

Экспериментальные исследования

АВРАМЕНКО Е. А.¹, НЕЧАЙКИНА О. В.³,
ЧЕМИНАВА Р. В.¹, ПЕТУНОВ С. Г.³,
ДОМОРАД А. А.², БОЙКОВА Н. В.⁴

Влияние цефепима на сократительную активность мезентериальных лимфатических сосудов и структуру лимфатических узлов в норме и при экспериментальном перитоните

¹Кафедра общей хирургии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

²Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова

³Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека, Ленинградская область

⁴Научно-исследовательский центр Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова
e-mail: rustlekat@mail.ru

Реферат

Дано обоснование выбора способа введения цефепима при лечении больных с острыми интраабдоминальными инфекциями с учетом влияния антибиотика на структуру и функцию лимфатических сосудов и узлов.

Ключевые слова: перитонит, цефепим, лимфатические сосуды, лимфатические узлы.

Avramenko E. A.¹, Nechaykina O. V.², Cheminava R. V.¹,
Petunov S. G.², Domorad A. A.¹, Boykova N. V.¹

Effect of cefepime on contractile activity of mesenteric lymph vessels and structure of lymph nodes in norm and experimental peritonitis

¹Saint-Petersburg I. P. Pavlov State Medical University

²Institute of human hygiene, professional pathology and ecology, Leningrad region

e-mail: rustlekat@mail.ru

Abstract

In the article there is described the rationale for selecting the mode of administration of cefepime in patients with severe intra-abdominal infections.

Keywords: peritonitis, Cefepime, lymphatic vessels, lymphatic nodes.

Введение

Интраабдоминальные инфекции представляют собой одну из актуальных проблем современной хирургии. Количество больных с инфицированными формами панкреонекроза, прободением язв желудочно-кишечного тракта, травматическими повреждениями органов живота и перитонитом различной этиологии с каждым годом неуклонно увеличивается.

Летальность при этих патологических процессах не имеет отчетливой тенденции к снижению и колеблется от 19 до 70 % [2, 6, 9]. В комплексном лечении острых интраабдоминальных инфекций существенное место занимает, несомненно, опе-

ративное пособие. Однако успешно выполненная операция не гарантирует положительного результата без комплексной консервативной терапии, значимую роль в которой играет применение антибактериальных препаратов [8]. Обычно антибактериальные препараты при лечении хирургических инфекций вводят внутримышечно, а в тяжелых случаях — внутривенно. Но существует и ряд других, менее распространенных способов введения названных препаратов, например, лимфотропное и эндолимфатическое. Несмотря на некоторую техническую сложность выполнения, лимфотропный и эндолимфатический способы введения фармацевтических препаратов

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

не уступают, а зачастую превосходят традиционные парентеральные способы по эффективности, поскольку при этом реализуется не только этиотропный, но и патогенетический принцип лечения [1, 4, 5]. В частности, насыщение лимфатического русла антибиотиками при лечении интраабдоминальных хирургических инфекций способствует более раннему контакту антибиотика с микроорганизмом, что позволяет добиться более быстрой санации патологического очага.

При лимфотропном или эндолимфатическом введении антибиотиков клиницистами нечасто принимается во внимание влияние антибиотиков на сократительную активность лимфатических сосудов. При указанных способах введения антибиотиков, помимо бактерицидного действия (этиотропный аспект лечения), необходимым условием также является эффект стимуляции моторики лимфатических сосудов и узлов (патогенетический аспект лечения). Ранее было изучено, что пенициллин, ампициллин, линкомицин, цефотаксим обратимо угнетают моторику лимфатических сосудов, а гентамицин и канамицин ингибируют ее необратимо [7]. О характере влияния антибиотиков последующих поколений сведений значительно меньше, несмотря на наличие публикаций, и, следовательно, сохраняющийся интерес к практическому применению рассматриваемых методов в лечении острой хирургической патологии [1, 4, 5].

Несмотря на активно проводящиеся исследования в сфере практической лимфологии, некоторые аспекты применения вышеописанных методик введения препаратов остаются неосвещенными. К ним относится безопасность применения лекарственных средств, в том числе антибиотиков, в отношении структуры лимфатических сосудов и узлов. Этот вопрос представляется актуальным, поскольку возможное нарушение структуры сосудов и/или узлов может привести к нарушению лимфооттока от различных областей тела, например, от дистальных отделов конечностей. В связи с недостаточной изученностью данной проблемы было предпринято настоящее исследование.

