

УДК 615.015.8

© П.В. Попов

Способы изучения эффективности различных схем антибиотикопрофилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений и состояния дренажа лимфатической системы в экспериментальном послеоперационном периоде

П.В. ПОПОВ

Пермская государственная фармацевтическая академия, ул. Полевая, д. 2, Пермь, 614990, Российская Федерация

Цель исследования Создание новой модели инфекционных осложнений в зоне хирургического вмешательства (ИОХВ) в экспериментальном послеоперационном периоде для изучения эффективности различных схем антибиотикопрофилактики, изучение зависимости состояния дренажной функции лимфатической системы от тяжести и степени развития инфекционных осложнений в зоне хирургического вмешательства.

Материалы и методы Исследование проведено на 36 крысах-самцах линии Вистар. Эффективность антибиотикопрофилактики в условиях новой модели инфекционных осложнений в зоне хирургического вмешательства изучали в 6 группах животных. В эксперименте применён авторский способ создания модели с максимально адекватным патогенезом послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, при которой отсутствует необходимость создания первичного асептического воспаления и вторичного инфицирования очага.

Результаты и их обсуждение Экспериментально доказано, что при данном моделировании послеоперационных осложнений антибиотикопрофилактика действительно эффективна, т.е. увеличивается количество перенесенных животными операций. Значит, данная модель имеет место на существование и может быть использована для изучения различных методов антибиотикопрофилактики. Состояние лимфодренажа угнетается при развитии гнойно-воспалительных осложнений в региональных и дистальных лимфатических регионах относительно зоны оперативного вмешательства.

Выводы Доза антибиотика, используемого при антибиотикопрофилактике, не влияет на частоту развития ИОХВ ($p > 0,05$), но от неё зависит степень тяжести других осложнений (перитонит, смерть) $p \leq 0,05$. Сочетание антибиотикопрофилактики с лимфостимуляцией при использовании минимальных доз улучшает её эффективность $p \leq 0,05$. Изолированная лимфостимуляция в эксперименте является профилактикой развития ИОХВ.

Ключевые слова Антибиотикопрофилактика, периоперационный период, лимфостимулирующий эффект, лимфостимуляция, лимфодренаж

The Ways to Study the Effectiveness of Various Schemes of the Antibiotic Prophylaxis of Postoperative Septic Complications, and the State of the Lymphatic System Drainage in the Experimental Postoperative Period

P.V. POPOV

Perm State Pharmaceutical Academy, 2 Polevaia Str., Perm, 614990, Russian Federation

The purpose of the study Another option, proposed by the author, is a parallel combination of antibiotic prophylaxis and varying lymph stimulation.

Materials and methods The study was conducted on 36 Wistar male rats. The effectiveness of antibiotic prevention in the conditions of new model of infectious complications in surgical area was studied in groups of 6 animals.

Results and their discussion It is experimentally proved that for a given simulation of postoperative complications ABP is really effective, i.e. the number of operations undergone by animals increases. Means, this model takes place on existence and can be used to study various methods of ABP. The condition of a lymphatic drainage is oppressed during the development of pyoinflammatory complications in regional and distal lymph areas concerning a surgery zone.

Conclusion Antibiotic dose used in the ABP does not affect the frequency of development of SSIs ($p > 0,05$), but severity of other complications depends on it (peritonitis, death) $p \leq 0,05$. Combining it with lymphostimulation using minimal doses improving its efficiency $p \leq 0,05$. The isolated lymphostimulation in the experiment is prevention of development of SSIs.

Key words Antibiotic prophylaxis, perioperative period, lymph-stimulating effect, lymph stimulation, lymphatic drainage

Инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются одной из важнейших проблем хирургии, составляют 15–25% всех нозокомиальных инфекций. Частота развития ИОХВ зависит от факторов риска и типа оперативного вмешательства: при чистых ранах составляет 1,5–6,9%, условно чистых – 7,8–11,7%, контаминированных – 12,9–17%, грязных – 10–40% [6,8,10].

Клиническими данными доказано, что рациональная АБП снижает частоту послеоперационных инфекционных осложнений с 40–60 до 1,5–5% [2, 9, 11]. Однако экспериментальных работ по изучению механизмов формирования АБП крайне мало. Это объясняется отсутствием эффективной и достоверной модели послеоперационных инфекционных осложнений в области хирургического вмешательства, а суще-

ствующие способы моделирования далеки от совершенства [7].

