



**А.Б.Ларичев,  
А.В.Лисовский, В.К.Шишло**

**НО-терапия и лимфотропная  
антибиотикопрфилактика  
в предупреждении  
раневой инфекции**

**Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации**

**Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Ярославская государственная медицинская академия  
Федерального агентства по здравоохранению  
и социальному развитию»**

**Ларичев А.Б.,  
Лисовский А.В. Шишло В.К.**

**НО-ТЕРАПИЯ  
И ЛИМФОТРОПНАЯ  
АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА  
В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ  
РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ**

**(методическое пособие для врачей)**

**Ярославль – 2010**

---

УДК 616.22-006-089: 616-003.9  
Л 251

Ларичев А.Б., Лисовский А.В., Шишло В.К. **НО-терапия и лимфотропная антибиотикопрфилактика в предупреждении раневой инфекции (методическое пособие для врачей).** – Ярославль. – 2010. – 35 с.

**А в т о р ы:** **Ларичев** Андрей Борисович, заведующий кафедрой общей хирургии Ярославской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор; **Лисовский** Александр Валерьевич, старший ординатор хирургического отделения 396 военного госпиталя КСН (г. Ярославль); **Шишло** Владимир Константинович, ведущий научный сотрудник отдела оперативной хирургии и клинической лимфологии Российской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук, доцент.

**Р е ц е н з е н т ы:** **Петренко** Татьяна Фёдоровна, заведующая кафедрой хирургии ФПДО Ярославской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор; **Рыбаков** Граф Сергеевич, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Московского государственного медико-стоматологического университета, доктор медицинских наук, профессор.

В работе в сравнительном аспекте представлены результаты традиционных мер профилактики раневой инфекции в плановой абдоминальной хирургии, а также комплексного подхода, включающего НО-воздействие в условиях периоперационной антибиотикопрфилактики. Изложены уточняющие морфологические позиции стимулирующего влияния экзогенного монооксида азота на течение раневого процесса. На основе комплексного исследования дана оценка влиянию НО-терапии на некоторые фармакокинетические аспекты цефоперазона. По данным авторов, наибольшей клинической значимостью обладает сочетанное использование экзогенного монооксида азота и лимфотропной антибиотикопрфилактики.

Методические материалы предназначены для хирургов, а также для специалистов смежного профиля.

**Рекомендовано к изданию** цикловой методической комиссией по хирургическим дисциплинам.

**Разрешено к печати** центрально-координационным методическим советом и редакционно-издательским советом Ярославской государственной медицинской академии.

© Ларичев А.Б., Лисовский А.В., Шишло В.К., 2010  
Издание осуществлено в авторской редакции.

---

*Ничто не может быть выше той радости, которую доставляет нам изучение природы. Тайны ее непостижимо глубоки; однако нам, людям, дано все дальше и дальше проникать в них своим взором.*

*И.В.Гете*

## **ВВЕДЕНИЕ**

С давних пор по частоте встречаемости раневая инфекция занимает лидирующее положение среди бесконечного разнообразия осложнений, развивающихся после оперативного вмешательства. Как свидетельствует по этому поводу специальная литература, совокупная встречаемость инфекционно-воспалительных проблем со стороны раны достигает 70% [Кукош М.В. и др., 2002; Яковлев С.В. и др., 2005; Гостищев В.К., 2007; Roumen R.M., 2004; Uen Y.H., 2004; Ueno T., 2004; Larichev A.V., 2005]. Полагают, что их развитие определяется разными обстоятельствами, среди которых ведущее значение имеют микробные факторы. Многие убеждены, даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики к концу операции в 80-90% случаев наблюдается обсеменение раны микрофлорой [Светухин А.М. и др., 1999; Измайлов Г.А., 2003; Bulgrin J.P. et al., 1995; Rodgers A. et al., 2000].

В настоящее время в превентивной хирургии особой популярностью и исследовательским интересом пользуется экзогенный монооксид азота. Этот фактор нашел наибольшее применение в гнойной хирургии, в том числе при лечении раневой инфекции [Кротовский Г.С. и др., 2001; Липатов К.В., 2002; Гостищев В.К. и др., 2004; Грушко В.Н., 2008; Caravello A., 2001; Bratu S. et al., 2005]. Он широко востребован при лечении инфекции мягких тканей [Ользеев И.С., 2004; Дарвин В.В. и др., 2007; Allen M.S., 2005], перитонита [Новиков К.В., 2003; Лукьяненко Е.В., 2006; Muller. V. et al., 2002] и остеомиелита [Беспалько В.И., 2000; Столяров Е.А. и др., 2007; Anaya D. et al., 2005; Fa-Si-Oen P.R., 2005].

Широкая популярность экзогенного монооксида азота обусловлена доказанным полигамным комплексом его патогенетического влияния на заживление раны, включая выраженный антисептический эффект и стимуляцию регенеративных процессов. Тем самым достигается не только купирование воспалительной реак-

ции, но и ликвидация раневого дефекта в целом, что позволило не без основания называть данный метод NO-терапией [Шехтер А.Б. и др., 2001; Грачев С.В. и др., 2001; Толстых П.И. и др., 2001; Шулушко А.М. и др., 2006; Patel R.P. et al., 2000; Dieudonne G., 2001].

Позитивность экзогенного монооксида азота послужила веским основанием для расширения спектра его использования. Он оказался полезен в качестве средства обработки раны с целью профилактики раневой инфекции. Апробация метода в военно-полевой хирургии подтвердила её позитивное влияние на заживление ран огнестрельного происхождения [Шальнев А.Н., 1996; Ефименко Н.А. и др., 2005;]. Наконец, монооксид азота оказался по настоящему действенным в предупреждении раневых инфекционно-воспалительных осложнений в общехирургической практике [Кабисов Р.К. и др., 2000; Решетов И.В. и др., 2000; Москаленко В.И., 2001; Чмуневич А.А., 2009; Li H. et al., 2000].

И все же, анализ этих и многих других публикаций, в которых «воспевается гимн» экзогенному монооксиду азота, как действенному средству лечения ран, невольно провоцирует появление сомнений – настолько ли успешен метод. Дело в том, что в научных исследованиях последнего времени всё чаще звучат призывы дополнять NO-терапию ран и раневой инфекции фотодинамическим воздействием, биологическими и биосинтетическими покрытиями, серотонином, антиоксидантами [Усманов Д.Н., 2003; Ондар С.О., 2005; Писаренко Л.В., 2005; Миронов К.Э., 2006; Ширинский В.Г., 2007; Мамонтов П.Г., 2009; Janero D.R., 2000; Heikkinen T. et al., 2004]. Любопытны рекомендации сочетать экзогенный монооксид азота и антибиотикопрофилактику, в первую очередь, путём лимфотропного введения медикаментов [Кавалерский Г.М., Выренков Ю.Е., 2005; Чернеховская Н.Е. и др., 2005; Выренков Ю.Е. и др., 2006; Чомаева А.А., 2009; McCormack K. et al., 2005].

Логичным итогом изложенных рассуждений становятся не тривиальные вопросы: какова патогенетическая основа превентивной направленности NO-терапии и, следовательно, что вынуждает хирурга дополнять её иными методами воздействия на рану? Именно на эти вопросы мы попытались дать аргументированный ответ, ориентируясь на клинический опыт, результаты научных исследований с учётом логики практикующего врача иметь и видеть безусловное ощущение полезности данного метода.

# **ЭКЗОГЕННЫЙ МОНООКСИД АЗОТА В ХИРУРГИИ РАН**

## **ФИЗИОЛОГИЧНОСТЬ – ЗАЛОГ КЛИНИЧЕСКОГО УСПЕХА**

С тех пор, как американский учёный R.F.Furchgott впервые обратил внимание на «расслабляющее действие света», сие событие стало своеобразной точкой отсчёта в становлении нового раздела биологической науки. Много лет спустя было установлено, что в основе этого явления лежит регуляторное влияние монооксида азота. За разработку данной проблемы, в том числе за серию исследований "Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно-сосудистой системе" R.Furchgott, F.Murad и L.Ignarro были удостоены Нобелевской премии 1998 года. В свою очередь в нашей стране пионером научных изысканий использования монооксида азота в медицинской практике заслуженно считают А.Ф.Ванина. С 70-х годов XX столетия проводимые им в этом направлении комплексные работы позволили создать научную базу тем биологическим явлениям, при которых, как оказалось, универсальная регуляторная функция принадлежит монооксиду азота [Банин В.В., 2000; Толстых П.И. и др., 2002; Haifeing Z. et al., 2007].

В последнее десятилетие установлено, что в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтетаз (NOS) непрерывно продуцируется химическое соединение – монооксид азота (NO). Он выполняет координирующую функцию, из-за чего получил название «сигнальной молекулы». Этот субстрат участвует в поддержании тонуса кровеносных сосудов, выступая в роли вазорелаксирующего фактора, подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов [Проскураков С.Я. и др., 2000; Голубовский Г.А., 2003; Липатов К.В. и др., 2005].

Перечисленные функции монооксид азота проявляются при его концентрации порядка нескольких пикомолей ( $10^{-12}$ ) на 1 кг ткани. Это обеспечивается продуцированием его NOS-эндотелиальной и -нейрональной изоформ в эндотелии сосудов и нервной ткани. При генерации монооксида азота в более высокой стационарной концентрации – до 100 мкМ/кг – обнаруживается его цитотоксическая или цитостатическая активность, что возводит NO в статус одного из эффекторов системы клеточного иммунитета,

обеспечивающего защиту организма от бактериальной и злокачественной инвазии. Синтез монооксида азота в таком количестве связан с индуцибельной изоформой NOS, вырабатываемой в различных клетках и тканях под действием цитокинов и иных биологически активных веществ [Кузин М.И., 2000; Назаров С.Б., 2001; Khan M.N. et al., 2004; Schwentker A. et al., 2002].