Материал и методы исследования

Проведено сравнительное исследование сократительной активности лимфатических сосудов и морфологическое исследование лимфатических узлов беспородных белых крыс-самцов массой 250–320 г в норме и при экспериментальном 24-часовом перитоните, моделируемом при помощи инъекции 20 %-й каловой взвеси внутрибрюшинно. Эвтаназию всех крыс проводили путем ингаляции 100 %-го углекислого газа. Данная методика отвечает правилам гуманного обращения с животными, директиве Европейского сообщества 86/609/ЕЕС и одобрена этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Выбор цефепима в качестве тестируемого препарата был сделан на основании рекомендаций РАСХИ по лечению перитонита [10]. Использование цефепима именно в эксперименте было возможно на основании

результатов исследований перитонеального экссудата зараженных животных. Бактериологические исследования показали сплошной рост следующих микробов: *E.coli* >106 КОЕ/мл; *S. haemolyticus* >105 КОЕ/мл; *Enterococcus faecalis* — 104 КОЕ/мл. В связи с имевшей место чувствительностью этих микроорганизмов к цефепиму использование его при лечении перитонита в эксперименте было оправданным.

В качестве объекта первой серии исследований использовали краниальный брыжеечный лимфатический проток. Кольцевой сегмент из центральной части мышечной манжетки лимфангиона помещали между двумя держателями в рабочей камере Multi Wire Myograph System 620M (Danish Myo Technology), наполненной проточным раствором Кребса. Регистрировали поперечное напряжение лимфангионов в изометрических условиях.

В качестве тестируемого вещества использовали цефепим (производства ОАО «Биосинтез») в виде растворов низких и высоких концентраций. Низкие концентрации соответствовали 1/10 терапевтической концентрации в сыворотке крови — 1/10 Стер (0,01 мг/мл), минимальной подавляющей концентрации в тканях для чувствительных микроорганизмов — МПК (0,032 мг/мл), терапевтической концентрации в сыворотке крови — Стер (0,1 мг/мл).

Высокие концентрации были рассчитаны исходя из методик лимфотропного применения цефепима в клинической практике (50 и 100 мг/мл при введении в дупликатуры брюшины, 500 мг/мл — при лимфотропном введении в нижнюю конечность). Растворы антибиотика подавали в исследуемых концентрациях в рабочую камеру посредством суперфузии (орошения).

Запись результатов проводили в прилагаемой к миографу программе «MyoView» с последующей обработкой данных в редакторе «MS Excel». Статистические расчеты выполняли при помощи программы «SPSS 13.0» для Windows. Для описания ведущей тенденции, учитывая отличное от нормального распределение данных, применяли медиану.

В качестве меры рассеяния использовали значения 1-го и 3-го квартилей, обозначенные ниже как Q1 и Q3. За критический уровень значимости принимали $p=0,05$. Данные внутри групп сравнивали с использованием Т-критерия Вилкоксона для связанных выборок. Для выявления межгрупповых различий применяли U-критерия Манна–Уитни.

Во второй серии экспериментов в качестве объекта были выбраны подколенные и брыжеечные лимфатические узлы самцов белых крыс аналогичной массы. Моделирование перитонита осуществляли по описанной выше методике. Через сутки под наркозом выполняли лапаротомию, ревизию и санацию брюшной полости раствором хлоргексидина в количестве 40 мл (до прозрачных промывных вод).

Для наркоза использовали препарат Золетил 100 в дозировке 0,1–0,2 мг/кг, вводимый внутрибрюшинно. После завершения оперативного вмешательства начинали лечение цефепимом, причем животным основной группы ($n=18$) его вводили лимфотропно в область тыла стопы задней конечности, а в группе

сравнения ($n=17$) выполнялось внутримышечное введение. Лимфотропные инъекции выполняли один раз в сутки, а внутримышечные — дважды в сутки с интервалом 12 часов. Количество препарата рассчитывали в соответствии с массой животного, а объем растворителя (хлорид натрия 0,9 %) подбирали таким образом, чтобы в области инъекции создавалась концентрация антибиотика, равная 500 мг/мл. Через 7 суток антибиотикотерапии подвергали эвтаназии с использованием 100 %-го CO_2 10 животных основной группы и 9 животных группы сравнения. Для исследования препарировали и извлекали подколенные и брыжеечные лимфатические узлы.

