клетчатки [9].

Полученные цифровые данные обработаны с применением статистических функций Excel 2007, приложения AtteStat и программы Statistica 6.0. Так как большинство изученных параметров характеризовалось непараметрическим распределением, результаты выражали в виде медианы (Me) – значения, которое делит распределение пополам, 25-го и 75 перцентилей (25%–75%) – значений, между которыми находится 50% наблюдений. Проверка на

нормальное распределение полученных результатов проводилась при помощи W-теста Шапиро-Уилка. Для сравнения двух независимых выборок с непараметрическим распределением использовали U-тест Манна-Уитни.

### Результаты и обсуждение

Анализ демографических показателей, основных причин, структуры и тяжести клинических форм показал, что в выделенных на основании различных режимов антибактериальной профилактики группы пациентов не отличались по возрасту, этиологии, критериям тяжести состояния (таблица 1).

Количество сеансов непрямой эндолимфатической антибактериальной профилактики на одного пациента составило  $8,4 \pm 1,2$  (M $\pm$ SD), антибиотики в основном вводились один раз в день. Антибиотикопрофилактика пациентам обеих групп сочеталась с инфузионной терапией, физиотерапевтическим лечением.

В таблице 2 представлены результаты анализа показателей: температура тела,

Таблица 1

#### Характеристика групп пациентов

Показатель	Группы пациентов	
	Контрольная группа (n = 108)	Основная группа (n = 116)
Возраст, годы, Me [25%-75%]	42 [33-61]	44 [33-56]
Пол мужской/женский	72/36	74/42
BMI, кг/м <sup>2</sup> , Me [25%-75%]	26 [25-27]	27 [24-29]
Этиология панкреонекроза, n (%)		
- алкогольный	54 (50,0)	68 (58,6)
- билиарный	28 (25,9)	28 (24,1)
- идиопатический	26 (24,1)	20 (17,3)
SAPS II при поступлении, баллы, Me [25%-75%]	15 [13-17]	14 [12-16]
SOFA при поступлении, баллы, Me [25%-75%]	1 [0-2]	1 [0-2]

Примечание: BMI – Body Mass Index = вес тела (кг) / рост (м) <sup>2</sup>

## Исследуемые показатели у пациентов с тяжелым острым панкреатитом

Показатель	Сутки	Контрольная группа (n=108)		Основная группа (n=116)	
		M±SD	Me 25%-75%	M±SD	Me 25%-75%
Температура тела, °C	1	37,5±0,6	37,5 [37,2-37,8]	37,6±0,5	37,6 [37,1-37,8]
	3	37,5±0,6	37,5 [37,2-38,0]	37,4±0,4	37,4 [37,1-37,7]
	7	37,6±0,5	37,6 [37,3-38,0]	37,4±0,6	37,4* [37,1-37,7]
	14	37,7±0,5	37,7 [37,5-38,0]	37,2±0,7	37,3* [37,0-37,6]
Лейкоциты крови, x10 <sup>9</sup> /л	1	10,9±4,9	9,1 [7,4-13,0]	11,3±5,1	9,6 [7,7-13,0]
	3	10,9±4,8	9,0 [7,6-12,4]	10,8±3,8	9,0 [7,7-12,7]
	7	11,1±4,2	9,0 [8,0-12,5]	10,7±3,9	9,7 [7,9-13,0]
	14	12,3±3,9	12,0 [9,7-13,5]	11,0±3,6	9,8* [8,9-13,5]
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1	20,6±14,1	16,0 [9,5-25,0]	22,2±14,9	16,5 [9,5-36,0]
	3	20,1±13,9	16,0 [9,5-27,0]	21,2±14,5	17,0 [10,0-29,0]
	7	21,1±13,9	16,5 [10,5-30,0]	18,7±10,5	16,5 [12,0-24,0]
	14	24,7±13,2	23,0 [14,5-34,0]	20,8±10,9	20,0* [12,0-25,0]
СОЭ, мм/час	1	29,3±3,2	29,0 [17,0-44,3]	31,2±2,6	30,2 [18,0-44,7]
	3	24,2±2,6	25,3 [15,0-38,1]	28,5±2,5	29,2 [17,0-44,4]
	7	30,5±2,6	31,0 [18,0-45,3]	27,3±3,2	26,3* [15,7-40,2]
	14	32,6±2,9	32,5 [17,6-46,5]	24,1±3,9	24,0* [12,3-36,3]