В хирургическом плане большое значение имеет участие эндогенного монооксида азота в развитии воспалительных реакций. Это определяется антимикробным эффектом NO за счёт стимуляции макрофагов, индукции цитокинов, T-лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов, а также за счёт его взаимодействия с кислородными радикалами, оказывая регулирующее влияние на микроциркуляцию, а также обеспечивая цитотоксический или цитопротективный эффект в зависимости от конкретных условий [Григорьян А.С. и др., 2001; Гундорова Р.А. и др., 2001; Laube S., 2004].

Значительное количество работ посвящено роли эндогенного оксида азота в заживлении раны [Carter E. A., 1994; Schaffer M.R., 1996; Thronton F.G., 1998]. Показано, что в тканях раневой зоны в воспалительную и пролиферативную фазы процесса увеличивается активность индуцибельной и эндотелиальной NOS. С уровнем их активности связан функциональный статус макрофагов, синтез цитокинов и пролиферация фибробластов, эпителизация и заживление ран в целом [Ковалев И.В., 2002; Зотов В.И., 2000]. При осложненном течении раневого процесса, при трофических язвах и других видах хронических ран снижается активность NO-синтаз и выработка NO, которые определяют замедленное заживление [Грачев С.В., 2001; Ванин А.Ф., 2001; Шехтер А.Б. и др., 2001].

В дальнейшем была выдвинута и подтверждена гипотеза, в соответствии с которой эндогенному монооксиду азота отводится доминирующая роль в биостимуляции репаративных реакций [Bellina J. et al., 1984]. Вслед за этим предложен принципиально новый способ лечения раневой патологии, острых и хронических воспалительных, а также склеротических процессов, который получил название экзогенной NO-терапии [Писаренко Л.В., 1994; Кучухидзе С.Т., 2002]. В настоящее время отмечается повышенное внимание хирургов к этому объекту, который в умных руках врача-исследователя нередко превращается в «синий букетик последних надежд» направить течение раневого процесса в нужное русло.

## **«БЛАГОРОДСТВО» NO-ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ**

### **Прелюдия чужого опыта**

Достаточно высокая клиническая эффективность использования экзогенного монооксида азота в лечении гнойных ран и хирургической инфекции послужила поводом для включения этого средства в комплекс мер, направленных на предупреждение раневых инфекционно-воспалительных осложнений. Для начала уместно вспомнить тот факт, что в онкохирургической практике риск развития раневой инфекции значительно выше, нежели при прочих состояниях, основу лечения которых составляет хирургическая операция. Этому в значительной мере способствует снижение иммунитета, что является «патогенетическим признаком» раковой болезни. Кроме того в соответствии с канонами классической онкологии часто оперативное вмешательство проводится в условиях агрессивности радиохимиотерапии, которая существенно нарушает течение раневого процесса и создаёт благоприятный фон для развития инфекции в ране. Отсюда кажется закономерным желание «испробовать» превентивные возможности NO-терапии у онкологических больных [Пекшев А.В., 1992; Петрин С.А., 2001].

Как свидетельствует опыт, подобные ожидания оправдались. Ежедневная, в среднем до 10 раз, обработка раневой поверхности экзогенным монооксидом азота в режиме NO-терапии обнаружила положительный эффект, который проявлялся не только в виде уменьшения частоты возникновения местных гнойных осложнений, наблюдали другой удивительный феномен – абластический эффект с сокращением частоты рецидивов опухоли. Не менее позитивные впечатления получены при использовании экзогенного монооксида азота в качестве лечебного фактора, благотворно влияющего на заживление раны при реконструктивно-пластических операциях у онкологических больных [Кабисов Р.К. и др., 2000; Решетов И.В. и др., 2001; Кожевникова Е.А., 2003].

Любопытным оказался клинический опыт применения экзогенного монооксида азота в военно-полевой хирургии. Апробация NO-обработки раны с целью профилактики раневой инфекции подтвердила высказанные предположения в отношении позитивных сдвигов при лечении ран огнестрельного происхождения. Ав-

торами установлено, что при этом отчётливо ликвидируются микроциркуляторные нарушения, активизируются клеточные иммунные реакции, обеспечивается протекция тканей от инфекционного начала, ослабляются дистрофические и некротические изменения тканей в зоне сотрясения. Наряду с перечисленным особо пристальное внимание обращают на потенцирующий эффект экзогенного монооксида азота в отношении репаративных реакций в ране [Ефименко Н.А. и др., 2005; Шальнев А.Н. и др., 2009].

Используя различные режимы воздушно-плазменного воздействия NO-терапии на раневую поверхность и окружающие ее ткани как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде, установлен её лечебный эффект в отношении благополучного развития раневого процесса. При этом экспериментально установлено, что экзогенный монооксид азота, генерируемый плазмохимическим способом из атмосферного воздуха, нормализует функциональное состояние системы микроциркуляции, оказывает антибактериальное действие, и, следовательно, купирует воспалительные реакции в ране. В результате, по мнению авторов, значительно ускоряется заживление полнослойных плоскостных и линейных ран [Ефименко Н.А. и др., 2001; Марахонич Л.А. и др., 2007].

Наконец, ещё одной областью применения экзогенного монооксида азота стало предупреждение раневой инфекции в хирургии грыж передней брюшной стенки. Клиническая апробация этого метода убедительно доказала эффективность NO-терапии, которая позволяет уменьшить частоту раневых осложнений инфекционного характера [Зубцов В.Ю. и др., 2005, 2006].

Пристальное знакомство с упомянутыми здесь источниками убеждает в том, что экзогенный монооксид азота полезен для заживления раны. Однако пытливый ум исследователя настойчиво ощущает мысль-сомнение в отношении абсолютной бесприорности данного способа воздействия на раневой процесс. Ни один из авторов не посмел подвергнуть NO-терапии даже малейшей критике. Да, в публикациях указываются противопоказания и даже осложнения этой уникальной технологии. Однако во всех случаях их появление связывают либо с техническими погрешностями (передозировка при гиперэкспозиции или при слишком близком расположении манипулятора к обрабатываемой поверхности и т.п.), либо со специфическим действием самого моноокси-

да азота (вазодилатация, гипокоагуляционный эффект, аллергическая реакция) [Гундорова Р.А. и др., 2001; Голубовский Г.А. и др., 2003; Shekhter A.V. et al., 2005]. И нет ни одной работы, где бы говорилось об отсутствии его клинического эффекта.

Зададимся вопросом: так ли безупречна NO-терапия в лечении ран и раневой инфекции? Думается, подобные сомнения небеспочвенны, и косвенным подтверждением тому служит целый поток исследований, в которых авторы настойчиво доказывают необходимость сочетать воздействие на рану экзогенным монооксидом азота с каким-либо антисептиком или медикаментозным средством из другой сферы приложения. На сегодняшний день очевидно, что монотерапия раны экзогенным оксидом азота приносит ощутимую пользу, к сожалению, только во вторую и третью фазу раневого процесса, когда превалируют регенеративные реакции, развитие которых существенным образом потенцируется этим фактором. Для усиления же антисептического эффекта экзогенного монооксида азота в первую фазу заживления раны или для дополнительного усиления репарации настоятельно рекомендуют применять, например, серотонин и антиоксиданты (мексидол, аникол) [Миронов К.Э., 2006; Чмуневич А.А., 2009; Wilmore D.W. et al., 2001], фотодинамическую терапию, биологические и биосинтетические раневые покрытия [Усманов Д.Н., 2003; Ондар С.О., 2005; Писаренко Л.В., 2005; Ширинский В.Г., 2007; Луцевич О.Э. и др., 2008; Мамонтов П.Г., 2009].

На самом деле, поступая так, авторы исходят из противного: одной из причин низкой эффективности упомянутых медикаментозных средств является невозможность создания их терапевтической концентрации в глубине тканей стенок раневого канала, которая поддерживалась бы в течение длительного времени. Как оказалось, устранить данный недостаток можно путем целенаправленной их доставки с помощью транспортных микроконтейнеров на основе биосовместимых и биodeградируемых полимерных частиц, в частности гидроксипатита кальция. Не малую роль в создании оптимальных условий для четкой работы данных механизмов принадлежит экзогенному монооксиду азота [Чмуневич А.А., 2009; Wacha H. et al., 2004; Wolf S.E. et al., 2003].

В свете изложенного особого внимания заслуживают исследования, посвященные сочетанию NO-воздействия и антибиотико-

профилактики в отношении развития раневой инфекции. Особенно актуальными на наш взгляд являются предложения использовать лимфотропное введение антибактериального средства, фармакокинетика которого приобретает «специфические» черты под влиянием экзогенного монооксида азота. Создание повышенной концентрации антибиотика в лимфатических узлах, а также в тканях оперируемой зоны, которая изначально подвержена патологическому процессу (воспаление при деструктивном холецистите, нарушение микроциркуляции при гиперплазии предстательной железы), обеспечивает столь желанный потенцированный антибактериальный эффект со всеми вытекающими позитивными последствиями. Отсюда вполне естественно и отрадно, что основой их результирующей составляющей становится уменьшение количества раневых инфекционно-воспалительных осложнений [Коридзе А.Д., 2007; Выренков Ю.Е. и др., 2009; Чомаева А.А., 2009].

## **Поиск истины**

### **Методическое обеспечение**

Чтобы представить целостную картину заживления послеоперационной раны в условиях, когда её традиционная превентивная антисептическая протекция дополнена NO-терапией, нами оценено течение раневого процесса у 41 пациента, которому обработку операционного поля и послеоперационной раны осуществляли с помощью воздушно-плазменной хирургической установки «Плазон-ВП». Его применение определяется воздействием на ткани потоком газа, образованного путем охлаждения воздушной плазмы и содержащего молекулы монооксида азота с тем, чтобы получить терапевтический эффект (NO-терапия) [Пекшев А.В. и др., 1987].