Недостатками данных способов являются необходимость создания первичного асептического воспалительного очага на первом этапе и обязательное инфицирование поливалентной патогенной культурой на втором. При этом на первое место выходит морфологическая картина асептического воспаления, что не может полностью соответствовать истинному патогенезу послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в клинике. Повторное инфицирование асептического очага изменяет патогенез ИОХВ. Кроме того, не изучено состояние лимфатического дренажа в периоперационном периоде в момент развития ИОХВ.

Целью работы явилось создание новой модели инфекционных осложнений в зоне хирургического вмешательства в экспериментальном послеоперационном периоде для оценки эффективности различных схем химиопрофилактики развития ИОХВ, изучения зависимости состояния дренажной функции лимфатической системы от тяжести и степени развития ИОХВ.

Материалы и методы

Объектом исследования были крысы-самки линии Вистар, массой 200 г в возрасте 2 мес.

Автор с соавторами предложили способ создания модели с максимально адекватным патогенезом послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений, при которой отсутствует необходимость создания первичного асептического воспаления и вторичного инфицирования очага. Данный способ осуществляется путём проведения крысе под эфирным наркозом лапаротомии, при этом брюшную полость выдерживают открытой 20 мин., затем рану ушивают, операцию повторяют ежедневно в течение 5-ти дней. На 6-ые сутки послеоперационная рана имеет все классические признаки гнойного послеоперационного осложнения (Попов П.В., Сыропятов Б.Я., Одегова Т.Ф. Способ моделирования послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в эксперименте // Уведомление о поступлении заявки № 2012122445. - 30.05.2012). При бактериологическом исследовании экссудата, отделяемого из операционных ран, высевалась поликультура с преобладанием кишечной палочки. Для объективности, достоверности и наглядности авторы предлагают оценивать эффективность различных вариантов АБП по числу операций, которые могут перенести экспериментальные животные. В данной работе рассмотрены следующие варианты АБП: в I группе за полчаса до начала операции внутримышечно вводили изотонический раствор NaCl 1,0 мл, эта группа являлась контрольной. Во II группе внутримышечно вводили цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сут, растворённый в 1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида в правое бедро. В III группе вводили цефтриаксон в дозе 5 мг/кг/сут, растворённый в 1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида в правое бедро. В IV группе вводили

цефтриаксон в дозе 50 мг/кг/сут, растворённый в 1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида с добавлением 0,01 мл 1% раствора фенилэфрина (мезатона). В V группе вводили цефтриаксон в дозе 5 мг/кг/сут, растворённый в 1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида с добавлением 0,01 мл 1% раствора фенилэфрина. В VI группе 1,0 мл изотонического раствора натрия хлорида с добавлением раствора фенилэфрина. Каждая группа состояла из 6 животных. Фенилэфрин использовался в качестве стимулятора лимфооттока [3]. Все эксперименты проведены с разрешения этического комитета на проведения исследований и в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. №755) и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария: стандартное содержание в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой, стандартный рацион питания и свободный доступ к воде.

Во время лапаротомий у животных каждой группы определяли функциональное состояние дренажа лимфатической системы нижней конечности [4].

Оценку лимфатического дренажа задней конечности крысы производили методом хромолимфоскопии, позволяющим оценивать состояние лимфодинамики. Для этого определяли время от момента интерстициальной инъекции в левую стопу до появления маркера - красителя в аортоподвздошном лимфатическом узле брюшной полости, для чего использовался 1% раствор метиленового синего [1].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью лицензионного пакета прикладных программ Statistica 6.0. (Stat Soft Inc, США). Применяли методы вариационной статистики: определение среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, стандартной ошибки среднего арифметического. Статистическую значимость различий сравниваемых признаков в группах проводили с помощью непараметрического U-теста Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$, что соответствует 95% вероятности безошибочного прогноза. Для изучения взаимосвязи между изучаемыми параметрами использовали корреляционный анализ. Рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Степень корреляции считали сильной при величине коэффициента корреляции от 0,8 до 1,0, средней - от 0,5 до 0,8, слабой - от 0 до 0,5.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные представлены в таблицах 1 и 2. Результаты контрольной группы (I) свидетельствуют о том, что данная модель функционирует и имеет право на жизнь. Данные второй группы досто-

Таблица 1

Сравнительный анализ эффективности различных вариантов антибиотикопрофилактики в экспериментальном периоперационном периоде (по количеству перенесённых операций ($M \pm m$) животными ($n=6$) до развития осложнений)