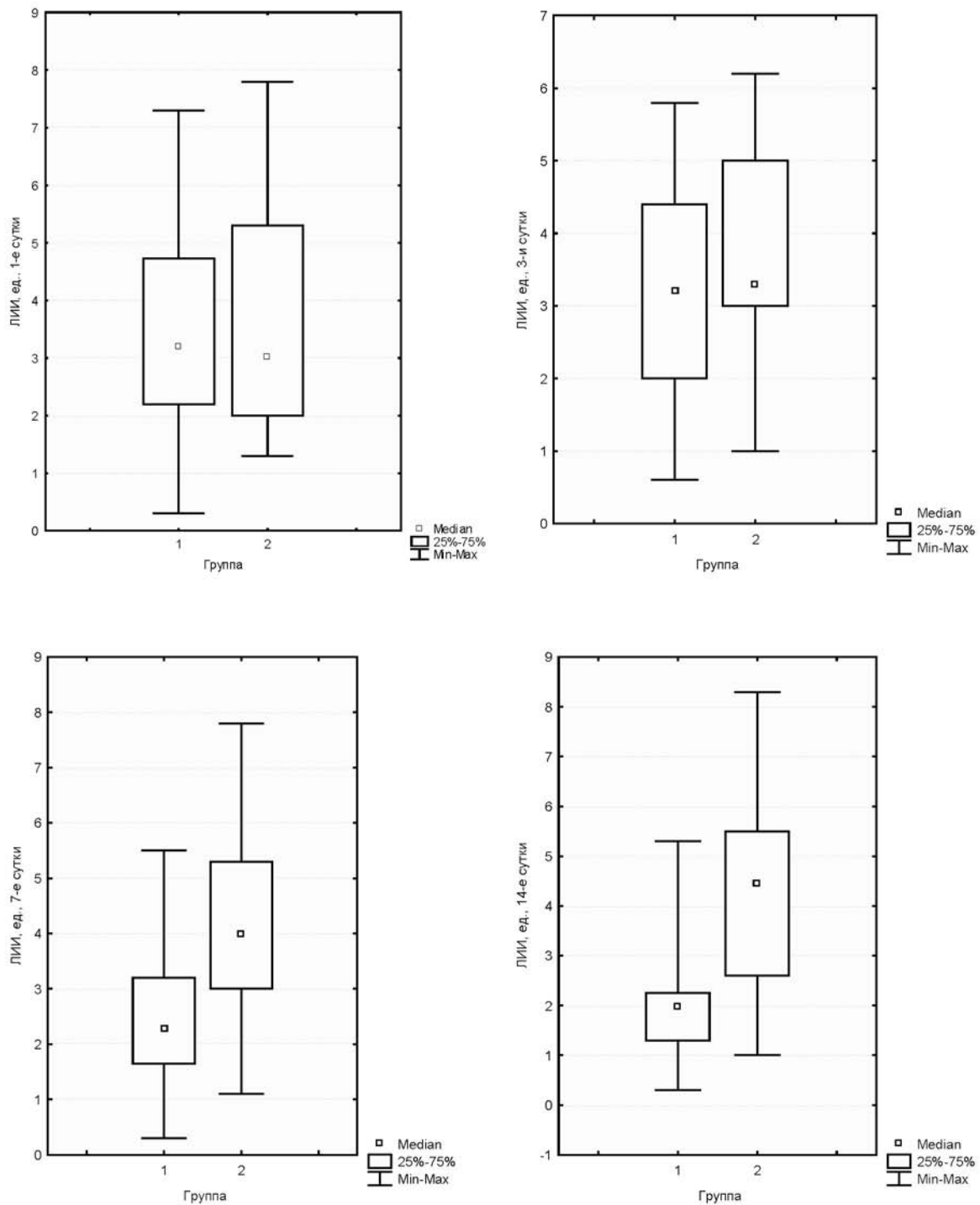
**Примечание:** \* - различие между сравниваемыми группами статистически значимо (p<0,05).

количество лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов и СОЭ в периферической крови в 1-й и 2-й группах на 1-е, 3-и, 7-е и 14-е сутки лечения тяжелого острого панкреатита. Как видно из представленных данных, мы получили достоверно значимые различия в исследуемых показателях для каждой группы (p<0,05) на 7-е и 14-е сутки комплексной антибактериальной профилактики по показателям температура тела и СОЭ. Достоверно значимые различия по уровню лейкоцитов периферической крови и палочкоядерных нейтрофилов определялись к 14-м суткам интенсивной терапии панкреонекроза.

На рисунке 1 показана динамика значений лейкоцитарного индекса интоксикации в сравниваемых группах пациентов. Мы получили достоверно значимые различия по ЛИИ для основной и контрольной групп на 7-е и 14-е сутки комплексной антибактериальной профилактики.

На рисунке 2 показана динамика выраженности проявлений ССВР в исследуемых группах пациентов, при этом отчетливо видно, что при использовании непрямо лимфотропной антибактериальной профилактики в комплексном лечении тяжелого острого панкреатита проявления ССВР постепенно снижаются начиная с третьих суток наблюдения. В контрольной группе ССВР оставался неизменным за весь период наблюдения.

