
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВАНКОМИЦИНА, ЛЕВОФЛОКСАЦИНА И МЕТРОНИДАЗОЛА НА ПРОЦЕСС ФОРМИРОВАНИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

А.А. Сопуев¹, Э.Э. Кудаяров¹, М.К. Ормонов², А.К. Кадыров¹,
А.Б. Бауров¹, А.Ж. Джайнаков³

¹Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева
г. Бишкек, Кыргызская Республика

²Ошская межобластная объединенная клиническая больница
г. Ош, Кыргызская Республика

³Национальный хирургический центр Министерства Здравоохранения КР
г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Процесс формирования адгезии представляет собой полиэтиологическое явление со сложным патогенезом. Адгезивные и антиадгезивные свойства брюшины взаимосвязаны, и преобладание одного над другим, вероятно, оказывает фундаментальное влияние на выраженность спаек.

Основой патогенеза спаек после операций на органах брюшной полости считается прорастание волокон соединительной ткани и, впоследствии, сосудов и нервов, выпавших из перитонеального выпота фибрина, который «присоединяется» к серозному покрову органов.

Основой патогенеза спаечного процесса является организация тканей фибринового матрикса, образующегося после внутрибрюшинной экссудации свободного фибрина, активная фаза которого начинается уже через 12 часов после повреждения брюшины. В процессе исследования нами проведено рандомизированное контролируемое исследование с целью экспериментальной оценки влияния антибактериальных средств на процесс формирования спаечного процесса в брюшной полости. В параллельном рандомизированном исследовании представлены результаты влияния различных антибактериальных средств на формирование спаечного процесса брюшной полости.

Экспериментальное исследование проведено на 60 беспородных крысах. В трех экспериментальных группах были использованы антибиотики Ванкомицин, Левофлоксацин, Метронидазол.

Ключевые слова: спаечная болезнь брюшной полости, санация брюшной полости, спаечный процесс, Ванкомицин, Левофлоксацин, Метронидазол.

**КУРСАК КӨНДӨЙҮНДӨ ЖАБЫШМА ПРОЦЕССИНИН
КАЛЫПТАНУУСУНА ВАНКОМИЦИНДИН, ЛЕВОФЛОКСАЦИНДИН ЖАНА
МЕТРОНИДАЗОЛДУН ТААСИР ЭТҮҮСҮН БААЛОО**

**А.А. Сопуев¹, Э.Э. Кудаяров¹, М.К. Ормонов², А.К. Кадыров¹,
А.Б. Бауров¹, А.Ж. Джайнаков³**

¹И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз Мамлекеттик медициналык академиясы
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

²Ош облустар аралык бириккен клиникалык ооруканасы
Ош ш., Кыргыз Республикасы

³Кыргыз Республикасынын Саламаттык сактоо министрлигине караштуу
Улуттук хирургия борбору, Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Адгезиянын пайда болуу процесси - бул татаал патогенези бар полиэтиологиялык кубулуш. Ич көндөйүнүн чел кабыгынын адгезияга жана адгезияга каршы касиеттери бири-бирине байланыштуу жана биринин экинчисинин үстөмдүгү адгезиянын оорлугуна түп-тамырынан бери таасир этет.

Курсак органдарына жасалган операциялардан кийин адгезиялардын патогенезинин негизин тутумдаштыргыч ткандардын жипчелеринин жана андан кийин фибриндин перитонеалдык эффузиясынан түшүп калган тамырлардын жана нервдердин өнүп чыгышы деп эсептешет, бул болсо органдардын сероздуу каптамына кошулат.

Жабышуу процессинин патогенезинин негизи болуп фибриндин ичиндеги экссудациядан кийин пайда болгон фибрин матрицасынын ткандарын уюштуруу саналат, анын активдүү фазасы ич көндөйүнүн чел кабыгынын жаракат алгандан 12 сааттан кийин башталат.

Изилдөөнүн жүрүшүндө антибактериалдык каражаттардын ич көндөйүндө адгезиянын пайда болушуна тийгизген таасирин эксперименталдык түрдө баалоо үчүн рандомизацияланган көзөмөлгө алынган изилдөө жүргүздүк. Параллелдүү рандомизацияланган изилдөөдө ар кандай антибактериалдык каражаттардын ич көндөйүндө адгезиянын пайда болушуна таасиринин натыйжалары келтирилген. Эксперименталдык изилдөө 60 пародасыз келемиштерде өткөрүлдү. Ванкомицин, Левофлоксацин жана Метронидазол каражаттары үч эксперименталдык топто колдонулду.