Для оценки отдаленных последствий лимфотропного введения цефепима за 16 крысами обеих групп (8 из основной и 8 из группы сравнения) продолжали наблюдение. Выведение из эксперимента по 4 крысы из каждой группы через 1 и 2 месяца наблюдения осуществляли путем эвтаназии по методике, описанной выше. В качестве отрицательного и положительного контроля использовали брыжеечные и подколенные лимфатические узлы интактных крыс и крыс после суточного перитонита.

Все подколенные и брыжеечные узлы фиксировали в нейтральном 10 %-м формалине, обезживали в этиловом спирте и заливали в парафин. В дальнейшем срезы окрашивали гематоксилином-эозином и исследовали с использованием светового микроскопа (окуляр $\times 7$, объектив $\times 40$).

Для объективной оценки состояния узлов была выполнена морфометрическая оценка с использованием метода точечного счета по Вайбелю с сеткой 225 точек при увеличении 420. Учитывали количество макрофагов, лимфоцитов, а также сосудов в лимфатическом узле.

Для описания полученных результатов — ведущей тенденции и меры рассеяния — использовали медиану; 1-й и 3-й квартили соответственно.

Учитывая, что в ходе эксперимента при визуальном осмотре мы выявили изменения тыла стопы в области инъекции, были изготовлены также и препараты вышеозначенных участков конечностей. Фрагменты лап перед исследованием фиксировали в нейтральном 10 %-м формалине и декальцинировали в трилоне Б.

Результаты исследования

Все изолированные лимфангионы, используемые в исследовании, обладали спонтанной фазной активностью. Частота спонтанных фазных сокращений интактных лимфатических сосудов ($n=13$) составила $3,2 \text{ мин}^{-1}$ ($Q1 = 2,9 \text{ мин}^{-1}$, $Q3 = 6,4 \text{ мин}^{-1}$), амплитуда — 631 мкН ($Q1=483,5 \text{ мкН}$, $Q3=824,5 \text{ мкН}$). Эти параметры принимали за исходный уровень сократительной активности лимфангионов.

Влияние цефепима на сократительную активность и тонус интактных лимфангионов. Цефепим в низких концентрациях (0,01–0,032–0,1 мг/мл) дозозависимо увеличивал частоту и амплитуду (на 25–75 и 17–23 % соответственно, $p<0,05$) фазной активности интактных сосудов, а высокие концентрации препарата обладали угнетающим влиянием. При этом угнетение моторики под действием цефепима в концентрации 50 мг/мл носило обратимый характер во всех случаях.

Восстановление же фазных сокращений после воздействия более высокой концентрации (100 мг/мл) при отмывании лимфангионов в течение 1–2 часов мы отмечали в 75 % экспериментов, а восстановление сократительной активности после воздействия максимальной концентрации (500 мг/мл) при двухчасовом отмывании имело место в единичных случаях. Тонус сосудов под влиянием цефепима на протяжении эксперимента существенно не изменялся. Абсолютные значения параметров сократительной активности интактных лимфангионов приведены в табл. 1.

Влияние цефепима на сократительную активность и тонус лимфангионов на фоне 24-часового перитонита. Все животные, которым внутрибрюшинно вводилась каловая взвесь, оставались живы к исходу первых суток после введения. При вскрытии крыс в брюшной полости макроскопически наблюдалась картина разлитого перитонита (мутный выпот, гиперемия серозной оболочки кишки, рыхлые межпетельные спайки). Поскольку в литературе данный способ моделирования перитонита описан и доказана его состоятельность в отношении создания воспаления в брюшной полости [3], гистологического подтверждения макроскопической картины мы не проводили.