Аппарат состоит из сервисного блока, электрогазопровода, сменных манипуляторов, силиконовой трубки с металлическим наконечником и ножной педали (рис. 1). Основным элементом аппарата является медицинский манипулятор, соединенный посредством гибкого электрогазопровода с сервисным блоком. Аппарат комплектуется манипуляторами трех типов: коагулятором, деструктором и стимулятором-коагулятором.

Во время работы манипуляторов между катодом и анодом горит электрическая дуга, поддерживаемая каналом межэлектродной вставки. Во встроенный в аппарат манипулятор посредством мик-

рокомпрессора подается атмосферный воздух, который пропускается через электрическую дугу, нагревается и ускоряется, переходя в плазменное состояние. В дальнейшем он истекает из генераторного узла манипулятора через отверстие в аноде.

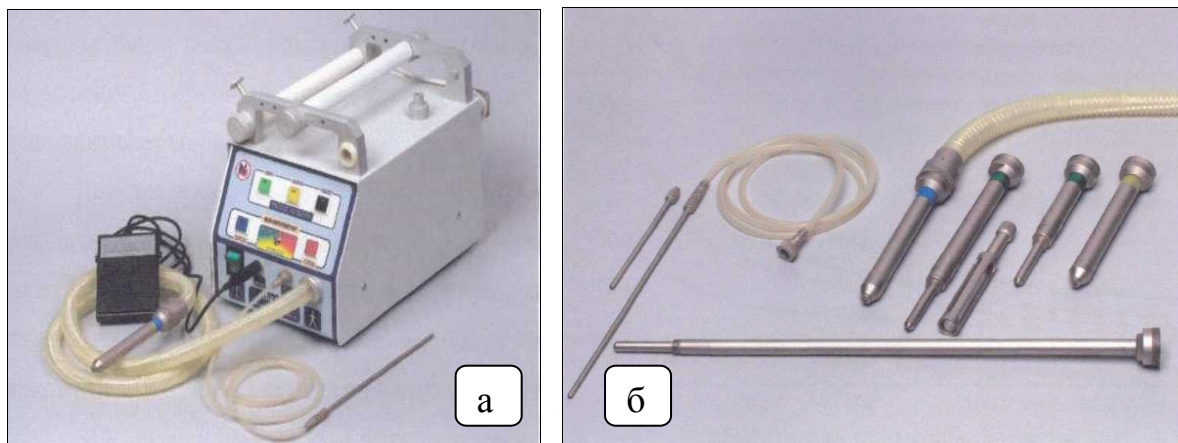


Рис. 1. Аппарат «Плазон» (а – внешний вид, б – манипуляторы)

Аппарат предназначен для коагуляции и стерилизации ранах-ных поверхностей, испарения и деструкции нежизнеспособных тканей и патологических образований, рассечения (ограниченно) биологических тканей плазменным потоком с температурой до  $4000^{\circ}\text{C}$ , а также для стимуляции репаративных процессов при лечении инфицированных и гнойных ран, трофических язв, пролежней, острых и хронических воспалительных процессов, рубцовых и склеротических изменений, других поражений наружных покровов, мягких тканей, слизистых оболочек и внутренних органов.

Для достижения терапевтического эффекта определяющим параметром газового потока является содержание в нем монооксида азота. В зависимости от расположения манипуляторов аппарат реализует два режима работы. В соответствии с первым из них происходит свободное истечение из манипуляторов воздушно-плазменного потока. Изменяя длину канала дополнительного охлаждения, можно получить любую температуру потока на выходе из манипулятора, который получил название стимулятора-коагулятора и рекомендован для достижения гемостаза. При втором режиме воздействуют на биологическую ткань охлажденным до комнатной температуры NO-содержащим газовым потоком. Для этого любой манипулятор вставляют в гнездо охладителя, а подачу NO-потока к обрабатываемой зоне осуществляют через силиконо-

вую трубку с металлическим наконечником длиной 100-200 мм и с диаметром выходного канала 0,7 мм.

Методика NO-терапии с помощью аппарата «Плазон» состоит в том, что перед операцией проводят обработку операционного поля, в конце операции перед зашиванием раны обрабатывают её края, стенки и дно на всем протяжении, а после наложения швов в третий раз паравульнарную зону подвергают воздействию монооксида азота. Для этого, удерживая манипулятор его на расстоянии 15-20 см от обрабатываемой поверхности, сканирующими движениями перемещают его со скоростью 3 см в секунду. Процедура длится 30-60 секунд (Лисовский А.В. «Способ обработки операционного поля при плановых операциях с использованием монооксида азота». Удостоверение на рацпредложение N606, выданное ФГУ «1586 ОВКГ МВО» МО России от 7.10.2010 г.).

## **Особенности раневого процесса**

**Клиническая характеристика.** Для понимания позитивного эффекта NO-терапии особое место отводится комплексной оценке течения раневого процесса. При этом немаловажное значение имеет клиническая характеристика заживления раны. По нашим данным, в ближайшие дни после операции боль в области раны носит умеренно выраженный характер. В 66% наблюдений болевой синдром держится в течение 1-2 суток, реже – до 3-5 дней. Примечателен другой факт, на протяжении всего послеоперационного периода у пациентов отсутствуют какие-либо отчетливо выраженные и клинически значимые признаки интоксикации. Температурная реакция имеет ровный характер в пределах незначительного субфебрилитета, который сохраняется 2-3 суток.

Местная воспалительная реакция характеризуется умеренной гиперемией кожного покрова и отечностью тканей паравульнарной зоны, которые практически полностью исчезают в течение 2-3 суток. Благоприятное впечатление о раневом процессе поддерживается незначительностью болевых ощущений со стороны раны в покое, при физической нагрузке или при её обследовании во время перевязки. Лишь в том случае, когда раневой процесс приобретает осложнённый характер, имеется локальное неблагополучие в виде нарастания отечности и инфильтрации тканей раны. На этом фоне отмечается закономерный подъём температуры тела до 38°C.

**Динамика гемических показателей.** Примечательно, что в условиях НО-протекции раневого процесса показатели периферической крови буквально с первых суток послеоперационного периода приобретают устойчивый характер. Стоит обратить внимание на практически полное отсутствие каких-либо девиаций в левogramме (минимум миелоцитов и юных нейтрофилов и 8,8% палочек) и несколько увеличенный уровень показателя ЛИИ. При этом среднее количество лейкоцитов составляет  $8,7 \times 10^9$ /л. Перечисленные незначительные отклонения в гемограмме от условно «идеальной» физиологической нормы можно рассматривать в качестве чуть уловимого отклика организма на локальную реакцию тканей по отношению к вторжению хирурга в естественное бытие клеточных структур. Так выглядит скромный системный ответ на оперативную агрессию при дополнении НО-обработки зоны хирургического вмешательства.

На 3-5 сутки послеоперационного периода в гемической картине нет даже малейших тенденций к развитию лейкоцитоза, отсутствуют признаки левogramмы в лейкоцитарной формуле, не увеличивается СОЭ и сохраняется низкая величина ЛИИ. Лишь в редких случаях (4,9%), когда локально определяется инфильтрация тканей в области раны, в крови регистрируются адекватные «всплески» перечисленных параметров, в том числе в виде лейкоцитоза до  $13,6 \times 10^9$ /л.

По истечении недельного срока после операции наблюдается окончательная стабилизация основных показателей клинического анализа периферической крови. Интересовавшие ранее и обращавшие на себя внимание такие параметры, как общее количество лейкоцитов, нейтрофильная левogramма в формуле, скорость оседания эритроцитов и лейкоцитарный индекс интоксикации, в количественном выражении соответствуют абсолютной «физиологической» норме. Они являются таковыми даже в тех редких случаях, когда течение раневого процесса имеет клинические девиации. Дело в том, что к этому времени воспалительная реакция в ране уже купируется либо под влиянием медицинских мер (ревизия раны, эвакуация серозного экссудата, дополнительное назначение антибиотиков), либо вследствие самостоятельно активизированных иммунных механизмов.

**Микробный пейзаж раны.** Результаты бактериологического исследования микрофлоры, выделенной с кожного покрова в зоне предстоящей операции до его обработки экзогенным монооксидом азота, свидетельствуют об относительно удовлетворительном будущем благополучии для течения раневого процесса. Это касается в первую очередь микробной обсемененности исследуемой области, которая находится ниже критического уровня ( $2,2 \times 10^4$  КОЕ/см<sup>2</sup>). Качественный спектр микрофлоры характеризуется преобладанием монокультуры в виде *Staphylococcus aureus*, *Esherichia coli*, *Streptococcus epidermidis*. В 15% клинических наблюдений высевается смешанная флора: как правило, сочетание *Staphylococcus aureus* и *Esherichia coli*. Относительно чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам заметим, что наибольшим эффектом (92-98%) обладают препараты из группы цефалоспоринов (цефобит), фторхинолонов (ципрофлоксацин), карбапенемов (имипенем). В свою очередь минимальная чувствительность микрофлоры (8-12%) приходится на средства из группы пенициллинов и тетрациклинов.

После традиционной обработки операционного поля и дополнительного воздействия экзогенным монооксидом азота наблюдается «стерилизация» кожного покрова в 92% клинических наблюдений. У остальных пациентов микробная обсемененность не превышает  $10^2$  КОЕ/см<sup>2</sup>. В качественном же отношении микробный пейзаж практически не меняется.

Повторное бактериологическое исследование, выполняемое на завершающем этапе оперативного вмешательства после повторной обработки раневой поверхности монооксидом азота и зашивания раны, свидетельствует о том, что микробиологическая картина остаётся такой же как в количественном, так и в качественном плане. При этом можно констатировать, что серийная NO-обработка послеоперационной раны усиливает антисептический эффект традиционного подхода к профилактике раневой инфекции.