Негизги сөздөр: Ванкомицин, Левофлоксацин жана Метронидазол, курсак көндөйүнүн жабышма оорусу, курсак көндөйүн санациялоо, жабышма процесси.

EXPERIMENTAL ESTIMATION OF THE INFLUENCE OF VANCOMYCIN, LEVOFLOXACIN AND METRONIDAZOLE ON THE FORMATION OF THE ADHESION PROCESS IN THE ABDOMINAL CAVITY

A.A. Sopuev¹, E.E. Kudaiarov¹, M.K. Ormonov², A.K. Kadyrov¹,
A.B. Baurov¹, A.J. Djainakov³

¹ Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyz Republic

²Osh Interregional United Clinical Hospital

of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Osh, Kyrgyz Republic

³National Surgical Center of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. The process of adhesion formation is a polyetiological phenomenon with a complex pathogenesis. Adhesion and antiadhesive properties of the peritoneum are interrelated, and the predominance of one over the other is likely to have a fundamental effect on the severity of adhesions.

The basis of the pathogenesis of adhesions after operations on the abdominal organs is considered to be the germination of connective tissue fibers and, subsequently, vessels and nerves that have fallen out of the peritoneal effusion of fibrin, which "joins" the serous cover of the organs.

The basis of the pathogenesis of the adhesive process is the organization of the tissues of the fibrin matrix formed after intraperitoneal exudation of free fibrin, the active phase of which begins as early as 12 hours after injury of the peritoneum.

In the course of the study, we conducted a randomized controlled study to experimentally evaluate the effect of antibacterial agents on the formation of adhesions in the abdominal cavity. In parallel randomized study presents the results of the impact of antibiotics on the adhesion formation of the abdominal cavity. An experimental surgery was conducted on 60 outbred rats. In three experimental groups were used: Vancomycin, Levofloxacin and Metronidazole.

Keywords: Vancomycin, Levofloxacin, Metronidazole, adhesive disease of the abdominal cavity, sanitation of the abdominal cavity, adhesion process.

Введение. Процесс формирования адгезии представляет собой полиэтиологическое явление со сложным патогенезом. Адгезивные и антиадгезивные свойства брюшины взаимосвязаны, и преобладание одного над другим, вероятно, оказывает фундаментальное влияние на выраженность спаек [1].

Основой патогенеза спаек после

операций на органах брюшной полости считается прорастание волокон соединительной ткани и, впоследствии, сосудов и нервов, выпавших из перитонеального выпота фибрина [2], который «присоединяется» к серозному покрову органов.

Большинство хирургов считают промывание брюшной полости при перитоните обязательным элементом ее

санации. Санация брюшной полости начинается с удаления гнойного экссудата из области расположения очага, инфицирующего брюшную полость, устранения его и последовательной санации других областей, их осмотра с обязательной ревизией [3]. Для промывания брюшной полости применяют различные антибактериальные растворы. Растворы могут быть причиной спайкообразования [4;5]. В послеоперационном периоде стоит вопрос, какой фактор являлся причиной спаечного процесса (СП) [6].

Целью нашего исследования явилась экспериментальная оценка влияния различных антибиотиков на формирование СП брюшной полости, без других факторов спайкообразования таких как механическое воздействие или перитонит.

Материалы и методы исследования

В условиях эксперимента нами было проведено рандомизированное параллельно контролируемое исследование по оценке влияния Ванкомицина, Левофлоксацина и Метронидазола на формирование СП брюшной полости.

В экспериментальных группах использовались беспородные крысы, обоего пола, массой $180 \pm 15,8$ г и возрастом 70 ± 14 дней.

Работа проводилась на 3 группах беспородных крыс, в каждую из трех экспериментальных групп было включено по 20 животных.

В стерильных условиях под местной анестезией Sol. Novocaini 0,25% - 1,0 животным производился лапаролифт, в брюшную полость вводились препараты

Ванкомицина, Левофлоксацина и Метронидазола, в количестве 1,8 мл [3].

При аутопсии в экспериментальной группе, где использовался антибиотик Ванкомицин гидрохлорид внутрибрюшные спайки выявлены у 12-ти животных, это составляет 60% случаев. В экспериментальной группе, где исследовали антибиотик Левофлоксацин гемигидрат спаечный в процесс брюшной полости был обнаружен у одного экспериментального животного. Это соответствует 5%. В группе экспериментов, где использовался препарат Метронидозол, СП наблюдался у 12-ти животных, что составило 60% случаев.