Изменение параметров сократительной активности интактных лимфангионов под влиянием цефепима

Таблица 1

Концентрация цефепима (мг/мл)	Частота, медиана ($Q1$; $Q3$) (мин^{-1})	Амплитуда, медиана ($Q1$; $Q3$) (мкН)
Фон	3,2 ($Q1=2,9$; $Q3=6,4$)	631 ($Q1=484$; $Q3=825$)
0,01	4,4 ($Q1=1,4$; $Q3=7$) *	739 ($Q1=440$; $Q3=1080$) *
0,032	4,6 ($Q1=2,2$; $Q3=7,6$) *	775 ($Q1=547$; $Q3=1008$) **
0,1	5,6 ($Q1=3,4$; $Q3=8,6$) **	773 ($Q1=502$; $Q3=987$) *
50	0 ($Q1=0$; $Q3=0$) **	0 ($Q1=0$; $Q3=0$) **
100	0 ($Q1=0$; $Q3=0$) **	0 ($Q1=0$; $Q3=0$) **
500	0 ($Q1=0$; $Q3=0$) **	0 ($Q1=0$; $Q3=0$) **

Здесь и далее * — достоверность отличия значения параметра от фонового $p<0,05$; ** — достоверность отличия значения параметра от фонового $p<0,01$.

Таблица 2

Концентрация цефепима (мг/мл)	Частота, медиана (Q1; Q3) (мин ⁻¹)	Амплитуда, медиана (Q1; Q3) (мкН)
Фон	2 (Q1=1,4; Q3=3,4)	793 (Q1=587; Q3=1350)
0,01	2,8 (Q1=1,7; Q3=5,4) *	777 (Q1=476; Q3=1154) **
0,032	3,8 (Q1=2,6; Q3=5) **	556 (Q1=514; Q3=939) **
0,1	3,4 (Q1=2,6; Q3=4,6) **	637 (Q1=542; Q3=1193) *
50	0 (Q1=0; Q3=0) **	0 (Q1=0; Q3=0) **
100	0 (Q1=0; Q3=0) **	0 (Q1=0; Q3=0) **

Частота фазных сокращений лимфатических сосудов при перитоните (n=14) была на 37,5 % ниже, а амплитуда — на 20 % выше соответствующих показателей интактных лимфангионов ($p<0,01$), и эти показатели принимались за фоновые для соответствующей группы животных.

При перитоните чувствительность сосудов к низким концентрациям цефепима была выше; максимальная частота фазных сокращений (на 90 % больше фоновой) отмечалась при использовании антибиотика в концентрации 0,032 мг/мл. Амплитуда сокращений под влиянием низких концентраций препарата несколько уменьшалась (до 30 % от фонового значения). Высокие концентрации препарата угнетали сократительную активность лимфангионов. При этом угнетение моторики под действием цефепима в концентрации 50 мг/мл носило обратимый характер в 66 % случаев. Восстановление же фазных сокращений после воздействия концентрации 100 мг/мл при отмывании лимфангионов в течение 1–2 часов мы отмечали в 50 % экспериментов, а при использовании максимальной концентрации (500 мг/мл) случаи восстановления моторики были единичными. Тонус сосудов при перитоните под влиянием цефепима на протяжении эксперимента существенно не изменялся. Абсолютные значения параметров сократительной активности лимфангионов при перитоните приведены в табл. 2.

Результаты морфологического исследования лимфатических узлов показали следующее. Все исследованные лимфатические узлы имели сохраненный рисунок с хорошо выраженным корковым, паракортикальным и мозговым слоем. В корковом слое визуализировались фолликулы с центрами размножения. В синусах лимфатических узлов наблюдались скопления макрофагов.

В синусах интактных брыжеечных узлов количество макрофагов составило 64 (Q1=48, Q3=91), а в синусах подколенных лимфатических узлов значение исследуемого показателя равнялось 12 (Q1=8, Q3=26). Количество реактивных центров было незначительным (3–6), размеры их невелики. Макрофаги встречались в небольших количествах и не находились в состоянии фагоцитоза.

Все крысы с перитонитом оставались живыми спустя сутки после заражения. Анализ гистологических препаратов брыжеечных лимфатических узлов этих животных показал следующее: имело место резкое увеличение количества и размеров реактивных центров, усиление макрофагальной активности.

Количество макрофагов в синусах брыжеечных и подколенных лимфоузлов было на 462 и 833 % соответственно больше по сравнению с таковыми показателями у интактных крыс ($p<0,01$).