**Репаративная регенерация.** Выполненный нами эксперимент подтверждает факт того, что уже в ближайшие 24 часа после NO-обработки раны отмечается интенсификация пролиферативных реакций эндотелиоцитов до 10,97 окрашенных клеток. На протяжении следующих 3-5 суток количество способных к митозу

клеточных образований возрастает в 3 раза. Это объективно подчёркивает стремление организма активизировать ангиогенез, степень выраженности которого характеризуется стабилизацией накопления клеточной массы на протяжении следующих 3-5 дней послеоперационного периода. При этом особенно впечатляюще выглядит раневая поверхность электронномикроскопически, когда большая её часть покрыта эндотелиальными клетками (рис. 2).

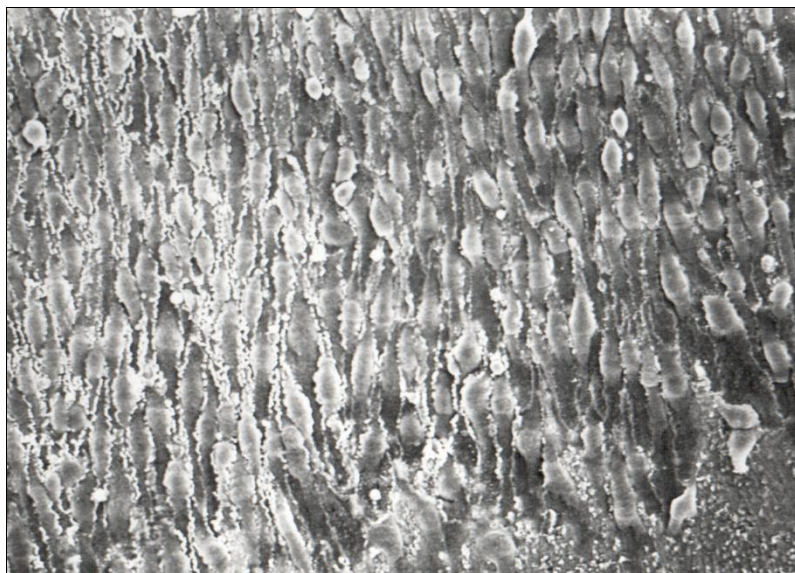


Рис. 2 (микрофото). Электронномикроскопическая картина раны на 3-5 сутки NO-терапии (выраженная пролиферативная активность эндотелиоцитов, полностью закрывающих раневую поверхность) СЭМНП x420

Изложенное позволяет утверждать о том, что экзогенный монооксид азота способствует значительному увеличению монослоя эндотелия за счет пролиферации клеток. С биологической точки зрения это обстоятельство важно хотя бы в связи с установленным на сегодняшний день фактом передачи сигналов в биосистемах [Выренков Ю.Е. и др., 1997]. Можно полагать, что экзогенный монооксид азота, поступающий в ткани операционной зоны при её обработке с помощью аппарата «Плазон», потенцирует действие эндогенного его аналога, вырабатываемого эндотелиоцитами. В результате, образовавшийся совокупный NO-«тандем» интенсивно участвует в регуляции функции клеток, особенно тех из них, которые наиболее чувствительны к данному фактору.

Детальное (криофрактографическое) исследование клеточных структур раневой зоны свидетельствует об увеличении количества

кавеол эндотелия кровеносных микрососудов собственно кожи и мышечной ткани. К 5 суткам после операции удельная плотность плазмалеммальных пузырьков на сколах клеток достигает некоего «потолка» и стабилизируется на этом уровне (рис. 3).

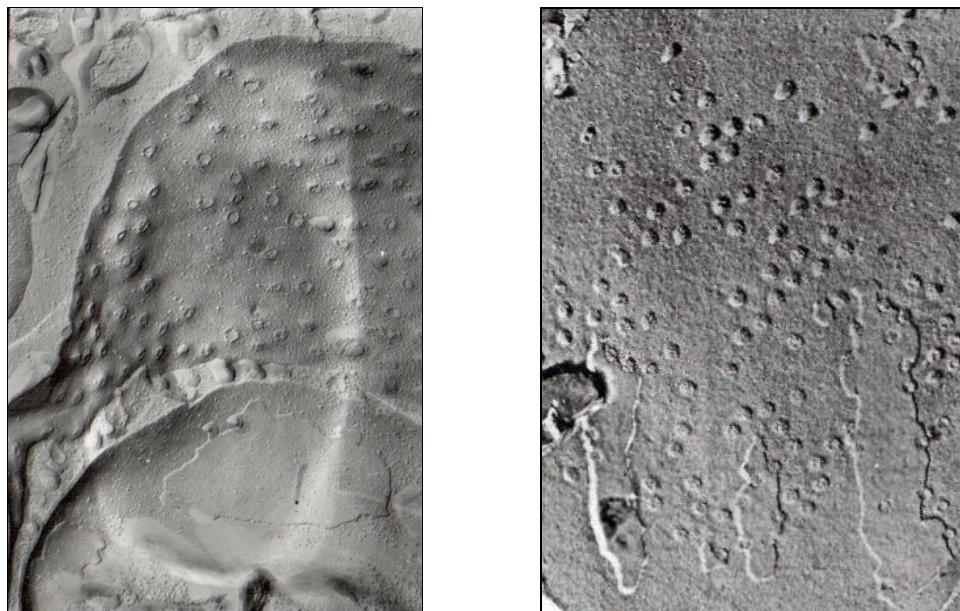


Рис. 3 (микрофото). Электронномикроскопическая картина раны на 3-5 сутки NO-терапии (повышение плотности плазмалеммальных пузырьков эндотелия капилляров на раневой поверхности)  
СЭМНП x380

Анализируя представленную информацию, можно утверждать о том, что посредством криофрактографической идентификации кавеол на сколах эндотелиальных клеток подтверждается активное положительное влияние экзогенного монооксида азота на течение репаративных реакций со стороны раны. Это связано с тем, что экзогенный монооксид азота является мощным стимулятором образования новых трансэндотелиальных каналов. Вкупе с активной пролиферацией эндотелиоцитов данный процесс позитивно влияет на скорость репаративной регенерации, что находит соответствующее морфологическое и клиническое подтверждение. И далее логична увязка данных об увеличении плотности кавеол эндотелия кровеносных микрососудов со стабилизацией процесса трансэндотелиального массапереноса, что обеспечивает ускорение процессов регенерации хирургической раны в условиях превентивного воздействия на ткани экзогенным монооксидом азота.

Действительно, после использования NO-терапии уже на 3-5

сутки после операции в ране заметна хорошо развитая грануляционная ткань. Благодаря сканирующей электронной микроскопии обнаруживается выраженное митотическое деление эндотелиальных клеток с интенсивным образованием выростов, напоминающих развитие почек, и ростом капилляров (рис. 4). При этом протяженность сосудистого русла в 1 мм формирующейся грануляционной ткани в ране в обозначенные сроки достигает 221,4 мм. В дальнейшем этот процесс развивается так же благополучно, интенсивное её разрастание микроскопически представляет собой обширную сеть капилляром с двукратным увеличением их суммарной протяжённости в единице объёма грануляций.

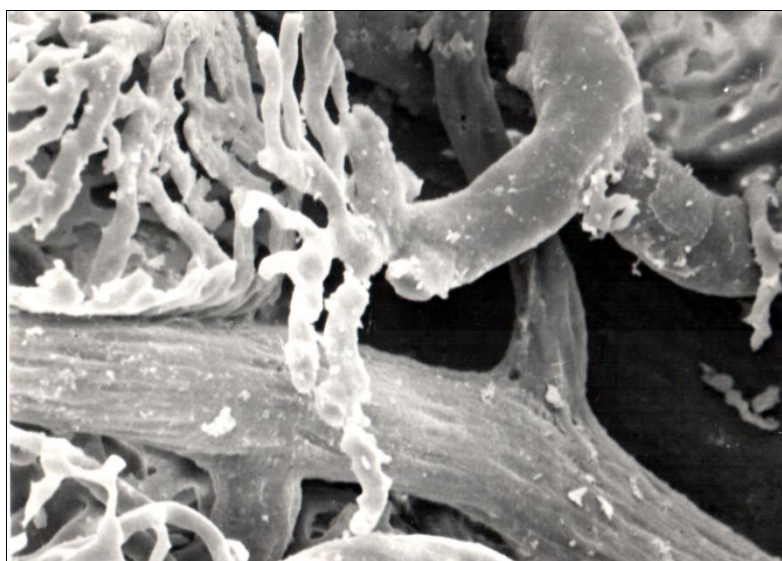


Рис. 4 (микрофото). Электронномикроскопическая картина раны на 3-5 сутки NO-терапии (разрастание эндотелиальных тяжей в виде почек и образование сосудистых петель на поверхности раны) СЭМНП x240

Таким образом, можно с уверенностью констатировать, что под влиянием NO-терапии активируются процессы ангиогенеза в ране. Это подтверждается стремительным увеличением суммарной длины микроциркуляторного русла, которая убедительно коррелируется с клинической характеристикой благополучного развития раневого процесса в создаваемых благодаря экзогенному монооксиду азота условиях.

В условиях NO-терапии пролиферативная активность базальных клеток эпидермиса кожи уже в первые сутки заживления раны находится на достаточно высоком уровне, постепенно достигает

максимума к 5 дню послеоперационного периода и сохраняется такой до конца экспериментального исследования (рис. 5).



Рис. 5 (микрофото). Электронномикроскопическая картина раны на 3-5 сутки NO-терапии (пролиферация базалиоэпителиоцитов на фоне формирующейся капиллярной сети, заполняющей поверхность раны) СЭМНП x240

В конечном счете, клинико-морфологическая интерпретация изложенного позволяет сделать заключение о том, что обработка паравульнарной зоны экзогенным монооксидом азота способствует ускорению репаративных процессов в хирургической ране как во вторую, так и в третью фазу течения раневого процесса.