Распространенность СП в брюшной полости

Распространенность СП в брюшной полости оценивался по бальной системе, где если зона спайкообразования занимает один этаж брюшной полости присуждается 1 балл, в пределах двух этажей 3 балла, и если СП в виде конгломерата органов присуждается 5 баллов (Табл. 1).

По визуальной оценке распространенности спаечного процесса у экспериментальных животных. У восьми животных в группе Ванкомицина гидрохлорида зона спайкообразования находилась в пределах 1-го этажа, у четырех животных зона спайкообразования занимала два этажа брюшной полости. В итоге общая сумма баллов на группе составила 20 баллов. При бальной оценке этого критерия среднее количество баллов в этой группе животных составило 1,0 балла.

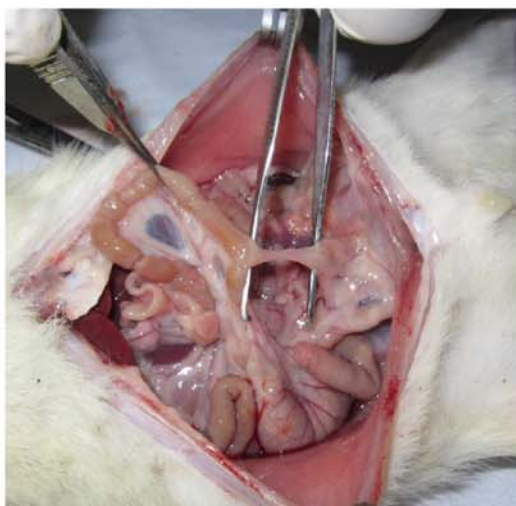


Рис. 1. Тяжистая спайка между толстой кишкой и большим сальником.

В экспериментальной группе, где исследовали антибиотик Левофлоксацин гемигидрат спаечный процесс локализовался в пределах одного этажа. количество баллов в этой группе животных в сумме составило 1 балл, средний балл на группу составил 0,05 балла.

В группе Метронидозола сращения у всех 12-ти животных определялись в пределах одного этажа. Расчет балльной оценки распространенности СП в среднем на группу составил 0,6 балла.

Изменения со стороны диаметра кишечной трубки

В соответствии с разработанной нами балльно-рейтинговой системе, где каждому животному, у которого имеется

спаечный процесс брюшной полости без сужения просвета кишечной трубки присуждается 1 балл, при СП с сужением просвета кишки присуждается 3 балла и при СП в виде обтурации или странгуляции кишечной трубки - 5 баллов (Табл. 1).

При визуальной оценке в группе препарата Ванкомицина гидрохлорида изменений со стороны кишечной трубки, т.е. сужение просвета кишечника в виде обтурации кишечной трубки наблюдалось у 5-ти крыс, у остальных сужение просвета не было. Исходя из балльной системы общее количество баллов в сумме составило 32 балла на группу. Среднее количество было равно 1,6 балла.

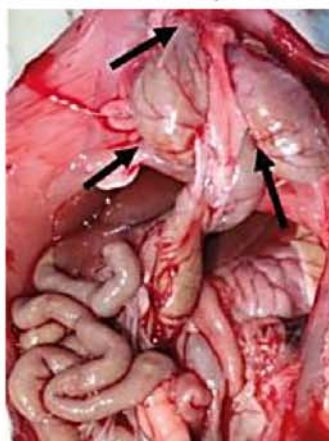


Рис. 2. Стрелками указаны спайки, суживающие просвет желудка.

В группе Левофлоксацина гемигидрата при визуальной оценке, изменений со стороны диаметра кишечной трубки у экспериментального животного не было обнаружено. При расчете по этому критерию количество баллов на группу составил 1 балл. В среднем 0,05 балла на группу.

Сужение просвета кишечника при визуальной оценке в группе препарата Метронидазол не было обнаружено. В соответствии с бальной системой общее количество баллов на группу составило 12 баллов. В среднем 0,6 балла.

Количество спаек

Критерий учитывает количество спаек, где каждому животному присуждаются баллы от 1-го до 5-ти в зависимости от количества спаек, т.е. животным имеющим спайки в количестве до 5 спаек присуждается 1

балл, от 5 до 10 спаек три балла и от 10 и более 5 баллов (Табл. 1).

