

На правах рукописи

ГЛОБА ВИКТОР СЕРГЕЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ОЗОНОТЕРАПИИ И ЛИМФОГЕННОГО ВВЕДЕНИЯ
АНТИБИОТИКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
ПЕРИТОНИТЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Бишкек 2012

Работа выполнена в Институте медицинского образования
Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Корабельников Александр Иванович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Захаров Геннадий Алексеевич

доктор медицинских наук
Рачков Ананий Григорьевич

Ведущая организация: Российский университет дружбы народов г. Москва.

Защита состоится 28 мая 2012 года в 14.00 часов на заседании
диссертационного совета К730.001.04 при Кыргызско-Российском
Славянском университете по адресу: 720021, Кыргызская Республика, г.
Бишкек, ул. Киевская, 44.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке
Кыргызско-Российского Славянского университета по адресу: 720021,
Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44.

Автореферат разослан 27 апреля 2012 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Гурович Т.Ц.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Несмотря на успехи современной медицины и фармакологии, летальность при лечении распространенного перитонита достигает 20-70% (Гостищев В.К. с соавт., 2002; Корабельников А.И. с соавт., 2006; Platall C. et al., 2000). Это связано с образованием новых, антибиотико-резистентных ассоциаций микрофлоры, не достаточно эффективной санацией брюшной полости во время операции, отсутствием единого алгоритма антибактериального воздействия, позволяющих повысить эффективность лечения перитонита (Гостищев В.К. с соавт. 2002; Olesen A. et al., 1991).

При лечении перитонита, трудно переоценить значение адекватного подавления инфекции в брюшной полости, что во многом определяет исход патологического процесса.

Следует отметить, что интраоперационное лимфогематогенное распространение микрофлоры из очага воспаления в брюшной полости, создает предпосылки не только для генерализации инфекции во время операции и раннем послеоперационном периоде (Исмаилов Е.Л., 2011), но и не исключает вероятность ее сохранения в регионарных лимфатических узлах после завершения лечения.

Соответственно, для адекватного подавления инфекции необходима разработка мероприятий, направленных на санацию очага воспаления как в брюшной полости, так и в лимфатических коллекторах, вовлеченных в патологический процесс, что и определяет актуальность и перспективность исследований в этом направлении.

Цель работы:

Патогенетическое обоснование сочетания озонотерапии и лимфогенного введения антибиотиков в периоперационном периоде при экспериментальном перитоните.

Исходя из цели, были поставлены следующие задачи:

1. Изучить патогенетические особенности лимфогематогенного распространение микрофлоры и токсинов при интраоперационной обработке брюшной полости озоно-воздушной смесью, внутримышечном и лимфогенном введении цефтриаксона на фоне экспериментального перитонита.

2. Изучить фармакокинетику цефтриаксона при внутримышечном, интранодулярном и регионарном забрюшинном лимфогенном введении на фоне экспериментального перитонита.

3. Изучить бактериальное обсеменение регионарных лимфатических узлов после лечения перитонита, в зависимости от варианта антибиотикотерапии и возможность ее коррекции путем ректального введения озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации.

4. Обосновать патогенетическую целесообразность алгоритма антибактериального воздействия, предусматривающего сочетание озонотерапии и лимфогенного введения антибиотиков в периоперационном периоде при экспериментальном перитоните.

Научная новизна

Установлено, что предоперационное внутримышечное введение цефтриаксона не влияет на интраоперационное лимфогематогенное распространение жизнеспособной микрофлоры и токсинов из брюшной полости и на образование очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах после лечения экспериментального перитонита. При этом предоперационное лимфогенное введение антибиотиков уменьшает риск интраоперационного лимфогематогенного распространения жизнеспособной микрофлоры из брюшной полости и образования очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах, но не оказывает влияния на интраоперационное лимфогематогенное распространение токсинов;

При исследовании фармакокинетики цефтриаксона при различных вариантах введения установлено, что после внутримышечного введения содержание его в терапевтических концентрациях в очаге воспаления отмечается в течение 6 часов, а после лимфогенных вариантов введения в течение 24 часов, не только в перитонеальном экссудате и париетальной брюшине, но и в лимфе грудного лимфатического протока.

После транскутанного интранодулярного прямого эндолимфатического введения цефтриаксона отмечается депонирование препарата в периферических лимфатических узлах и уменьшение его содержания в них по мере удаления от места введения, что, в отличие от регионарной забрюшинной лимфогенной антибиотикотерапии, снижает эффективность его антибактериального действия в очаге воспаления в брюшной полости.

Доказано, что интраоперационная обработка брюшной полости озоно-воздушной смесью перед ревизией и промывание озонированным физиологическим раствором в конце операции, снижает риск не только интраоперационного лимфогематогенного распространения микрофлоры, но и токсинов из брюшной полости, а также уменьшает антибиотико-резистентность микрофлоры в очаге воспаления, что создает предпосылки для повышения эффективности антибиотикотерапии в послеоперационном

периоде. При этом сочетание озонотерапии и регионарного забрюшинного лимфотропного введения цефтриаксона в послеоперационном периоде, предупреждает образование очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах после лечения экспериментального перитонита.

Установлено, что в послеоперационном периоде проведение внутримышечной антибиотикотерапии и промывание брюшной полости озонированным физиологическим раствором не влияет на образование очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах при экспериментальном перитоните. При этом ректальное введение озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации после лечения перитонита обеспечивает санацию очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах.

На основании результатов исследования разработан и патогенетически обоснован алгоритм антибактериальной терапии, включающий предоперационное транскутанное интранодулярное прямое эндолимфатическое введение цефтриаксона, интраоперационную обработку брюшной полости озono-воздушной смесью и озонированным физиологическим раствором, в послеоперационном периоде регионарную забрюшинную лимфотропную антибиотикотерапию, в сочетании с промыванием брюшной полости озонированным физиологическим раствором, и, при риске образования очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах после завершения лечения перитонита, ректальное введение озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона.