### **Клиническая результативность**

Использование экзогенного монооксида азота в качестве дополнительного средства к традиционному комплексу предупреждения раневых осложнений сопровождается довольно любопытной результирующей составляющей всего процесса лечения послеоперационной раны. Вопреки ожиданиям проблемы со стороны раны регистрируются в 9,8% наблюдений. Правда, как показывает наш опыт, во всех случаях они имеют инфекционно-воспалительный характер и диагностируются в серозно-инфильтративную стадию воспаления. В двух наблюдениях при формировании выраженного инфильтрата тканей паравульнарной зоны для купирования воспалительного процесса и ликвидации этого осложнения достаточно было местного использования мазей на водорастворимой основе («Левомеколь»). Ещё у 2 пациентов на

4 и 5 сутки после операции была выполнена ревизия раны, при которой после снятия одной шовной лигатуры и разведения краев раны эвакуировано до 5 мл серозного экссудата. В дальнейшем лечение раны осуществляли путем местного применения мази «Левомеколь». В этих наблюдениях, впрочем, так же как и у остальных пациентов, заживление раны и формирование послеоперационного рубца происходило по типу *sanatio per primam intentionem*.

## **Основы синергизма NO-терапии и лимфотропной антибиотикопрофилактики**

### **Методическое обеспечение**

Как известно, в плановой хирургии при выполнении оперативного вмешательства для усиления антисептического эффекта помимо соблюдения принципов асептики часто прибегают к так называемой периоперационной антибиотикопрофилактике. Среди различных методик практического её воплощения наиболее известной является внутривенное введение препарата за 30 минут до начала операции. Не менее интересным и патогенетически обоснованным считают эндолимфатическое поступление антибиотика. Классическим вариантом лимфотропной терапии в клинике является подкожное введение антибиотика, которое осуществляют тотчас после инъекции 16-32 у.е. лидазы в растворе новокаина.

Практика подтвердила эффективность и техническую простоту модифицированной методики лимфотропной антибиотикопрофилактики, предложенной Яремой И.В. с соавт. (1999). Для этого на первом этапе процедуры с помощью набора разового пользования под кожу переднебоковой поверхности бедра пациента на границе нижней и средней его трети вводят подогретый до 40°C и разведенный в мл 15-20 мл физиологического раствора антибиотик. После введения в подкожную клетчатку иглы, длина которой равна 6-8 см и диаметр просвета соответствует 1 мм, убеждаются, что проколота кожа и из иглы не выделяется кровь (рис. 6). Иглу фиксируют лейкопластырем к коже и подсоединяют к ней заполненную систему для переливания жидкости. Флакон, содержащий раствор антибиотика, укрепляют в стойке на высоте 70-90 см и капельно вводят его в ткани.



Рис. 6. Методика лимфотропного введения антибиотика

По окончании подкожного введения раствора, содержащего антибактериальное средство, приступают ко второму этапу медицинской процедуры. При этом на всю конечность надевают чистый хлопчатобумажный чулок (колготки, пеленки), а поверх него 8-ми секционную манжету (сапог) от автоматической установки типа АПКУ-5 (рис. 7). Затем осуществляют пневмокомпрессию в режиме «нарастающей волны», при котором давление в манжетах создается последовательно от дистальной до проксимальной секции. В качестве рабочих параметров используют давление в манжетах в пределах 40-90 мм рт. ст., длительность цикла – от 10 до 30 секунд, продолжительность сеанса – 30-40 минут.

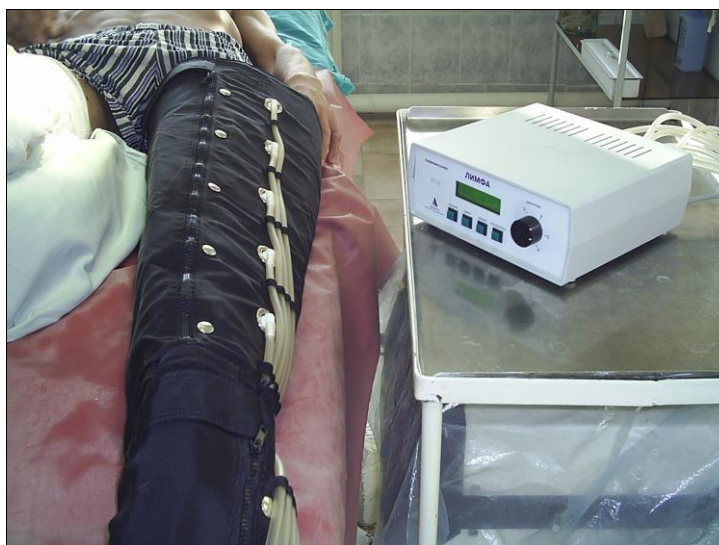


Рис. 7. Вид конечности с наложенной на неё манжетой пневмокомпрессора АПКУ-5

Среди обширного спектра антибактериальных средств, которые можно использовать в хирургической практике, особое внимание заслуживает цефоперазон, относящийся к антибиотикам из группы цефалоспоринов III поколения. Он является ингибиторозащищенным средством, обладающим высокой активностью в отношении обширного спектра бактериальной микрофлоры, в том числе Enterobacteriaceae, Acinetobacter spp., V.fragilis. В связи с этим в качестве показаний к его назначению среди прочих заболеваний фигурирует нозокомиальная инфекция, вызываемая полирезистентной и смешанной (аэробно-анаэробной) микрофлорой. Отсюда цефоперазон закономерно считается эффективным не только в терапевтическом плане, его целесообразно использовать в качестве средства профилактики, в том числе раневой инфекции [Страчунский Л.С. и др., 2002].

Изучая фармакокинетические аспекты цефоперазона в эксперименте, были установлены особенности его поведения в организме [Ларичев А.Б. и др., 2009]. Их объективный анализ с высокой долей вероятности позволяет сделать заключение о том, что при его введении в мягкие ткани основным механизмом всасывания препарата является поступление антибиотика в лимфатическую систему через лимфангион. И только после этого, пройдя лимфатические коллекторы, он поступает в общий кровоток, а затем через систему микроциркуляции обеспечивается его распределение по всему организму. В результате можно с уверенностью говорить о лимфотропности цефоперазона и о возможности его использования в качестве средства антибиотикофилактики или антибиотикотерапии хирургической инфекции при лимфотропном способе введения препарата.

## **Особенности раневого процесса**

**Клиническая характеристика.** Анализ клинической симптоматики заживления послеоперационной раны у 60 пациентов, у которых для профилактики инфекционно-воспалительных осложнений помимо традиционного соблюдения правил асептики и НО-терапии использована периоперационная лимфотропная антибиотикофилактика, показал, что локальные признаки воспаления едва уловимы при физикальном обследовании. В подавляющем числе наблюдений среди его пяти классических симптомов

наиболее ощутимой является боль в области раны, однако она, как правило, незначительна по интенсивности, быстро – в течение 1-2 суток, и бесследно исчезает.

Касаясь системных проявлений воспалительной реакции в ране, следует отметить характерную динамику температуры тела, которая у подавляющего числа больных не выходит за рамки физиологической нормы. Лишь в исключительно редких случаях она достигает субфебрилитета при максимальном её уровне в  $37,4^{\circ}\text{C}$  на 3-4 сутки после операции. В дальнейшем происходит полная ликвидация этих маломальских клинических девиаций, подобное «завершение» раневого процесса венчается образованием узкого линейного рубца и снятием швов с послеоперационной раны без каких-либо неожиданностей во всех отношениях.

**Динамика гемических показателей.** По нашим данным, аналогичной «специфичностью» отличается и динамика гемических показателей. Спустя два дня после оперативного вмешательства в периферической крови намечается чуть заметное возрастание количества лейкоцитов – до  $8,5 \times 10^9/\text{л}$ , с едва уловимым сдвигом лейкоцитарной формулы влево. В это время величина СОЭ находится в пределах 10-12 мм/ч, и лишь лейкоцитарный индекс интоксикации позволяет себе выйти за рамки «физиологической» нормы – до 2,79.

К 4-5 дню послеоперационного периода все ранее обращавшие на себя внимание гемические признаки, в том числе количество лейкоцитов, нейтрофильный сдвиг влево, увеличенный показатель ЛИИ, приобретают абсолютно «нормальный статус». В дальнейшем наблюдается закрепление подобной стабильности основных клинико-лабораторных показателей, что в очередной раз подчёркивает благополучное развитие раневого процесса.

**Микробный пейзаж раны.** Комплексное воздействие на покровные ткани в зоне предстоящей операции, включающее традиционную обработку, лимфотропное введение цефоперазона за 30 минут до выполнения разреза и превентивную обработку операционного поля экзогенным монооксидом азота, сопровождается ощутимым «антисептическим» эффектом. В 94% наблюдений мазки, взятые с поверхности кожи, стерильны, в остальных случаях микроорганизмы высеваются в минимальном количестве – менее

$10^2$  КОЕ/см<sup>2</sup> кожного покрова. Выделенная микрофлора является собой моногамный спектр бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus epidermidis*), которые обладают исходной чувствительностью к антибактериальным средствам, которая регистрируется при бактериологической оценке состояния операционного поля до производства хирургического вмешательства.

Третий этап микробиологического исследования, при котором забор материала осуществляли перед зашиванием операционной раны после повторного воздействия на неё экзогенным монооксидом азота, показывает, что стартовые потенциалы раневого процесса в данном случае имеют весьма благоприятный статус. Микрофлора высевается лишь в 5% клинических наблюдений и только в виде монокультуры *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus epidermidis* с минимальными количественными характеристиками (в пределах  $2,2 \times 10^2$  КОЕ/см<sup>2</sup>). В качественном же отношении выделенные микроорганизмы не отличаются от тех, что высевались перед операцией при заборе материала непосредственно перед рассечением тканей передней брюшной стенки. Данное обстоятельство позволяет сделать заключение о том, что антисептический эффект использованного комплекса превентивных мер сохраняется, по крайней мере, до конца оперативного вмешательства.