№	Варианты химиопрофилактики	Количество перенесённых операций		
		ИОХВ	перитонит	Смерть
I	NaCl 0,9% - 1.0 мл	5±0,3	6±0,1	7±0,2
II	NaCl 0,9% - 1.0 мл + цефтриаксон 50 мг	7±0,1*	8±0,2*	9±0,1*
III	NaCl 0,9% - 1.0 мл + цефтриаксон 5 мг	8±0,2*	9±0,4*	10±0,3*
IV	NaCl 0,9% - 1.0 мл + цефтриаксон 50мг + фенилэфрин 1% - 0.01 мл	9±0,3*	11±0,2*	13±0,5*
V	NaCl 0,9% - 1.0мл + цефтриаксон 5 мг + фенилэфрин 1% - 0.01 мл	9±0,3*	11±0,5*	12±0,6*
VI	NaCl 0,9% - 1.0мл + фенилэфрин 1% - 0.01 мл	9±0,5*	11±0,3*	11±0,4*

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно контрольной группы

Таблица 2

Состояние лимфатического дренажа в зависимости от времени (мин.) появления метилового синего, введённого лимфотропно в левую стопу крыс, в левом аортподвздошном лимфоузле при различных схемах антибиотикотерапии ($M \pm m$), ($n=6$)

№	Варианты химиопрофилактики	Время (мин.)		
		ИОХВ	Перитонит	За сутки до смерти
I	NaCl 0,9% - 1.0 мл	9,1±0,8	13,6±0,7	>20
II	NaCl 0,9% - 1.0 мл + цефтриаксон 50 мг	8,8±0,7 *	16,2±1,4 *	>20
III	NaCl 0,9% - 1.0 мл + цефтриаксон 5 мг	7,1±0,5 *	9,4±0,8 *	>20
IV	NaCl 0,9% - 1.0 мл + цефтриаксон 50мг + фенилэфрин 1% - 0.01 мл	6,6±0,5	8,4±0,7	>20
V	NaCl 0,9% - 1.0мл + цефтриаксон 5 мг + фенилэфрин 1% - 0.01 мл	6,2±0,3	6,5±0,5	>20
VI	NaCl 0,9% - 1.0мл + фенилэфрин 1% - 0.01 мл	5,8±0,5	6,4±0,3	>20

* - различия достоверны ($p < 0,05$) относительно с предыдущим сроком наблюдения

верно различны ($p < 0,05$) относительно показателей контрольной группой, что говорит об эффективности АБП. Цефтриаксон обладает выраженным токсическим и лимфостимулирующим действиями, поэтому при минимальных дозах антибиотика эффект АБП выше ($p < 0,05$). Максимальный результат эффективности достигнут при сочетании АБП с лимфостимуляцией, когда антибиотикотоксичность компенсируется, и максимальные дозы достигают наилучшие результаты ($p < 0,05$). Несколько неожиданными являются результаты шестой группы, которые свидетельствуют о том, что изолированная лимфостимуляция предупреждает развитие ИОХВ. Это говорит о ведущей роли лимфатической системы в развитии воспаления.

Развитие ИОХВ как местного воспалительного процесса не влияет на общее состояние лимфатического дренажа [5] во всех экспериментальных группах животных. Возникновение перитонита является общей реакцией организма, при которой лимфатический

дренаж достоверно снижается ($p < 0,05$), кроме групп с лимфостимуляцией. Максимальные дозы цефтриаксона отрицательно влияют на сократительную функцию лимфангионов, но параллельно проводимая лимфостимуляция частично купирует это побочное явление. Во всех группах за сутки до смерти животных лимфатический дренаж страдал вплоть до признаков развития центрального лимфостаза.

Выводы

1. Экспериментально доказано, что при данном моделировании послеоперационных осложнений АБП действительно эффективна, т.е. увеличивается количество перенесенных животными операций. Значит, данная модель имеет место на существование и может быть использована для изучения различных методов АБП.

2. Доза антибиотика, используемого при АБП, не влияет на частоту развития ИОХВ ($p > 0,05$), но от неё

зависит степень тяжести других осложнений (перитонит, смерть) $p \leq 0,05$.

3. Сочетание АБП с лимфостимуляцией при использовании минимальных доз улучшает ее эффективность $p \leq 0,05$.

4. Изолированная лимфостимуляция в эксперименте является профилактикой развития ИОХВ.