Практическая значимость работы

Установлено, что предоперационное внутримышечное введение антибиотиков не влияет на лимфогематогенное распространение токсинов из очага воспаления, в то время как интраоперационная обработка брюшной полости озono-воздушной смесью или озонированным физиологическим раствором обеспечивает не только подавление инфекции в очаге воспаления, но и снижает риск лимфогематогенного распространения микрофлоры и токсинов во время операции по поводу экспериментального перитонита.

Разработан алгоритм антибактериальной терапии и обоснована патогенетическая целесообразность применения озонотерапии и дифференцированный подход к лимфогенному введению антибиотиков, что обеспечивает не только подавление инфекции в очаге воспаления и предупреждение ее диссеминации во время операции, но и санацию лимфатической системы после завершения лечения экспериментального перитонита.

Положения, выносимые на защиту

1. Предоперационное внутримышечное введение цефтриаксона обеспечивает его содержание в терапевтических концентрациях в течение 9 часов в крови, 6 часов в перитонеальном экссудате и париетальной брюшине, но не влияет на интраоперационное лимфогематогенное распространение микрофлоры и токсинов из брюшной полости и на образование очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах при лечении экспериментального перитонита.

2. Предоперационное транскутанное интранодулярное прямое эндолимфатическое введение цефтриаксона обеспечивает его содержание в терапевтических концентрациях в течение 24 часов в перитонеальном экссудате, париетальной брюшине и лимфе грудного лимфатического протока и, за счет этого, уменьшает риск интраоперационного лимфогематогенного распространения микрофлоры из брюшной полости и образования очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах при экспериментальном перитоните, но не оказывает влияния на интраоперационное лимфогематогенное распространение токсинов.

3. Предоперационное регионарное забрюшинное лимфогенное введение цефтриаксона обеспечивает его содержание в терапевтической концентрации в течение 24 часов в перитонеальном экссудате, париетальной брюшине и лимфе грудного лимфатического протока, за счет этого уменьшается риск интраоперационного лимфогематогенного распространения микрофлоры из брюшной полости и образования очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах при экспериментальном перитоните, но не оказывает влияния на интраоперационное лимфогематогенное распространение токсинов.

4. Интраоперационная обработка брюшной полости озоно-воздушной смесью перед ревизией и промывание озонированным физиологическим раствором в конце операции, за счет антибактериального и локального дегидратирующего действия снижает риск не только интраоперационного лимфогематогенного распространения микрофлоры, но и токсинов из брюшной полости, снижает антибиотикорезистентность микрофлоры в очаге воспаления, а в сочетании с регионарной забрюшинной лимфотропной антибактериальной терапией в послеоперационном периоде, предупреждает интраоперационное лимфогематогенное распространение микрофлоры и токсинов из брюшной полости и образование очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах.

5. Послеоперационное промывание брюшной полости озонированным физиологическим раствором в сочетании с внутримышечной антибиотикотерапией не влияет на образование очагов инфекции в

забрюшинных лимфатических узлах после лечения экспериментального перитонита.

6. Ректальное введение озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации обеспечивает санацию очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах при экспериментальном перитоните.

7. Алгоритм антибактериальной терапии, предусматривающий предоперационное транскутанное интродулярное прямое эндолимфатическое введение цефтриаксона, интраоперационную обработку брюшной полости озono-воздушной смесью и озонированным физиологическим раствором, в послеоперационном периоде регионарную забрюшинную лимфотропную антибиотикотерапию в сочетании с промыванием брюшной полости озонированным физиологическим раствором и, при риске образования очагов инфекции в забрюшинных лимфатических узлах, ректальное введение озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона, патогенетически обоснован.

Реализация результатов исследования:

Результаты внедрены в Новгородской областной клинической больнице, в работе центральной учебно-научной лаборатории Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, в учебный процесс на кафедрах патологической физиологии и госпитальной хирургии Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, в городской клинической больнице г.Алматы.

По результатам исследования опубликовано 8 печатных работ, из них 2 методические рекомендации. Подана заявка на патент. Результаты исследования доложены на научно-практических конференциях сотрудников НовГУ (Великий Новгород, 2007, 2008), 9 международной научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2011), международной научно-практической конференции «Особенности этиопатогенеза и терапии наиболее распространенных и значимых для человека заболеваний» посвященной 60-летию лауреата государственной премии Кыргызской Республики, профессора Р.Р. Тухватшина (Бишкек, 2011) и межкафедральном заседании ИМО НовГУ (Великий Новгород, 2012).

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов,

практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы содержит 178 источников (на русском языке – 112, на иностранных языках – 66). Диссертация иллюстрирована 2 рисунками и 44 таблицами.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В основу нашей работы положены результаты экспериментальных исследований, проведенных в 2002-2009 г.г. на базе центральной учебно-научной лаборатории Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого в соответствии с «Правилами проведения исследований с использованием экспериментальных животных» МЗ РФ и под наблюдением городской ветеринарной станции г. Великого Новгорода.

Было проведено V серий экспериментальных исследований, выполненных у собак на фоне экспериментального перитонита.

В эксперименте изучены особенности интраоперационного лимфогематогенного распространения инфекции и токсинов, фармакокинетика цефтриаксона при внутримышечном, интранодулярном и регионарном забрюшинном лимфогенном введении, изменение чувствительности микрофлоры в цефтриаксону после обработки брюшной полости озono-воздушной смесью и озонированным физиологическим раствором, особенности образования очагов инфекции в лимфатических узлах и возможность их санации.