## **Фармакокинетические аспекты**

**Динамика цефоперазона в плазме.** При оценке фармакокинетических свойств любого медикаментозного средства вообще и антибиотика в частности стартовые позиции занимает изучение содержания исследуемого препарата в крови экспериментального объекта [Шехтер А.Б. и др., 2001]. По нашим данным, уже через час после внутривенного введения цефоперазона в крови достигается максимальная его концентрация, составляющая 40,1 мкг/мл. В последующем этот показатель стремительно уменьшается, к 9 часам исследования определяется следовое содержание антибиотика в плазме – 0,9 мкг/мл, а спустя 12 часов от начала опыта изучаемый антибиотик в крови не определяется вообще (рис. 8).

В отличие от изложенного при лимфотропном введении цефоперазона (цефобита) максимальная его концентрация определяется через 6 часов эксперимента и составляет 21,7 мкг/мл, что в 2 раза ниже по сравнению с внутривенным поступлением цефопера-

зона. Период его полувыведения приходится на временной промежуток между 12 и 18 часами, рабочая же концентрация препарата сохраняется до 36 часов исследования, что в 3 раза дольше, чем при внутривенном введении антибиотика (рис. 8).



Рис. 8. Динамика концентрации цефоперазона в плазме крови в зависимости от способа его введения (в мкг/мл)

В условиях лимфотропного введения антибиотика на фоне NO-терапии пик концентрации цефоперазона в крови наблюдается к 6 часу от момента эксперимента. Такое содержание антибиотика сохраняется до 12 часов исследования, и только затем его концентрация постепенно снижается. Препарат определяется в крови до 36 часов опыта, и на всех этапах исследования его содержание было в 4 раза выше по сравнению с теми больными, которым NO-терапия не проводилась. Более того, цефоперазон пусть и в минимальном количестве определяется в плазме крови даже через 48 часов от начала эксперимента (рис. 8).

Изложенное свидетельствует о том, что лимфотропное введение цефоперазона сопряжено с пролонгированной его циркуляцией в крови. Несмотря на то, что максимальное содержание антибиотика при внутривенном введении выше (почти в 2 раза), быстрая его элиминация оставляет рану без нужной защиты от бактериальной интервенции. В свою очередь лимфотропное введение ан-

антибиотика на фоне обработки раны экзогенным монооксидом азота накладывает позитивный отпечаток на фармакокинетические характеристики цефоперазона. Важнейшей среди них является значительная «задержка» медикаментозного средства в плазме крови, что пролонгирует распределение антибиотика в организме в терапевтической концентрации.

**Цефоперазон в паховых лимфоузлах.** Учитывая тот факт, что лимфатическая система принимает активное участие в распределении лекарственных средств в различных органах и системах, особое клиническое значение приобретает изучение содержания антибиотика в лимфоузлах. По нашим данным, при внутривенном введении цефоперазона его концентрация в паховых лимфоузлах достигает  $C_{max}$  спустя 1 час после введения препарата, а период полувыведения соответствует 3 часам. В дальнейшем происходит постепенное снижение содержания антибиотика в тканях лимфатических узлов, и к 9 часам обнаруживаются фактически его следы. Данный временной отрезок определяется специальным термином – площадь фармакокинетической кривой, с соответствующим цифровым выражением – 9 часов (рис. 9).

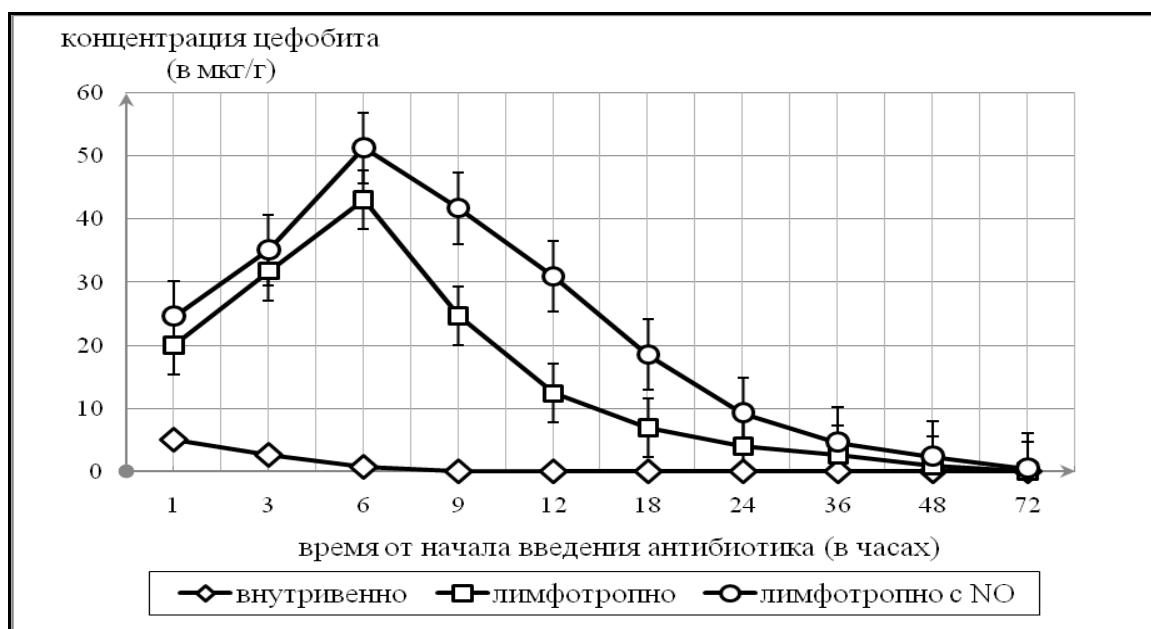


Рис. 9. Динамика концентрации цефоперазона в паховых лимфоузлах в зависимости от способа его введения (в мкг/г)

При лимфотропном введении цефоперазона уже к исходу первого часа эксперимента его концентрация в паховых лимфоуз-

лах возрастает до 20,1 мкг/г. В течение еще пяти часов его содержание прогрессивно увеличивается и достигает уровня  $C_{\max}$  к исходу шестого часа исследования. Только после этого рубежного срока концентрация антибиотика уменьшается. При этом период полувыведения цефоперазона фактически соответствует 9 часам. В дальнейшем происходит постепенное снижение его содержания в тканях паховых лимфоузлов до конца третьих суток исследования, тем самым объективно обозначается площадь фармакокинетической кривой в пределах 72 часов (рис. 9).

В том случае, когда наряду с лимфотропным введением антибиотика выполняли обработку операционного поля экзогенным монооксидом азота, отмечаются аналогичные фармакокинетические тенденции «поведения» цефоперазона. Максимальная его концентрация регистрируется в те же шесть часов от начала эксперимента, однако содержание антибиотика в тканях лимфоузлов несколько выше –  $C_{\max}=51,3$  мкг/кг ( $p<0,05$ ). В дальнейшем отмечается уменьшение концентрации цефоперазона, период его полувыведения приходится на 12-18 часовой промежуток. Примечателен другой факт, практически во все контрольные сроки исследования содержание антибиотика в тканях лимфоузлов в 2 раза больше по сравнению с той ситуацией, когда NO-обработка раны не практикуется. В конечном счете, площадь фармакокинетической кривой соответствует 72 часа (рис. 9).

**Цефоперазон в тканях брюшной стенки.** С клинической точки зрения большое значение имеет фармакокинетическая способность антибактериального препарата концентрироваться в мягких тканях той области, где выполняется оперативное вмешательство. Именно здесь должна происходить «встреча» антибиотика с патогенным микроорганизмом, который является потенциальным фактором риска развития раневых инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

По нашим данным, внутривенное введение цефоперазона сопряжено с достижением максимальной его концентрации в мягких тканях передней брюшной стенки в первый же час от начала эксперимента. Спустя еще два часа содержание антибиотика сокращается вдвое, что соответствует периоду полувыведения. Минимальное же его количество определяется через 9 часов после внутри-

венного введения препарата, этот временной промежуток характеризует площадь фармакокинетической кривой (рис. 10).

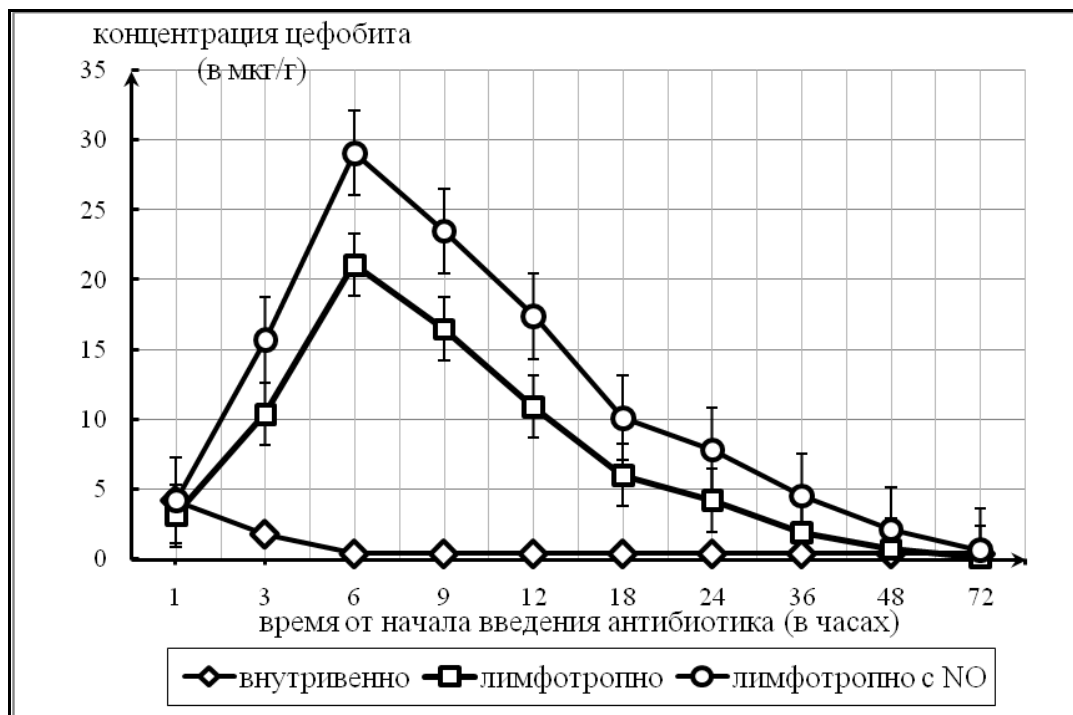


Рис. 10. Динамика концентрации цефоперазона в мягких тканях передней брюшной стенки в зависимости от пути введения препарата (в мкг/г)

Совсем иное выражение имеет фармакокинетическая кривая при лимфотропном введении цефоперазона. При этом обнаруживается закономерное возрастание концентрации препарата в тканях передней брюшной стенки до шести часов от начала опыта, и  $C_{\max}$  достигает 21,1 мкг/кг. В дальнейшем отмечалось уменьшение содержания исследуемого антибиотика. Его период полувыведения приходился на 12 час эксперимента, а площадь фармакокинетической кривой охватывала 72 часа исследования (рис. 10). Если же сопоставлять динамику содержания цефоперазона в лимфоузлах и в мягких тканях передней брюшной стенки на фоне лимфотропного введения препарата, то можно увидеть отчётливую общность получаемых фармакокинетических кривых как в качественном, так и в количественном отношении.