После оперативного лечения и 7-ми суток антибактериальной терапии все крысы выжили. В брыжеечных и подколенных узлах животных обеих групп выявлялась неспецифическая гиперплазия, а местами — умеренная гиперемия сосудов. Капсула всех лимфатических узлов была сохранена, не утолщена, развитие дополнительной соединительной ткани по ее периферии не отмечалось.

При лимфотропном введении цефепима в течение 7-ми суток структура лимфатических узлов во всех препаратах была сохранена. Количество макрофагов в синусах брыжеечных лимфоузлов составило 341 (Q1=146, Q3=536), а в синусах подколенных лимфатических узлов значение исследуемого показателя равнялось 182 (Q1=111, Q3=252). При внутримышечном введении цефепима в течение 7 дней количество макрофагов в синусах лимфатических узлов брыжейки было на 37 % меньше, а в синусах подколенных узлов — на 80 % меньше такового в основной группе ($p<0,01$). В брыжеечных и подколенных лимфоузлах животных после 7-ми суток лимфотропной антибиотикотерапии отмечалось большее количество реактивных центров по сравнению с узлами крыс из группы внутримышечной антибиотикотерапии (25 и 13 соответственно).

Через 1 и 2 месяца после окончания лечения выживаемость животных также была стопроцентной. Ни в одном из препаратов лимфоузлов не отмечалось утолщения капсулы, избыточного развития соединительной ткани вокруг узла и других изменений, которые могли бы свидетельствовать о негативном влиянии изучаемого антибиотика на структуру лимфатических узлов. Количество макрофагов в синусах узлов крыс основной группы и группы сравнения в процессе наблюдения уменьшился. У животных, находившихся под наблюдением в течение 1 месяца после окончания лимфотропной антибиотикотерапии, количество макрофагов в синусах брыжеечных узлов составило 311 (Q1=145, Q3=460), а в подколенных узлах — 122 (Q1=76, Q3=293). В группе сравнения эти показатели были меньше на 41 и 76 % соответственно ($p<0,01$). У животных, наблюдение за которыми продолжалось 2 месяца после окончания лимфотропного введения цефепима, значение данного показателя было равно 80 (Q1=43, Q3=121), а в подколенных узлах — 23 (Q1=9, Q3=50).

Таблица 3

Группа	Характеристика группы	Количество макрофагов в брыжеечных лимфатических узлах, медиана (Q1; Q3)	Количество макрофагов в подколенных лимфатических узлах, медиана (Q1; Q3)
Отрицательный контроль	Интактные крысы	64 (Q1=48; Q3=91)	12 (Q1=8; Q3=26)
Положительный контроль	Крысы с 24-часовым перитонитом	360 (Q1=227; Q3=584)	112 (Q1=85; Q3=143)
Основная	После 7-ми суток антибиотикотерапии	341 (Q1=146; Q3=536)	182 (Q1=111; Q3=252)
	Через 1 месяц после окончания лечения	311 (Q1 = 145; Q3=460)	122 (Q1 = 76; Q3=293)
	Через 2 месяца после окончания лечения	80 (Q1 = 43; Q3 = 121)	23 (Q1 = 9; Q3 = 50)
Группа сравнения	После 7-ми суток антибиотикотерапии	214 (Q1=185; Q3=676)	35 (Q1= 22; Q3=94)
	Через 1 месяц после окончания лечения	183 (Q1 = 113; Q3=310)	29 (Q1 = 16; Q3=48)
	Через 2 месяца после окончания лечения	76 (Q1 = 42; Q3=99)	26 (Q1 = 16; Q3=44)

В группе сравнения изучаемые показатели достоверно не отличались. Абсолютные значения количества макрофагов в синусах лимфатических узлов животных всех изученных групп приведены в табл. 3.

В области тыла стоп крыс, получавших лимфотропное лечение в течение 7-ми суток, определялись участки нарушения целостности эпидермиса, кровоизлияния и пастозность тканей. При микроскопии фрагментов лап отмечено расширение лимфатических и полнокровие кровеносных сосудов, отек мягких тканей. Фиброзная ткань была инфильтрирована полибластами. Эпидермис непосредственно в зоне инъекций был отслоен, встречались участки некроза мышечных волокон, фиброзной ткани и жировой клетчатки. Через месяц после окончания лечения целостность эпидермиса у всех животных восстановилась, пастозность визуально не определялась.