В I серии у 5 животных цефтриаксон вводили внутримышечно из расчета 25 мкг на 1 кг веса животного. В послеоперационном периоде антибиотик назначали внутримышечно.

Во II серии 5 животным цефтриаксон вводили интранодулярноэндолимфатически в подколенный лимфатический узел из расчета 25 мкг на 1 кг веса животного. Эндолимфатическое введение производили за 60 минут до вскрытия брюшной полости в подколенный лимфатический узел. В послеоперационном периоде продолжали интранодулярную лимфогенную антибиотикотерапию.

В III серии эксперимента 5 животным цефтриаксон не вводили. После вскрытия брюшной полости до начала ревизии производили обработку брюшной полости в течение 10 минут озono-воздушной смесью, а лаваж брюшной полости производили озонированным физиологическим раствором. В послеоперационном периоде назначали РЗЛВ в сочетании с орошением брюшной полости озонированным физиологическим раствором. Определение концентрации антибиотика в биологических субстратах не проводили, но динамику бактериального обсеменения лимфы грудного протока и ее

оптическую плотность исследовали, так же как и в остальных сериях эксперимента.

В IV серии 5 животным цефтриаксон вводили регионарно забрюшинно лимфогенно в сочетании с локальной лимфостимуляцией из расчета 25 мкг на 1 кг веса животного. Локальную лимфостимуляцию проводили за счет введения вместе с антибиотиком 5,0 мл 0,5% раствора новокаина. Регионарное забрюшинное лимфогенное введение антибиотика в сочетании с локальной лимфостимуляцией производили за 60 минут до вскрытия брюшной полости. В послеоперационном периоде производили регионарное забрюшинное лимфогенное введение антибиотика в сочетании с локальной лимфостимуляцией.

В V серии у 5 животных цефтриаксон вводили внутримышечно из расчета 25 мкг на 1 кг веса животного. В послеоперационном периоде антибиотик назначали внутримышечно в сочетании с орошением брюшной полости озонированным физиологическим раствором.

Критериями для оценки в I-IV сериях являлись результаты исследования динамики бактериального обсеменения, оптической плотности лимфы грудного лимфатического протока и содержание в ней молекул средней массы (МСМ) во время операции, определение чувствительности микрофлоры из брюшной полости к антибиотикам и ее изменение под воздействием озона. Содержание антибиотика определяли в перитонеальном экссудате, париетальной брюшине, венозной крови и лимфе из грудного протока после различных вариантов введения антибиотика.

Через 10 дней после завершения лечения производили лапаротомию и забор материала из тазовых, поясничных, мезентериальных, паравертебральных и поддиафрагмальных лимфатических узлов для микробиологического исследования и оценки эффективности санации лимфатической системы в зависимости от особенностей проведения антибактериальной терапии.

Кроме того, в V серии через 10 дней после завершения лечения мы провели оценку эффективности санации лимфатических коллекторов после перенесенного экспериментального перитонита при ректальном введении озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации. Результаты сравнивали с контрольными результатами в I серии.

При выполнении экспериментальных исследований использовали интраплевральный тиопенталовый наркоз из расчета 25-30 мг тиопентала натрия на 1 кг веса животного. При необходимости дозу препарата увеличивали до достижения адекватной анестезии.

За 7-8 суток до моделирования перитонита производили лапаротомию, катетеризацию забрюшинного пространства в зоне корня брыжейки тонкой

кишки на уровне отхождения от аорты верхней брыжеечной артерии. Кроме того, производили дренирование подпеченочного пространства. Катетеры выводили на задне-боковой поверхности брюшной стенки, лапаротомную рану зашивали наглухо. На собаку надевали корсет с завязками на спине, что препятствовало выгрызанию катетеров и швов лапаротомной раны.

До моделирования воспалительного процесса в брюшной полости производили катетеризацию грудного лимфатического протока через доступ в левой надключичной области. Для лучшей визуализации грудного лимфатического протока производили предварительное кормление животного молочной пищей. На этом фоне грудной лимфатический проток набухал, становился белого цвета, что облегчало его катетеризацию.

После катетеризации грудного лимфатического протока производили открытую катетеризацию подключичной вены с установлением катетера ниже впадения грудного лимфатического протока в верхней полой вене.

Моделирование перитонита производили после выполнения катетеризации грудного лимфатического протока и верхней полой вены.

Учитывая, что в подпеченочном пространстве стоял ирригатор, необходимости для лапаротомии при моделировании перитонита не было. По ирригатору в брюшную полость вводили 10,0 мл 25,0% каловой взвеси.

Лапаротомию производили через 12 часов после моделирования перитонита. Длительность перитонита в сочетании с массивным обсеменением брюшной полости микрофлорой позволяли расценивать стадию перитонита как токсическую (Корабельников А.И. с соавт., 1990).

Производили лапаротомию, ревизию брюшной полости, затем делали перерыв на 30 минут, после чего производили лаваж брюшной полости 0,9% раствором NaCl и ее зашивание наглухо.

Забор материала из грудного лимфатического протока и брюшной полости для микробиологического исследования производили после выполнения ревизии брюшной полости и ее промывания 20,0 мл раствора NaCl и после 30-минутного перерыва и ее промывания 200,0 мл раствора NaCl. После лаважа брюшной полости промывную жидкость эвакуировали отсосом.

Для исследования динамики концентрации цефтриаксона в очаге воспаления в заданное время под наркозом раскрывали брюшную стенку, производили забор перитонеального экссудата и иссекали участок париетальной брюшины в очаге воспаления размерами примерно 0,3x0,3 см и однорядным непрерывным швом, атравматической нитью 4/0 зашивали дефект.

Измерения давления в грудном лимфатическом протоке производили открытым способом с помощью аппарата Вальдмана.