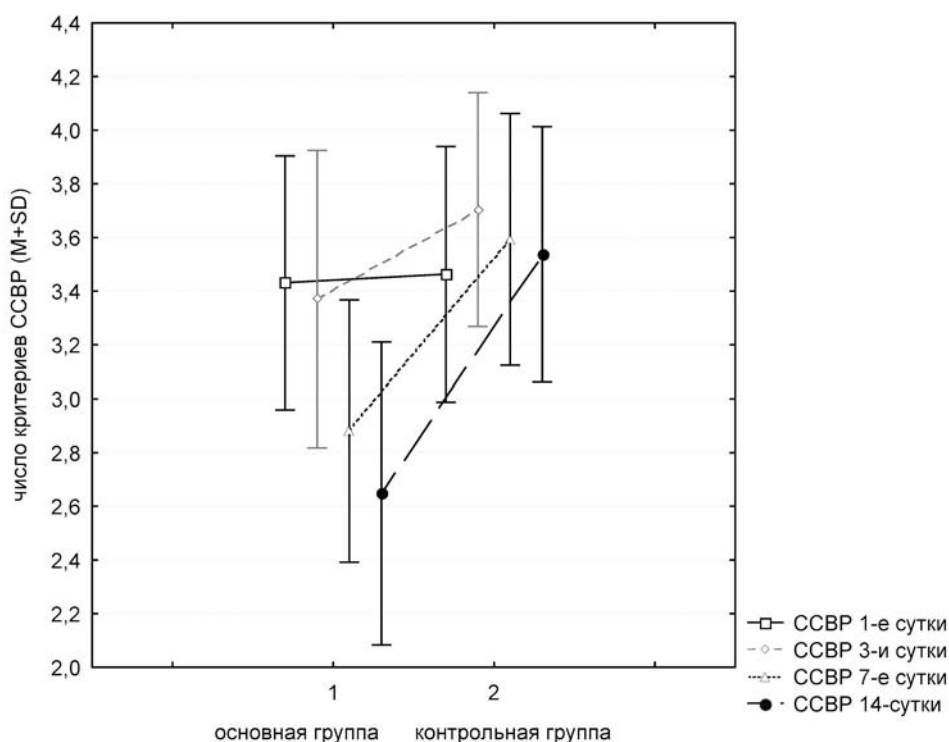
Результаты лечения пациентов с ТОП (структура осложнений и летальности) представлены в таблице 3. Использование непрямо антибактериальной лимфотропной терапии в комплексной профилактике инфицированного панкреонекроза позволило снизить количество отграниченных инфекционных осложнений тяжелого острого панкреатита: инфицирование секвестров – с 22,2 до 8,6%, панкреатических абсцессов – с 16,7 до 6,9%, абсцессов брюш-



**Рис. 1.** ЛИИ в сравниваемых группах пациентов в динамике; на 7-е и 14-е сутки различия в группах значимы ( $p < 0,05$ ).

ной полости – с 13,9 до 6,9% ( $p < 0,05$ ). Также отмечено снижение числа тяжёлых неограниченных гнойно-септических осложнений: тяжёлый абдоминальный сепсис, гнойный перитонит – в 22,2% случаев в контрольной группе, 6,9% – в основной

группе, обширная флегмона забрюшинной клетчатки – 25,0% и 8,6% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). Также выявлено статистически достоверное различие между группами по числу аррозивных кровотечений и дигестивных свищей.



**Рис. 2.** Динамика изменения ССВР у больных с ТОП в зависимости от проводимой антибактериальной профилактики; на 7-е и 14-е сутки различия в группах значимы ( $p < 0,05$ ).

Летальность в группе пациентов с панкреонекрозом, в которой проводилась общепринятая профилактика гнойно-септических осложнений, составила 36,1%. В группе пациентов, у которых применялась непрямая лимфотропная антибактериальная профилактика и терапия, летальность составила 14,7% ( $p < 0,05$ ).

В целом благодаря комплексной профилактике инфекционных осложнений ТОП (помимо непрямой лимфотропной антибактериальной терапии использовался внутритканевой электрофонофорез, селективная деконтаминация кишечника по показаниям, пункции и дренирование острых парапанкреальных жидкостных образований под УЗ-контролем и др.) уменьшилось количество гнойно-септических осложнений панкреонекроза. В контрольной группе (период с 1996 по 2000 гг.) инфицированный панкреонекроз установлен у 54 пациентов с тяжёлым острым панкреа-