Список литературы

1. Горчаков В.Н. Морфологические методы исследования сосудистого русла. Сиб. отд-ние РАМН, Ин-т клинич. и эксперим. лимфологии, 438, Новосибирск СО РАМН 1997; 20—23.
2. Гостищев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии. Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии. М.: Универсум Паблишинг, 1997; 2—11.
3. Панченков Р.Т., Ярема И.В., Сильманович Н.Н. Лимфостимуляция. М., 1986; 242.
4. Попов П.В., Сыропятов Б.Я. Влияние лимфостимуляции на лимфатический дренаж задней конечности крысы на фоне центрального лимфостаза. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2008; 1: 12-14.
5. Попов П.В., Сыропятов Б.Я., Одегова Т.Ф. Состояние лимфатического дренажа задней конечности крысы при различных схемах введения цефтриаксона. Тенденции развития современной медицины: мат. междунар. заоч. науч.- практ. конф. (06. августа 2012 г.). М., 2012; 59 -63.
6. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские Национальные Рекомендации (РОХ, РФСХИ, АКХМ, МАКМАХ, АФР). М., 2009.
7. Шалимов С.А., Радзиковский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989; 272.
8. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th Edition. By American Academy of Pediatrics, Larry K. Pickering (Editor). 2006; 992.
9. Gorimch S.L., Baraett J.G., Blachlow N.R. Infectious Disease. W.B. Saunders Company. 1998; 1025-1037.
10. Sweet R.L., Grady D., Kerlikowske K., Grimes D.A. *Obstet. and Gynec.* 1996; 87: 5: 2: 884-890.
11. Taylor E.W. *Antibiotic and Chemotherapy*. Churchill Livingstone. 1997; 594-614.

Поступила 05.11.2013

Информация об авторах

1. Попов Павел Вениаминович - к.м.н., Пермская государственная фармацевтическая академия. E-mail: popov.pv@list.ru

5. Состояние лимфодренажа угнетается при развитии гнойно-воспалительных осложнений в региональных и дистальных лимфатических регионах относительно зоны оперативного вмешательства.

References

1. Gorchakov V.N. *Morfologicheskie metody issledovaniia sosudistogo rusla* [Morphological studies of the vascular bed] . Sib. Branch of RAMS, Inst. of clinical and experimental lymphology, 438, Novosibirsk, SB RAMS, 1997; 20-23. – (In Russ.).
2. Gostishchev V.K. *Puti i vozmozhnosti profilaktiki infektsionnykh oslozhnenii v khirurgii. Ratsional'nye podkhody k profilaktike infektsionnykh oslozhnenii v khirurgii* [Ways and means of prophylaxis the infectious complications in surgery. Rational approaches to the prevention of infectious complications in surgery]. Moscow: The Universe Publishing, 1997; 2-11. – (In Russ.).
3. Panchenkov R.T., Iarema I.V., Sil'manovich N.N. *Limfostimulatsiia* [Lymph stimulation]. Moscow, 1986; 242. – (In Russ.).
4. Popov P.V., Syropiatov B.Ia. The influence of lymph stimulation on the lymphatic drainage in the rat's hind limb at the background of central lymphostasis. *Patologicheskaiia fiziologiia i eksperimental'naia terapiia*, 2008; 1: 12-14. – (In Russ.).
5. Popov P.V., Syropiatov B.Ia., Odegova T.F. Status of the lymphatic drainage in rat's hind limb for different schemes of ceftriaxone administration. *Tendentsii razvitiia sovremennoi meditsiny* [Trends in the development of modern medicine: proc. of Intern. extramural scientific and pract. conf.]. Moscow, 2012; 59-63. – (In Russ.).
6. Savel'ev V.S. *Khirurgicheskie infektsii kozhi i miagkikh tkanei: Rossiiskie Natsional'nye Rekomendatsii* [Surgical infections of the skin and soft tissues: Russian National Recommendations]. Moscow, 2009. – (In Russ.).
7. Shalimov C.A., Radzikhovskii A.P., Keisevich L.V. *Rukovodstvo po eksperimental'noi khirurgii* [Guide to Experimental Surgery]. Moscow: Medicine, 1989; 272. – (In Russ.).
8. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th Edition. By American Academy of Pediatrics, Larry K. Pickering (Editor). 2006; 992.
9. Gorimch S.L., Baraett J.G., Blachlow N.R. Infectious Disease. W.B. Saunders Company. 1998; 1025-1037.
10. Sweet R.L., Grady D., Kerlikowske K., Grimes D.A. *Obstet. and Gynec.*, 1996; 87: 5: 2: 884-890.
11. Taylor E.W. *Antibiotic and Chemotherapy*. Churchill Livingstone. 1997; 594-614.

Received 05.11.2013

Information about the Authors

1. Popov P. - Ph.D., Perm State Pharmaceutical Academy. E-mail: popov.pv@list.ru