При исследовании количественных показателей содержания средних молекул в лимфе грудного лимфатического протока мы определяли показатели до ревизии брюшной полости, которые принимали за 100%. После ревизии брюшной полости и ее обильного промывания в конце операции производили забор лимфы и определяли в ней молекулы средней массы, которые являются показателями токсичности.

Забор материала производили, в динамике у каждого животного интраоперационно после ревизии и лаважа брюшной полости и через 1, 3, 6, 9, 12, 18 и 24 часа после введения. При проведении микробиологических исследований посеvy производили на среды эндо- и/или эндо-висмут, специфичные для культивирования кишечной микрофлоры.

При исследовании динамики антибиотико-резистентности микрофлоры перитонеального экссудата к цефтриаксону сравнивали результаты до и после обработки озono-воздушной смесью или озонированным физиологическим раствором материала из брюшной полости.

Кроме того, через сутки после введения антибиотика внутримышечно, ТИПЭВ и РЗЛВ мы производили забор материала для определения содержания в нем цефтриаксона из подколенных, паховых, тазовых, поясничных, мезентериальных, паравертебральных и поддиафрагмальных лимфатических узлов.

Концентрацию антибиотика в биологических субстратах определяли методом диффузии в агар, а чувствительность микрофлоры к антибиотикам, методом дисков. Методы точны и легко воспроизводимы.

Для исследования использовали непосредственно патологический материал, без предварительного выделения чистой культуры.

Выбор состава питательных сред, тест-микроба и посевных доз, приготовление рабочих растворов антибиотика и испытуемого материала проводился на основании рекомендаций Государственной фармакопеи СССР (1990).

Статистическая обработка материала проводилась на ЭВМ с использованием вариационной статистики, определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m) и расчетом критерия достоверности различий (t) по формуле и таблице Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ бактериального обсеменения лимфы в грудном лимфатическом протоке и периферической венозной крови показал, что во всех исследуемых сериях эксперимента до операции состоятельность барьерной функции париетальной брюшины и лимфатической системы была сохранена. Все посеvy исследуемых биологических субстратов были стерильными.

В отличие от этого, при исследовании бактериальной обсемененности перитонеального экссудата после вскрытия брюшной полости отмечалось ее увеличение в I (10^{13-15} КОЕ) и III (10^{14-17} КОЕ) сериях эксперимента, в то время как во II (10^{8-10} КОЕ) и IV (10^{7-8} КОЕ) сериях, где перед операцией интранодулярно и регионарно забрюшинно вводили цефтриаксон, отмечалось уменьшение количества КОЕ. При этом, несмотря на то, что в I серии цефтриаксон вводили внутримышечно, антибактериальный эффект был минимальным.

Особого внимания заслуживает то, что до обработки брюшной полости озоном бактериальное обсеменение перитонеального экссудата в III серии превышало показатели в I серии, где перед операцией внутримышечно вводили цефтриаксон.

Однако, после обработки брюшной полости озоном бактериальное обсеменение перитонеального экссудата в III (10^{6-8} КОЕ) серии не только стало меньше, чем в I серии, но и чем во II, где антибиотик вводили лимфогенно.

В IV серии после предоперационного регионарного забрюшинного лимфогенного введения цефтриаксона уровень бактериального обсеменения перитонеального экссудата соответствовал 10^{7-8} КОМ, что было меньше, чем после внутримышечного и интранодулярного эндолимфатического введения.

Сравнительный анализ бактериального обсеменения лимфы из грудного протока показал, что после ревизии брюшной полости в I (10^{5-7} КОЕ) серии она резко возросла, многократно превысив показатели во II (в 3 случаях 10^1 КОЕ), III (в 1 случае 10^1 КОЕ) и IV (в 1 случае 10^1 КОЕ) сериях эксперимента.

Полученные результаты свидетельствовали о более высокой эффективности мероприятий, направленных на профилактику распространения инфекции во II, III и IV сериях, по сравнению с I серией эксперимента. При этом наиболее оптимальные результаты были получены после обработки брюшной полости озоно-воздушной смесью и регионарного забрюшинного лимфогенного введения цефтриаксона.

Это подтверждалось и результатами исследования бактериальной обсемененности лимфы грудного протока после лаважа брюшной полости.

Так, во II серии эксперимента, несмотря на то, что микрофлора в количестве 10^{1-4} КОМ выявлялась у всех животных, ее количество было значительно меньше, чем в I, где бактериальная обсемененность лимфы составила 10^{6-8} КОМ.

В III серии рост микрофлоры был выявлен лишь у 3 животных и он не превышал 10^{1-2} КОМ. При этом в IV серии лишь у 2 животных отмечался рост микрофлоры не превышающий 10^{1-2} КОМ.

При сравнении результатов бактериальной обсемененности периферической венозной крови было установлено, что после ревизии брюшной полости лишь в 1 случае в I серии отмечался минимальный рост микрофлоры 10^1 КОМ.

В отличие от этого во II и III сериях посевы во всех случаях были стерильны.

После лаважа брюшной полости в I серии у 3 животных в посевах периферической крови отмечался рост микрофлоры 10^{1-2} КОМ, в то время как во II, III и IV сериях посевы во всех случаях были стерильными.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что мероприятия, направленные на подавление бактериальной агрессии во II, III и IV сериях были более эффективны, чем в I, где перед операцией цефтриаксон вводили внутримышечно. При этом, наиболее оптимальные результаты были получены в III и IV сериях.

Исследование оптической плотности лимфы грудного лимфатического протока косвенно позволяет оценить эффективность различных методов лечения не только в профилактике распространения микрофлоры, но и токсинов, поскольку из брюшной полости в лимфатическую систему поступает не только микрофлора, но и другой патологический субстрат.

Сравнительный анализ оптической плотности лимфы грудного протока перед операцией достоверных различий оптической плотности между исследуемыми сериями эксперимента не выявил (табл. 1).