Изучая динамику концентрации цефоперазона в мягких тканях передней брюшной стенки при лимфотропном введении препарата на фоне NO-обработки операционного поля, следует отметить, что в данном случае пиковый подъем содержания антибиоти-

ка приходится на шестой час от момента его введения. При этом  $C_{\max}$  соответствует 29,1 мкг/кг. Все последующее отражает постепенное уменьшение количества антибактериального препарата с периодом его полувыведения в 12-18 часов и с площадью фармакокинетической кривой до 72 часов эксперимента (рис. 10).

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что сочетание лимфотропного введения антибиотика и обработки зоны оперативного вмешательства экзогенным монооксидом азота «потенцирует» фармакокинетические показатели. При этом концентрация цефоперазона в мягких тканях на 50% выше аналогичного показателя, который выявляется только при лимфотропном поступлении антибактериального средства ( $p < 0,05$ ). И, наконец, еще одно сравнение: в подобных условиях содержание цефоперазона в лимфатических узлах много выше, чем в мягких тканях передней брюшной стенки, и эта закономерность идентифицируется соответственно каждому временному этапу исследования.

Таким образом, оценивая динамику фармакокинетических показателей в зависимости от пути введения цефоперазона, можно с уверенностью констатировать, что с клинических позиций наибольшим позитивным эффектом обладает потенцирующее действие экзогенного монооксида азота и лимфотропного введения антибиотика. При этом наблюдается максимально достижимый уровень его содержания в тканях (больше в лимфоузлах) и пролонгирование площади фармакокинетической кривой, что соответствует существенно большей длительности антибактериального эффекта используемых средств.

### **Клиническая результативность**

При сочетании лимфотропной антибиотикопрофилактики цефоперазоном и NO-терапии заживление послеоперационной раны протекает наиболее спокойно. Вслед за «ровным» клиническим откликом тех страстных реакций, которые развиваются в глубине тканей и скрыты от стороннего созерцателя этих чудесных превращений, отмечается благополучное завершение раневого процесса. Ни в одном из наблюдений нами не зарегистрировано какого-либо клинически значимого осложнения. Именно это обстоятельство становится высшей наградой для хирурга и возносит его на вершину пьедестала, которая доступна только профессионалу.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленными исследованиями установлено, что экзогенный монооксид азота обладает выраженным антисептическим эффектом, стимулирует регенеративные процессы и тем самым способствует не только купированию воспалительной реакции, но и заживлению раневого дефекта в целом, что послужило основанием называть этот метод NO-терапией. Наибольшее применение он нашёл в гнойной хирургии, в том числе при лечении гнойных ран, хирургической инфекции мягких тканей, перитонита, остеомиелита и других инфекционно-воспалительных заболеваний.

В свою очередь позитивное влияние экзогенного монооксида азота на течение осложнённого раневого процесса послужило основанием для расширения спектра использования этого природного и весьма эффективного антисептика и стимулятора регенерации. Клиническая апробация NO-обработки раны с целью профилактики раневой инфекции подтвердила высказанные предположения.

Монооксид азота проявил незаурядные способности в качестве средства предупреждения послеоперационных раневых осложнений. Это касается, прежде всего того, что при дополнительном к традиционному серийном воздействии на рану экзогенным монооксидом азота в большей части наблюдений имеет место выраженный стерилизующий эффект, при том, что редко, но всё же с обработанного кожного покрова высеваются микроорганизмы, однако их количество не превышает  $10^2$  КОЕ/см<sup>2</sup>. После повторной NO-обработки раневой поверхности на завершающем этапе оперативного вмешательства и после наложения швов качественные и количественные характеристики бактериального спектра раны не меняются, что свидетельствует о потенцирующем антисептическом эффекте используемых средств профилактики.

Положительное влияние NO-терапии на заживление раны во вторую его фазу подтверждается иммуногистохимически установленным фактом интенсивной пролиферации эндотелиоцитов, количество которых быстро достигает апогея и значительно превышает аналогичный показатель, регистрируемый при традиционном воздействии на рану. Криофрактографическая идентификация кавеол на сколах эндотелиоцитов подтверждает повышение плотности плазмалеммальных пузырьков эндотелия капилляров в раневой

зоне, что служит отчётливым признаком стабилизации процесса трансэндотелиального массапереноса, что в свою очередь обеспечивает ускорение процессов регенерации. На этом фоне электронномикроскопически определяется интенсивное увеличение протяженности сосудистого русла. Более того, под влиянием экзогенного монооксида азота отмечается выраженная пролиферативная активность базальных клеток эпидермиса кожи, что весьма позитивно характеризует степень развития третьей фазы раневого процесса и идентифицируется с уверенной «поступью» репаративных реакций в послеоперационной ране.

Вместе с тем столь лестные отзывы об уместности использования экзогенного монооксида азота в качестве средства предупреждения развития раневой инфекции не мешают засвидетельствовать любопытный факт. В этих условиях при плановом хирургическом лечении грыжи передней брюшной стенки (надо полагать, образующаяся в данном случае рана может служить идеальной клинической моделью с характерными особенностями течения раневого процесса, которые допустимо экстраполировать на заживление раны передней брюшной стенки после других абдоминальных вмешательств) в 9,8% клинических наблюдений отмечается развитие инфекционно-воспалительных осложнений. Справедливости ради стоит заметить, во всех случаях они отражают только «гиперболизацию» первой (серозно-инфильтративной) фазы воспаления.

При сочетании лимфотропного введения цефоперазона и серийной NO-обработки послеоперационной раны наблюдается максимально достижимый уровень содержания антибиотика в тканях раны с пролонгированием площади его фармакокинетической кривой до 72 часов, что определяет существенное увеличение продолжительности антибактериального эффекта используемых антисептических средств. Благодаря подобному «тандему» NO-обработки раны и лимфотропной антибиотикопрофилактики в совокупности со способностью экзогенного монооксида азота «материально обеспечивать» реакции репаративной регенерации, достигается возможность оптимального управления раневым процессом, при котором отмечается максимальное уменьшение частоты развития послеоперационных раневых инфекционно-воспалительных осложнений.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При выполнении планового оперативного вмешательства по поводу грыжи передней брюшной стенки с целью предупреждения развития раневых инфекционно-воспалительных осложнений наряду с соблюдением традиционных мер асептики обязательным элементом комплексного воздействия должна быть периоперационная антибиотикопрофилактика с внутривенным болюсным введением 1,0 г цефоперазона (или другого антибактериального средства широкого спектра действия) за 30 минут до хирургического пособия и через 30 минут после его начала.

Помимо перечисленных превентивных мер в отношении раневой инфекции целесообразно использовать обработку зоны оперативного вмешательства экзогенным монооксидом азота, создаваемым с помощью воздушно-плазменной хирургической установки «Плазон-ВП». Его применение определяется воздействием на ткани потоком газа, образованного путем охлаждения до комнатной температуры воздушной плазмы, и содержащего молекулы монооксида азота с тем, чтобы получить терапевтический эффект (НО-терапия). Влияние этого биологического субстрата на течение раневого процесса обеспечивается в одинаковой степени позитивно как при воздействии на ткани через неповреждённый кожный покров до операции и после наложения швов на рану, так и на обнажённую раневую поверхность во время самого оперативного вмешательства.

Методическое обеспечение этой манипуляции сводится к тому, что подачу НО-потока к обрабатываемой зоне осуществляют через силиконовую трубку с металлическим наконечником длиной 100 или 200 мм и диаметром выходного канала 0,7 мм. Перед хирургическим вмешательством операционное поле подвергают воздействию монооксидом азота с помощью манипулятора, удерживая его на расстоянии 15-20 см от покровных тканей и сканирующими движениями перемещая по обрабатываемой поверхности со скоростью 3 см в секунду. Экспозиция самой процедуры составляет 30-60 секунд. На заключительном этапе собственно оперативного приёма перед зашиванием раны в соответствии с теми же принципами раневую поверхность на всём протяжении (края, стенки и дно) обрабатывают экзогенным монооксидом азота. После наложе-

ния швов на рану вульнарную зону в соответствии с описанной методикой в третий раз подвергают NO-воздействию.