При микроскопии лимфатические сосуды были незначительно расширены, отек фиброзной ткани имелся лишь местами, между коллагеновыми волокнами встречались скопления макрофагов и единичные лимфоциты. Мелкие артерии были полнокровны. По окончании второго месяца наблюдений макроскопически лапы животных основной группы практически не отличались от таковых в контрольной группе. При микроскопии описанное выше расширение лимфатических сосудов отмечалось лишь на единичных участках некоторых сосудов, отек фиброзной ткани практически отсутствовал, клеточный инфильтрат был незначителен по объему и виден лишь местами периваскулярно.

Обсуждение результатов

Проведенное нами экспериментальное исследование раскрыло некоторые особенности использования цефепима в практической лимфологии.

Результаты первой серии экспериментов показали, что цефепим обладает существенным и разнонаправленным дозозависимым влиянием на спонтанную активность лимфатических сосудов, как интактных, так и на фоне суточного перитонита. Воздействие цефепима на интактные лимфатические сосуды в диапазоне низких концентраций антибиотика приводило к увеличению параметров фазной активности. В лимфатических сосудах животных с 24-часовым перитонитом отмечалась существенная стимуляция частоты сокращений в сочетании с некоторым уменьшением их амплитуды. Также показана большая чувствительность лимфангионов к антибиотикам на фоне перитонита, поскольку более выраженный стимулирующий эффект имел место при меньшей концентрации антибиотика. Высокие концентрации цефепима во всех случаях обладали заметным подавляющим влиянием, однако в процессе отмывания сократительная активность интактных сосудов восстанавливалась быстрее и в большем проценте случаев. Направление данной реакции в сторону угнетения моторики носит нежелательный для лимфотропного введения характер, однако нельзя забывать о том, что указанное изменение оказалось обратимым.

Существенных и долгосрочных изменений в структуре лимфатических узлов на фоне лимфотропной антибиотикотерапии мы не наблюдали, явлений нарушения оттока лимфы после курса лимфотропного лечения также не отмечено. Явления синусгистиоцитоза, более выраженные в подколенных узлах при лимфотропном введении по сравнению с внутримышечным, рассматриваются нами как реактивные в ответ на введение препарата. Такие реактивные изменения в узлах обеих локализаций, брыжеечных и подколенных, свидетельствуют о сохранности макрофагальной активности, а следовательно, о реализации определенных фаз иммунного

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ответа. Регресс количества макрофагов в синусах узлов в процессе наблюдения указывает на обратимость процесса.

Несомненно, обращают на себя внимание местные изменения лап крыс в области лимфотропных инъекций изучаемого препарата. Они имели место, однако носили обратимый характер даже без дополнительного лечения.

Выбор способа введения антибиотика должен основываться на конкретных терапевтических задачах. Для насыщения антибиотиками лимфатического русла проблема выбора способа введения наиболее актуальна, поскольку данные фармацевтические средства обладают способностью изменять моторику, а следовательно, активную транспортную функцию лимфангионов и лимфатических узлов. Исходя из этого, существует возможность выбора наиболее подходящих антибиотиков с учетом не только спектра их действия, но и влияния на сократительную активность лимфатических структур в зависимости от расположения патологического очага. Так, С. В. Петровым и др. [7] была разработана концепция, согласно которой, при расположении очага на значительном расстоянии от области введения препарата наиболее целесообразно эндолимфатическое введение таких антибиотиков, которые стимулируют моторику названных сосудов. Данный эффект позволит ускорить транспорт антибиотика к очагу, например, при эндолимфатическом введении антибиотиков в сосуды нижней конечности пациента с перитонитом. Антибиотики, угнетающие моторику лимфатических сосудов, наиболее оправдано вводить эндолимфатически в непосредственной близости от патологического очага. Это позволяет создавать повышенную концентрацию препарата локально. Например, при лечении пациентов с гнойной хирургической патологией конечностей.

В большинстве случаев лимфологические способы введения предполагают использование неизмененных (интактных) сосудов. Тем не менее в ряде случаев лимфотропное введение антибиотиков производится регионарно в зоны, вовлеченные в воспалительный процесс. Например, в дубликатуры брюшины, при лечении пациентов с абдоминальными хирургическими инфекциями. Сократительная активность лимфатических сосудов на фоне воспаления отличается от таковой у интактных сосудов. Однако в современной литературе отсутствуют данные о характере влияния антибактериальных средств на моторику лимфангионов на фоне воспаления.