Таблица 1

Динамика оптической плотности лимфы грудного протока до и во время операции при перитоните

Время исследования	Серии эксперимента			
	I серия	II серия	III серия	IV серия
До операции	0,42±0,06	0,44±0,06	0,44±0,06	0,41±0,05
После ревизии брюшной полости	47,78±4,64*	46,92±4,34+	6,32±0,51	45,17±3,97Δ
После лаважа брюшной полости	53,89±3,31*	51,45±3,43+	7,78±0,61	50,95±2,57Δ

Примечание:* - достоверность различий между I и III сериями;

+ - достоверность различий между II и III сериями;

Δ - достоверность различий между III и IV сериями.

Следует отметить, что и после ревизии, и после лаважа брюшной полости в конце операции достоверных различий в оптической плотности лимфы грудного протока между I, II и IV сериями не отмечалось.

В отличие от этого, после ревизии и лаважа брюшной полости отмечалось достоверное, многократное превышение в I, II и IV сериях эксперимента, показателей, зарегистрированных в III серии.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что обработка брюшной полости озono-воздушной смесью до ревизии и промывание озонированным физиологическим раствором во время лаважа перед завершением операции обеспечивает не только подавление микрофлоры, но и снижает риск распространения другого патологического субстрата из очага воспаления лимфо-гематогенным путем.

В отличие от этого, предоперационное введение антибиотиков не влияет на риск поступления патологического субстрата из брюшной полости во время операций по поводу перитонита в лимфатическую систему, а затем и в кровеносное русло.

Следующим этапом нашей работы было сравнение динамики малекул средней массы (МСМ) в лимфе грудного лимфатического протока в исследуемых сериях эксперимента во время операции, поскольку она отражает токсичность лимфы при лимфогематогенном распространении патологического субстрата из очага воспаления (табл. 2).

Таблица 2

Динамика содержания МСМ в лимфе грудного протока до и во время операции при перитоните

Время исследования	Серии эксперимента			
	I серия	II серия	III серия	IV серия
До операции	110,4±1,8	111,3±2,9	112,6±2,9	110,2±3,1
После ревизии брюшной полости	780,8±7,1*	775,6±12,4+	214,8±22,4	772,3±14,1Δ
После лаважа брюшной полости	1022,9±19,2*	1007,9±16,1+	403,4±21,5	1002,9±21,5Δ

Примечание: * - достоверность различий между I и III сериями;

+ - достоверность различий между II и III сериями;

Δ - достоверность различий между III и IV сериями.

Было установлено, что до операции количество МСМ, по сравнению с показателями до моделирования перитонита (100%) в исследуемых сериях достоверно возросло, но между собой достоверно не различалось.

В I, II и IV сериях, где перед операцией производили введение цефтриаксона, после ревизии брюшной полости и, в еще большей степени, после ее лаважа в конце операции отмечалось резкое возрастание содержания МСМ в лимфе грудного лимфатического протока, что свидетельствовало о массивном поступлении токсинов из брюшной полости в лимфатическую, а

затем и кровеносную систему. При этом различия между группами были недостоверными.

В отличие от этого, в III серии, где для профилактики бактериальной агрессии использовали озонотерапию, уровень МСМ в лимфе грудного лимфатического протока, возрос в достоверно меньшей степени, чем в сериях эксперимента, где применялось предоперационное введение цефтриаксона.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что интраоперационная обработка брюшной полости озоном снижает риск лимфогематогенного распространения микрофлоры во время операции при экспериментальном перитоните.

Сравнительный анализ показателей внутрипросветного давления во время операции достоверных различий между сериями эксперимента не выявил.

Следует отметить, что на фоне тенденции к достоверному увеличению внутрипросветного давления в грудном лимфатическом протоке в I, II и IV сериях эксперимента после ревизии и лаважа брюшной полости, достоверных различий между этими группами не отмечалось.

Таблица 3

Динамика внутрипросветного давления в грудном лимфатическом протоке до и во время операции при перитоните

Время исследования	Серии эксперимента			
	I серия	II серия	III серия	IV серия
До операции	4,2±0,2	4,3±0,2	4,4±0,2	4,4±0,2
После ревизии брюшной полости	7,8±0,4*	8,1±0,2+	5,7±0,4	8,3±0,3Δ
После лаважа брюшной полости	9,8±0,3*	9,7±0,3+	6,5±0,6	9,9±0,3Δ

Примечание: * - достоверность различий между I и III сериями;

+ - достоверность различий между II и III сериями;

Δ - достоверность различий между III и IV сериями.

В отличие от этого, после ревизии и лаважа брюшной полости отмечалось достоверное превышение показателей в I, II и IV сериях эксперимента, результатов, зарегистрированных в III серии. При этом, показатели в I, II и IV сериях между собой достоверно не различались.

Соответственно, обработка брюшной полости озоно-воздушной смесью до ревизии и промывание озонированным физиологическим раствором во время лаважа перед завершением операции обеспечивает не только уменьшение риска лимфогематогенного распространения патологического субстрата и микрофлоры из брюшной полости во время

операции по поводу перитонита, но и его объем, что подтверждается результатами исследования динамики оптической плотности лимфы и внутрипросветного давления в грудном лимфатическом протоке.

Содержание антибиотика в крови не отражает возможности его эффективного воздействия непосредственно в очаге воспаления, поскольку там имеют место локальные нарушения микроциркуляции.

При сравнении фармакокинетики цефтриаксона в перитонеальном экссудате при исследуемых вариантах антибиотикотерапии (таблица 4), было установлено, что лишь в течение первых 3 часов после внутримышечного введения содержание антибиотика в выпоте из брюшной полости превышало МПК, а в более поздние сроки (интервал 6-12 часов) было ниже ее, что свидетельствовало об ограниченном эффекте внутримышечного введения цефтриаксона при лечении воспалительного процесса в брюшной полости. При этом позже 12 часов цефтриаксон после внутримышечного введения в перитонеальном экссудате не определялся.