Для достижения более выгодного клинического эффекта по отношению к послеоперационной раневой инфекции целесообразно использовать лимфотропную антибиотикофилактику в сочетании с обработкой раны монооксида азота. В соответствии с этой методикой перед операцией с помощью набора разового пользования под кожу по переднебоковой поверхности бедра пациента на границе нижней и средней его трети вводят подогретый до 40°C и разведенный в мл 15-20 мл физиологического раствора лекарственный препарат цефоперазон (цефобит). После введения в подкожную клетчатку иглы длиной 6-8 см и диаметром просвета 1 мм убеждаются, что проколота кожа и из иглы не выделяется кровь. Иглу фиксируют лейкопластырем и соединяют с заполненной системой для переливания жидкостей. Флакон, содержащий раствор цефобита, укрепляют в стойке на высоте 70-90 см и капельно вводят его в ткани. По окончании подкожного введения раствора, содержащего антибактериальное средство, приступают ко второму этапу процедуры. На всю конечность надевают чистый хлопчатобумажный чулок (колготки, пеленки), а поверх него – 8-секционную манжету (сапог) от автоматической установки типа АПКУ-5. Пневмокомпрессию осуществляют в режиме «нарастающей волны», при котором давление в манжетах создается последовательно – от дистальной до проксимальной секции с его рабочими параметрами в пределах 40-90 мм рт. ст., длительность цикла – от 10 до 30 секунд, продолжительность сеанса – 30-40 минут.

«Подключение» NO-терапевтического воздействия на рану осуществляют по описанной ранее технологии. При этом наблюдается потенцирование фармакокинетики цефоперазона, которые определяют пролонгированный антибактериальный эффект и вслед за ним клиническую целесообразность сочетания данных средств.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ванин А.Ф. Оксид азота – универсальный регулятор биологических процессов //NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. –М. –2001. –С.22-27.
2. Выренков Ю.Е., Москаленко В.И., Шишло В.К. Экспериментальное обоснование возможности применения комплексного лечения огнестрельных ран с использованием монооксида азота и лимфогенной терапии //Хирург. –2009. –№9. –С.5-12.
3. Выренков Ю.Е., Москаленко В.И., Шишло В.К. и др. Экспериментально-клинические аспекты влияния монооксида азота на лимфатическую систему при гнойно-воспалительных процессах //Вестник лимфологии. – 2006. –№1. –С.34.
4. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: Руководство для врачей. –М.: ГЭОТАР-Медиа. –2007. –761 с.
5. Грачев С.В. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее //NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. –М. –2001. –С.1-10; 19-22.
6. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б. Вакуум-терапия ран и раневой процесс. –М.: Медицина. –1999. –160 с.
7. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б., Козлов А.Г. Патогенетические механизмы влияния вакуум-терапии на течение раневого процесса. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 1990. № 6. С. 42.
8. Давыдов Ю.А., Абрамов А.Ю., Ларичев А.Б. Вакуум-терапия в предупреждении послеоперационной раневой инфекции. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1991. № 7-8. С. 91-95.
9. Дарвин В.В., Земляной В.П., Мальцев П.А. Лечение гнойных ран челюстно-лицевой области с использованием монооксида азота //Раны и раневая инфекция. –Ярославль. –2007. –С.102-105.
10. Ефименко Н.А., Хрупкин В.И., Марахонич Л.А. и др. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия – новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений //Военно-медицинский журнал. –2005. –№5. –С.51-54.
11. Кабисов Р.К., Соколов В.В., Шехтер А.Б. и др. Первый опыт применения экзогенной NO-терапии для лечения послеоперационных ран и лучевых реакций у онкологических больных //Российский онкологический журнал. –2000. –№1 –С.24-29.
12. Липатов К.В., Сопромадзе М.А., Шехтер А.Б. и др. Использование газового потока, содержащего оксид натрия (NO-терапия) в комплексном

лечении гнойных ран //Хирургия. –2002. –№2. –С.41-43.

13. Ларичев А.Б. Регуляция раневого процесса и лечение ран методом вакуум-терапии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. –М., 1998. 32 с.

14. Ларичев А.Б. Вакуум в медицинской практике. Российский медицинский журнал. 2004. №5. С. 45-47.

15. Ларичев А.Б. Низкодозированное отрицательное давление в лечении ран и раневой инфекции. Российский медицинский журнал. 2005. №4. С. 44-48.

16. Ларичев А.Б. Поэзия ран, или грусть и вдохновение хирургии (актовая речь). –Ярославль. –2009. –48 с.

17. (Ларичев А.Б.) Larichev A.B. Vacuum therapy in wounds and wound infection: negative pressure wound therapy. –Carlsbad, CA, USA: BlueSky Pub., –2005. –248 p.

18. Ларичев А.Б., Кузьмин В.С., Антонюк А.В., Фомин А.Н. Патогенетические аспекты лечения хирургической инфекции у больных сахарным диабетом. Морфологические ведомости. –Москва-Берлин. 2005. N1-2. С.216-217.

19. Ларичев А.Б., Антонюк А.В., Кузьмин В.С. Вакуум-терапия в лечении хронических ран. Методическое пособие для врачей. Ярославль, 2007. 43 с.

20. Ларичев А.Б., Клочихин А.Л., Мовергоз С.В., Чистяков А.Л. Эффективность амбипора в комплексной профилактике раневых инфекционных осложнений после операций на верхних дыхательных путях. Российский медицинский журнал. 2005 (6): 19-23.

21. Марахонич Л.А., Ефименко Н.А., Хрупкин В.И. Воздушно-плазменные потоки и НО-терапия – новая технология в клинической практике военных лечебно-профилактических учреждений //Военно-медицинский журнал. –2005 –Т.326. –№5. –С.51-54.

22. Москаленко В.И. Комплексное лечение огнестрельных ранений с использованием оксида азота и лимфогенных методов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. –Москва. –2006. –32 с.

23. Москаленко В.И., Лисовский А.В., Ларичев А.Б., Шишло В.К. Применение монооксида азота для профилактики послеоперационных осложнений в плановой хирургии. Военно-медицинский журнал. –2009. N12. С.44.

24. Пекшев А.В. Первый опыт применения экзогенной НО-терапии для лечения послеоперационных ран и лучевых реакций у онкологических больных //Российский онкологический журнал. –1992. –№1. –С.24-29.

25. Толстых М.П., Дербенёв В.А., Бехер Ю.В. и др. Стимуляция заживления и профилактика нагноений послеоперационных ран. –М.: Дипак. –2007. –96 с.

26. Хлебников Е.П. Антибиотикопрофилактика послеоперационных

инфекционных осложнений в плановой абдоминальной хирургии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. –Москва. –2007. –262 с.

27. Чомаева А.А. Комплексная лимфотропная с монооксидом азота терапия в профилактике гнойно-воспалительных осложнений у больных острым калькулезным холециститом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва. –2004. –21 с.

28. Шехтер А.Б., Грачев С.В., Милованова З.П. и др. Применение экзогенного монооксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы //NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. –М. –2001. –С.3-16.

29. Ширинский В.Г. Стимуляция заживления и профилактика гнойных осложнений послеоперационных ран передней брюшной стенки в неотложной абдоминальной хирургии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. –Москва. – 2007. –216 с.

30. Alderton W., Cooper C., Knowles R. Nitric oxide synthesis: structure, functions and inhibitions //Biochem. J. –2001. –Vol.357. –P.593-615.

31. Allen M.S. Perioperative antibiotics: when, why? //Thorac. Surg. Clin. – 2005. –Vol.15. –№2. –P.229-235.

32. Canty J.M. Nitric oxide and short-term hibernation //Friend of or foe. Circ. Res. – 2000. –Vol.87. –P.85-87.

33. Carter E.A. Nitric oxide production is intensely and persistently increased in tissue by thermal injury //Biochem J. –1994. – Vol.304. –P.201-204.

34. Efron D.T., Most D., Barbul A. Role of nitric oxide in wound healing //Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care –2000. –Vol.3. –№3. –P.197-204.

35. Haifeing Z., Bian K., Ferid M. Nitric Oxide Accelerates the Recovery from Bum Wounds //World Journal of Surgery. –2007. –Vol. 31. –№4. –P.624-631.

36. Ignarro L.J. Nitric oxide. Introduction and Overview //Biology and Pathobiology /Ed. L.J.Ignarro. –N-Y:Acad.Press.,–2001. –P.3.

37. Schaffer M.R. Nitric Oxide Regulates Wound Healing //Journal of Surgical Research. –1996.–Vol.63. –P.237-240.

38. Shekhter A.B., Serezhenkov V.A., Rudenko T.G. et al. Beneficial effect of desecous nitric oxide on the healing of skin wounds //NITRIC OXIDE: BIOLOGY AND CHEMISTRY. –2005. –Vol.12. –P.210-219.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ЭКЗОГЕННЫЙ МОНООКСИД АЗОТА В ХИРУРГИИ РАН .....	5
ФИЗИОЛОГИЧНОСТЬ – ЗАЛОГ КЛИНИЧЕСКОГО УСПЕХА .....	5
«БЛАГОРОДСТВО» NO-ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ .....	7
Прелюдия чужого опыта .....	7
Поиск истины .....	10
Методическое обеспечение .....	10
Особенности раневого процесса .....	12
Клиническая характеристика .....	12
Динамика гемических показателей .....	13
Микробный пейзаж раны .....	14
Репаративная регенерация .....	14
Клиническая результативность .....	18
Основы синергизма NO-терапии и лимфотропной антибиотикопрофилактики .....	19
Методическое обеспечение .....	19
Особенности раневого процесса .....	21
Клиническая характеристика .....	21
Динамика гемических показателей .....	22
Микробный пейзаж раны .....	22
Фармакокинетические аспекты .....	23
Динамика цефоперазона в плазме .....	23
Цефоперазон в паховых лимфоузлах .....	25
Цефоперазон в тканях брюшной стенки .....	26
Клиническая результативность .....	28
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	29
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	31
ЛИТЕРАТУРА .....	33

Подписано в печать 25.09.10. Формат 60x84 1/16  
Печ. л. 2,25. Тираж 200 экз. Заказ N 82.  
Издательство «Аверс-Плюс»  
150003, г. Ярославль, ул. Советская, 78.  
Тел. 97-69-22