Наше исследование позволяет предположить, что лимфотропное введение цефепима в дубликатуры брюшины и, особенно, в нижнюю конечность (концентрации антибиотика 50–100 и 500 мг/мл соответственно) может повлечь нарушение сократительной активности, что нежелательно при лечении абдоминальных хирургических инфекций, поскольку угнетение дренажной функции лимфатической системы препятствует быстрой санации патологического очага. Коррекция описанного эффекта возможна при сочетании данного антибиотика с препаратами-лимфостимуляторами, либо с немедикаментозными способами влияния на лимфоотток. А при выборе области лимфотропного введения следует отдавать предпочтение регионарному введению вблизи очага инфекции, например, в дубликатуры брюшины при абдоминальных хирургических инфекциях. Помимо этого, нельзя забывать и о том, что описанное в эксперименте угнетение фазной активности лимфангионов было обратимым.

Другим основанием для более осторожного использования цефепима для лимфотропной антибиотикотерапии с использованием конечностей является его отрицательное влияние на поверхностные ткани в зоне инъекции в виде некрозов кожи и подкожной клетчатки. Описанные дефекты имели место, однако их эпителизация происходила даже без дополнительного местного лечения. Тем не менее о возможности формирования подобных дефектов у пациентов необходимо помнить при выборе способа введения любого препарата, в том числе и исследованного нами антибиотика.

Наряду с этим, при лимфотропном введении цефепима склеротических изменений в структуре лимфатических узлов не выявлено, а функциональная активность фагоцитов сохранена и признаки реализации иммунного ответа также ярко выражены. Это позволяет предположить сохранение транспортной и защитной функций лимфатических узлов при лимфотропном введении цефепима.

Стимулирующее влияние низких концентраций цефепима, создающихся в очаге при внутримышечных инъекциях, можно рассматривать как дополнительный положительный эффект при лечении заболеваний воспалительной природы, в частности, острых хирургических абдоминальных инфекций. А также говорить о том, что изученный антибиотик имеет не только этиотропный, но и патогенетический механизм действия.

Литература

1. Вторенко Д. В. Лимфотропное введение антибиотиков при воспалительных заболеваниях // *Материалы IV Съезда лимфологов России*. М., 2011. С. 43–45.
2. Гельфанд Е. Б., Бурневич С. З., Бражник Т. Б. Антибактериальная терапия абдоминальных хирургических инфекций // *Рус. мед. журн.* 2002. № 10 (8–9). С. 400–405.
3. Данилова Б. С. Брюшной диализ при разлитом гнойном перитоните. М.: Медицина, 1974.
4. Евдокимов В. В., Еремеев В. А., Феодосиади Л. А. и др. Лимфологический параперитонеальный способ иммунотерапии в экстренной хирургии живота // *Материалы IV Съезда лимфологов России*. М., 2011. С. 40–43.
5. Евдокимов В. В., Уртаев Б. М., Сипратов В. И. и др. Возможности эндолимфатической антибактериальной терапии в лечении перитонита // *Материалы IV Съезда лимфологов России*. М., 2011. С. 43–45.
6. Макушкин Р. З., Байчоров Э. Х., Хациев Б. Б. и др. Повторные хирургические вмешательства при распространенном гнойном перитоните // *Хирург. журн. им. Н. И. Пирогова*. 2009. № 11. С. 18–22.
7. Поташов Л. В., Бубнова Н. А., Орлов Р. С. и др. Хирургическая лимфология. СПб.: ЛЭТИ, 2002.
8. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. Изд-во НИИХ СГМА, 2007.
9. Томнюк Н. Д., Данилина Е. П., Черных А. Н. и др. Перитонит как одна из основных причин летальных исходов // *Современные наукоемкие технологии*. 2010. № 10. С. 81–84.
10. Яковлев С. В., Козлов Р. С., Гельфанд Е. Б. и др. Антимикробная терапия перитонита // *Инфекции в хирургии*. 2007. № 5 (4). С. 10–13.