Таблица 4

Содержание цефтриаксона в перитонеальном экссудате при различных вариантах его введения

Пути введения цефтриаксона	Концентрация препарата мкг/мл время в час.						
	1	3	6	9	12	18	24
В/м	14,5±1,2	5,8±0,4	1,7±0,2	1,1±0,1	0,9±0,1	0	0
ТИПЭВ	16,5±2,3	17,5±0,5	16,8±0,2	9,6±0,1	6,2±0,8	4,3±0,6	3,1±0,3
РЗЛВ	17,7±1,8	22,2±2,5	26,1±1,2	19,9±1,4	12,1±1,1	7,3±1,2	5,7±0,9

В отличие от этого, уже через 1 час после введения, содержание антибиотика после ТИПЭВ было не достоверно больше, чем после внутримышечного введения. При этом содержание антибиотика в перитонеальном экссудате после ТИПЭВ значительно превышало МПК.

В более поздние сроки содержание препарата в перитонеальном экссудате при ТИПЭВ достоверно превысило показатели, зарегистрированные после внутримышечного введения.

Аналогичные результаты были получены при РЗЛВ, где содержание цефтриаксона лишь уже 1 час после введения превышало показатели после внутримышечного введения недостоверно. В остальные сроки исследования эти различия стали достоверными.

Следует отметить, что во все сроки исследования содержание цефтриаксона в перитонеальном экссудате после РЗЛВ превышало показатели после ТИПЭВ, а после 3 часов эти различия стали достоверными.

Особого внимания заслуживает динамика содержания цефтриаксона после различных вариантов его введения в лимфе из грудного лимфатического протока (табл. 5).

Сравнительный анализ показал, что содержание антибиотика в ней после внутримышечного введения не могло обеспечить подавления инфекции, поскольку во все сроки исследования было меньше, чем МПК.

Таблица 5

Содержание цефтриаксона в лимфе из грудного лимфатического протока при различных вариантах его введения

Пути введения цефтриаксона	Концентрация препарата мкг/мл время в час.						
	1	3	6	9	12	18	24
В/м	1,5±0,1	2,3±0,2	2,8±0,2	1,3±0,1	0,6±0,1	0,3±0,1	-
ТИПЭВ	21,5±0,1	22,3±0,2	19,3±0,2	11,6±0,2	5,6±0,1	5,3±0,1	5,2±0,3
РЗЛВ	23,3±1,5	26,1±2,2	29,3±2,2	28,1±2,3	18,2±1,4	13,3±1,1	8,7±0,9

В отличие от этого, после лимфогенных вариантов введения цефтриаксона, в течение суток в лимфе грудного протока отмечалось высокое его содержание, превышающее МПК. При этом показатели после РЗЛВ во все сроки исследования превышали показатели после ТИПЭВ, а начиная с 6 часов и в более поздние сроки различия стали достоверными.

Сравнительный анализ чувствительности микрофлоры перитонеального экссудата к цефтриаксону после воздействия озоно-воздушной смеси и озонированного физиологического раствора *in vitro* показал, что после обработки озоно-воздушной смесью и озонированным физиологическим раствором отмечалось достоверное уменьшение антибиотико-резистентности микрофлоры перитонеального экссудата к цефтриаксону. Так, до обработки брюшной полости МИК цефтриаксона для микрофлоры из брюшной полости составила 3,5±0,2 мкг/мл, после обработки брюшной полости озоно-воздушной смесью МИК снизилась до 2,1±0,1 мкг/мл, а после обработки озонированным физиологическим раствором МИК составила 2,4±0,1 мкг/мл.

Несмотря на то, что после обработки озоно-воздушной смесью антибиотико-резистентность микрофлоры перитонеального экссудата снизилась в большей степени, различия с показателями после обработки озонированным физиологическим раствором были недостоверными.

Полученные результаты свидетельствовали о перспективности применения озона для повышения эффективности антибиотикотерапии.

Особого внимания заслуживал сравнительный анализ результатов исследования содержания цефтриаксона в лимфатических узлах через 1 сутки после различных вариантов его введения (табл. 6).

Было установлено, что после внутримышечного введения цефтриаксоне в минимальных количествах определялся только в поясничных, мезентериальных, паравертебральных и поддиафрагмальных лимфатических узлах, что исключало подавление очагов инфекции в лимфатических коллекторах, в случае их образования.

Таблица 6

Содержание цефтриаксона в лимфатических узлах через 1 сутки после различных вариантов его введения (мкг/г)

Исследуемые лимфоузлы	Путь введения		
	В/М	ТИПЭВ	РЗЛВ
Подколенные	-	7,1±0,4*	2,5±0,3+Δ
Паховые	-	6,3±0,2*	3,3±0,2+Δ
Тазовые	-	4,7±0,3*	6,3±0,8+Δ
Поясничных	0,8 ±0,2	3,8±0,2*	8,5±0,3+Δ
Мезентериальные	2,1±0,2	4,3±0,2*	10,3±0,4+Δ
Паравертебральные	1, 2±0,1	3,7±0,2*	8,4±0,2+Δ
Поддиафрагмальные	0,6±0,1	3,2±0,1*	8,9±0,3+Δ

Примечание: * - достоверность различий между В/М и ТИПЭВ;

+ - достоверность различий между В/М и РЗЛВ;

Δ - достоверность различий между ТИПЭВ и РЗЛВ.

В отличие от этого, после ТИПЭВ и РЗЛВ цефтриаксон в терапевтических концентрациях через сутки после введения был обнаружен во всех исследуемых лимфатических узлах, а его содержание превышало, либо соответствовало МПК. При этом различия с показателями после внутримышечного введения были достоверными.