титом (50,0%). В основной группе (2001–2007 гг.), на фоне общего увеличения заболеваемости панкреонекрозом, гнойно-септические осложнения диагностированы у 36 пациентов, что составило 31,0% от общего числа больных ТОП, стерильный панкреонекроз выявлен у 80 пациентов (69,0%) ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, выявлены другие преимущества метода непрямой лимфотропной антибактериальной профилактики. Методика НЛАП за счёт эффекта пролонгированного действия антибактериального средства предполагает одно- или двукратное введение препарата в течение суток. По оригинальной методике Левина [8] по мере стихания воспалительной реакции возможно проведение сеансов непрямой лимфотропной терапии через день. Следовательно, не вызывает сомнения экономический эффект лимфотропного пути проведения антибактериальной профилакти-

Таблица 3

## Структура осложнений и летальности при панкреонекрозе

Осложнения	Контрольная группа (n=108)		Основная группа (n=116)		P
	абс.	%	абс.	%	
1) связанные с эндогенной интоксикацией	9	8,3	9	7,8	>0,05
2) гнойные осложнения					
- отграниченные гнойные:					
инфицирование секвестров	24	22,2	10	8,6	<0,05
абсцессы ПЖ	18	16,7	8	6,9	<0,05
абсцессы брюшной полости	15	13,9	8	6,9	<0,05
нагноившаяся киста	3	2,8	2	1,7	>0,05
- неотграниченные гнойные:					
тяжелый абдоминальный сепсис	24	22,2	8	6,9	<0,05
гнойный перитонит	24	22,2	8	6,9	<0,05
флегмона забрюшинной клетчатки	27	25,0	10	8,6	<0,05
3) общесоматические осложнения	15	13,9	10	8,6	>0,05
4) другие осложнения:					
дигестивный свищ	9	8,3	2	1,7	<0,05
аррозивное кровотечение	15	13,9	4	3,4	<0,05
острый тромбофлебит	12	11,1	8	6,9	>0,05
Летальность	39	36,1	17	14,7	<0,05

ки, особенно при лечении тяжёлого острого панкреатита, требующего длительных курсов и нескольких смен режимов введения антибиотиков.

### Выводы

Непрямая лимфотропная антибактериальная терапия тяжёлого острого панкреатита является обоснованным и эффективным режимом патогенетической профилактики инфекционных осложнений и может быть рекомендована в качестве компонента комплексного лечения панкреонекроза. В сравнении с традиционными способами введения лекарственных препаратов лимфотропная терапия позволяет уменьшить потребность в дорогостоящих антибактериальных средствах, облегчает смену тактических режимов антибиотикопрофилактики у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мартов, Ю. Б. Острый деструктивный панкреатит / Ю. Б. Мартов, В. В. Кирковский, В. Ю. Мартов; под ред. Ю. Б. Мартова. – Москва: Мед. лит., 2001. – 79 с.
2. Mazaki, T. Meta-analysis of prophylactic antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / T. Mazaki, Y. Ishii, T. Takayama // Br. J. Surg. – 2006. – Vol. 93, N 6. – P. 674-684.
3. Meta-analysis of prophylactic parenteral antibiotic use in acute necrotizing pancreatitis / Z. Dambrauskas [et al.] // Medicina (Kaunas, Lithuania). – 2007. – Vol. 43, N 4. – P. 291-300.
4. Эволюция стерильного панкреонекроза при различных режимах антибактериальной профилактики и терапии / В. С. Савельев [и др.] // Анналы хирургии. – 2002. – № 1. – С. 31-42.
5. Sharma, V. K. Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis / V. K. Sharma, C. W. Howden // Pancreas. – 2001. – Vol. 22, N 1. – P. 28-31.
6. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: antibiotic prophylaxis in necrotizing pancreatitis / M. G. Besselink [et al.] // Ann. Surg. – 2006. – Vol. 244, N 4. – P. 637-639.



7. Парапанкреатит. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А. Д. Толстой [и др.]. – СПб.: Издательство «Ясный Свет», 2003. – 256 с.
8. Костюченко, А. Л. Неотложная панкреатология / А. Л. Костюченко, В. И. Филин. – СПб.: Деан, 2000. – 480 с.
9. Лимфогенные методы в лечении деструктивного панкреатита / Ю. В. Немыгин [и др.] // Анналы хирургии. – 2002. – № 6. – С. 35-39.
10. Оптимизированная лечебно-диагностическая тактика при инфицированном панкреонекрозе / А. А. Литвин [и др.] // Вестник хир. гастроэнтеро-

логии. – 2007. – № 3. – С. 79.

**Адрес для корреспонденции**

246296, Республика Беларусь,  
г. Гомель, ул. Братьев Лизюковых, 5,  
Гомельская областная клиническая больница,  
тел. раб.: 8 (023) 248-71-89,  
e-mail: aalitvin@gmail.com  
Литвин А.А.

*Поступила 14.01.2009 г.*