Сравнительный анализ результатов исследования после ТИПЭВ и РЗЛВ показал, что в периферических лимфатических узлах, не вовлеченных в патологический процесс (подколенные и паховые лимфоузлы), содержание цефтриаксона после ТИПЭВ достоверно превышало показатели после РЗЛВ. При этом концентрация цефтриаксона в лимфоузлах вовлеченных в патологический процесс, в которых был риск образования очагов инфекции, после РЗЛВ достоверно превышала показатели после ТИПЭВ.

Полученные данные свидетельствовали о преимуществах РЗЛВ перед другими исследуемыми вариантами антибиотикотерапии при лечении экспериментального перитонита.

При исследовании бактериального обсеменения региональных лимфатических узлов после лечения экспериментального перитонита было установлено, что после внутримышечной антибиотикотерапии, проведенной в I серии, в отличие от II и IV серий, жизнеспособная микрофлора в количествах, достаточных для развития патологического процесса, выявлялась преимущественно в мезентериальных, паравертебральных и поддиафрагмальных лимфатических узлах брюшной полости (табл. 7).

Таблица 7

Бактериальное обсеменение лимфатических узлов через 10 суток после лечения экспериментального перитонита

Исследуемые лимфоузлы	Серии эксперимента			
	I серия	II серия	III серия	IV серия
Тазовые	$3,2 \times 10^{1-2}$ КОМ (4 животных)	-	-	-
Поясничных	$2,7 \times 10^{3-4}$ КОМ (5 животных)	-	-	-
Мезентериальные	$7,1 \times 10^{5-7}$ КОМ (5 животных)	$2,1 \times 10^{2-3}$ КОМ (2 животных)	-	$3,7 \times 10^1$ КОМ (1 животное)
Паравертебральные	$6,3 \times 10^{4-5}$ КОМ (5 животных)	$2,3 \times 10^2$ КОМ (1 животное)	-	$1,1 \times 10^1$ КОМ (1 животное)
Поддиафрагмальные	$3,3 \times 10^{1-3}$ КОМ (5 животных)	$1,3 \times 10^1$ КОМ (1 животное)	-	-

Особого внимания заслуживают результаты исследования бактериальной обсемененности лимфатических узлов в III серии эксперимента, где интраоперационно производили обработку брюшной полости озоном, а в послеоперационном периоде сочетали РЗЛВ и орошение брюшной полости озонированным физиологическим раствором. Так, рост микрофлоры во всех посевах отсутствовал.

Полученные результаты свидетельствовали о целесообразности сочетанного применения озонотерапии и лимфогенной антибиотикотерапии при лечении экспериментального перитонита.

Оценку эффективности санации очагов инфекции в регионарных лимфатических узлах провели в I и V сериях, где при лечении экспериментального перитонита проводилась внутримышечная антибиотикотерапия.

Было установлено, что после лечения перитонита у всех животных в I и V сериях в материале из лимфатических узлов отмечался рост микрофлоры (табл. 8). Полученные результаты свидетельствовали о том, что проведение

внутримышечной антибиотикотерапии не обеспечивает санации регионарных лимфатических коллекторов.

Таблица 8

Бактериальное обсеменение лимфатических узлов через 10 суток после лечения экспериментального перитонита

Исследуемые лимфоузлы	I серия		V серия	
	До лечения	После	До лечения	После
Тазовые	$3,2 \times 10^{1-2}$ КОМ (4 животных)	$2,7 \times 10^{1-2}$ КОМ (3 животных)	$3,6 \times 10^{1-2}$ КОМ (5 животных)	-
Поясничных	$2,7 \times 10^{3-4}$ КОМ (5 животных)	$2,2 \times 10^{2-3}$ КОМ (5 животных)	$2,9 \times 10^{3-4}$ КОМ (5 животных)	-
Мезентериальные (5 животных)	$7,1 \times 10^{5-7}$ КОМ (5 животных)	$6,1 \times 10^{5-7}$ КОМ (5 животных)	$8,8 \times 10^{5-7}$ КОМ (5 животных)	-
Паравертебральные (5 животных)	$6,3 \times 10^{4-5}$ КОМ (5 животных)	$5,9 \times 10^{4-5}$ КОМ (5 животных)	$6,1 \times 10^{4-5}$ КОМ (5 животных)	-
Поддиафрагмальные (5 животных)	$3,3 \times 10^{1-3}$ КОМ (5 животных)	$3,1 \times 10^{1-3}$ КОМ (4 животных)	$3,6 \times 10^{1-3}$ КОМ (5 животных)	-

После курса ректального введения озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации в V серии эксперимента, где она проводилась роста микрофлоры в биоптатах из регионарных лимфатических узлов не отмечалось.

Контрольное исследование материала из регионарных лимфатических узлов в I серии, где мероприятия, направленные на санацию очагов инфекции в лимфатических узлах не проводили, отмечалось некоторое уменьшение бактериального обсеменения тазовых, поясничных и поддиафрагмальных лимфатических узлов. При этом в мезентериальных и паравертебральных лимфатических узлах уровень бактериального обсеменения практически не изменился, что свидетельствовало о риске формирования дремлющих очагов инфекции в регионарных лимфатических коллекторах.

Таким образом, для адекватного подавления инфекции при экспериментальном перитоните целесообразно предоперационное интранодулярное введение цефтриаксона, интраоперационную обработку брюшной полости озono-воздушной смесью и ее промывание в конце операции озонированным физиологическим раствором и послеоперационная регионарная забрюшинная антибиотикотерапия в сочетании с промыванием брюшной полости озонированным раствором. При риске развития очагов инфекции в регионарных лимфатических узлах после лечения перитонита, целесообразно провести курс ректального введения озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации в течение 7 суток.

ВЫВОДЫ

1. При интранодулярном и регионарном забрюшинном лимфогенном введении цефтриаксона, во время ревизии и лаважа брюшной полости в отличие от внутримышечного, достоверно уменьшается риск лимфогематогенного распространения жизнеспособной микрофлоры, но сохраняется риск поступления токсинов из очага воспаления в брюшной полости в лимфатическую, а затем и кровеносную систему.

2. При интраоперационной обработке брюшной полости озоно-воздушной смесью до ее ревизии и промывании озонированным раствором, при промывании в конце операции на фоне экспериментального перитонита отмечается предупреждение распространения не только микрофлоры, но и токсинов лимфогематогенным путем. При этом достоверно уменьшается антибиотикорезистентность микрофлоры в очаге воспаления в брюшной полости.

3. При внутримышечном введении имеет место гематогенный транспорт антибиотика, а его терапевтическая концентрация в очаге воспаления и лимфе грудного протока сохраняется в течение 6 часов, при интранодулярном и регионарном забрюшинном лимфогенном введении терапевтическая концентрация цефтриаксона сохраняется в течение суток. При этом регионарное лимфогенное введение более предпочтительно, поскольку при интранодулярном лимфогенном введении, за счет антеградного распространения антибиотика отмечается его депонирование в периферических лимфатических узлах, что снижает эффективность антибактериального эффекта.

4. Внутримышечная антибиотикотерапия не влияет на риск образования очагов инфекции в регионарных лимфатических узлах, но при регионарном забрюшинном лимфогенном введении антибиотиков риск образования очагов инфекции в лимфоузлах меньше, чем при внутримышечной и интранодулярной лимфогенной антибиотикотерапии.

5. После лечения перитонита ректальное введение озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации обеспечивает санацию очагов инфекции в регионарных лимфатических узлах.

6. Алгоритм антибактериального воздействия при экспериментальном перитоните, включающий предоперационное интранодулярное введение цефтриаксона, интраоперационную обработку брюшной полости озоно-воздушной смесью и ее промывание в конце операции озонированным физиологическим раствором и послеоперационная регионарная забрюшинная антибиотикотерапия в сочетании с промыванием брюшной полости озонированным раствором, патогенетически обоснован, поскольку обеспечивает не только адекватное подавление инфекции во время

лечения перитонита, но и предупреждает образование очагов инфекции в регионарных лимфатических узлах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При экспериментальном перитоните, целесообразно применять алгоритм антибактериального воздействия, включающий предоперационное интранодулярное введение цефтриаксона, интраоперационную обработку брюшной полости озоно-воздушной смесью и ее промывание в конце операции озонированным физиологическим раствором, послеоперационную регионарную забрюшинную антибиотикотерапию в сочетании с промыванием брюшной полости озонированным раствором.

2. Для санации очагов инфекции в регионарных лимфатических узлах, образовавшихся после лечения перитонита, целесообразно ректальное введение озонированной дистиллированной воды и цефтриаксона на фоне локальной дегидратации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Глоба В.С. Патогенетическое обоснование регионарной забрюшинной лимфогенной антибиотикотерапии при перитоните / А.И. Корабельников, С.А. Салехов, В.С. Глоба // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2011. – Т. 11, № 7. – С. 87-89.
2. Глоба В.С. Озонотерапия при санации лимфатической системы после лечения экспериментального перитонита / В.С. Глоба, Ю.С. Салехова, Б.К. Сарсембаев, С.А. Салехов // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2011. – № 2. – С. 40-41.
3. Глоба В.С. Озонотерапия в профилактике интраоперационной бактериальной контаминации лимфатической системы при воспалительных заболеваниях органов малого таза в эксперименте / Ю.С. Салехова, С.Б. Кудекенова, В.С. Глоба // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2011. – № 2. – С. 41-42.
4. Глоба В.С. Патогенетическое обоснование для санации лимфатической системы после лечения экспериментального перитонита / В.С. Глоба // Актуальные проблемы патофизиологии: Сб. статей. – Бишкек, 2011. – С. 153-156.
5. Глоба В.С. Регионарная озонотерапия в профилактике лимфогематогенного распространения микрофлоры при экспериментальном перитоните / В.С. Глоба, А.И. Корабельников, С.А. Салехов // Актуальные проблемы патофизиологии: Сб. статей. – Бишкек, 2011. – С. 156-159.

6. Глоба В.С. Методологические подходы к моделированию воспалительных процессов в брюшной полости в эксперименте: Метод. рекомендации / С.А. Салехов, А.И. Корабельников, Б.К. Сарсенбаев, В.С. Глоба. – Великий Новгород, 2006. – 16 с.
7. Глоба В.С. Методика катетеризации грудного лимфатического протока в эксперименте: Метод. рекомендации / Сост.: С.А. Салехов, Б.К. Сарсенбаев, В.С. Глоба. – Великий Новгород, 2007. – 11 с.
8. Глоба В.С. Лимфогематогенное распространение микрофлоры и токсинов при экспериментальном перитоните и ее профилактика / А.И. Корабельников, В.С. Глоба, Б.К. Сарсенбаев и др. // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2012. – № 4. – С. 101-104.
9. Глоба В.С. Способ санации лимфатической системы после лечения перитонита / С.А. Салехов, А.И. Корабельников, В.С. Глоба, Б.К. Сарсенбаев. / заявка на изобретение о выдаче патента Республики Казахстан № 2011.0883.1 от 07.08.2011 г.

Объем 1,5 п.л.

Тираж 100 экз. Заказ 41

**Типография ОсОО «Алтын тамга»
720000, г. Бишкек, ул. Орозбекова, 44
Тел.: (+996 312) 62-13-10
e-mail: romass@front.ru**