Группа препарата Ванкомицина гидрохлорида, в этой группе у всех двенадцати животных количество спаек не превышало 5-ти, что соответствует в сумме 12-ти баллам. Расчет среднего количества спаек по бальной системе составил 0,6 балла.

В экспериментальной группе Левофлоксацина гемигидрата СП обнаружен у 1-го животного, количество спаек не превышало 5ти, что соответствует 1 баллу. Расчет среднего количества спаек составил 0,05 балла на группу.

В группе Метронидазола у всех двенадцати животных количество спаек не превышало 5-ти, что соответствует в сумме 12-ти баллам. Расчет среднего балла на группу составил 0,6 балл.

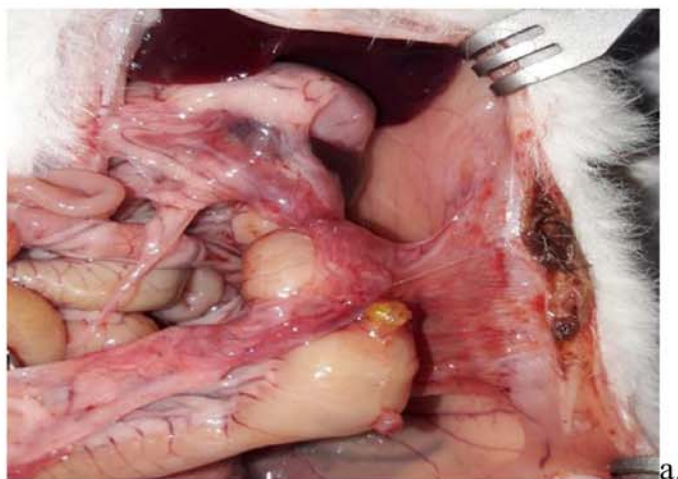


Рис. 3. Спаечный процесс брюшной полости. Пленчатые и плоскостные спайки.

Морфологический вид спаек.

Разработанная нами бально-рейтинговая система оценки СП учитывает морфологический вид спаек, если в брюшной полости имеются шнуровидные спайки присуждается 1 балл, мембранозные спайки 3 балла, если

плоскостные, то 5 баллов (Табл. 1).

По морфологическому виду сформировавшиеся спайки в группе Канамицина сульфат были шнуровидными, что в соответствии с бальной системой составило 8 баллов. В среднем это соответствовало 0,4 баллам

на группу.

По морфологическому виду в группе препарата Ванкомицина гидрохлорида сформировавшиеся спайки у восьми животных были шнуровидные (тяжистые), у четырех животных

плоскостные и тяжистые, что соответствовало в сумме по бальной системе 28-ми баллам на группу. Среднее количество баллов на группу составило 1,4 балла.

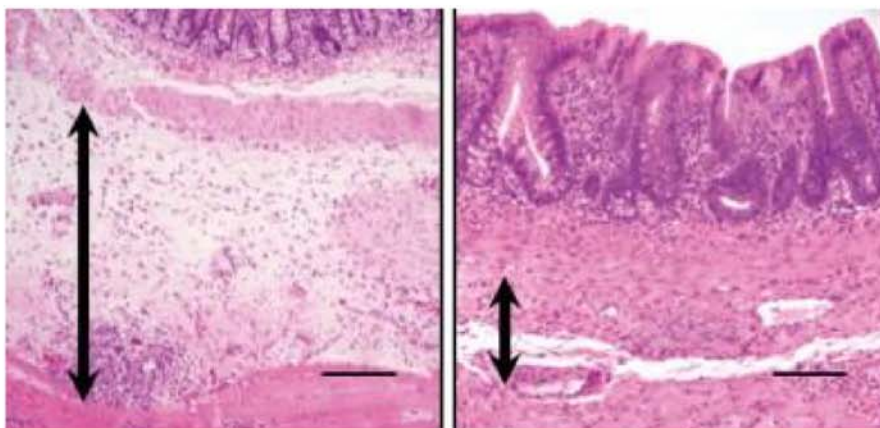


Рис. 4. Черные стрелки указывают на ткань с адгезией.

Морфологически все сращения в группе Левофлоксацина гемигидрата были шнуровидные (тяжистые). В соответствии с бальной системой общее

количество баллов на группу составило 1 балл. Среднее количество баллов по этому критерию составило 0,05 балла.

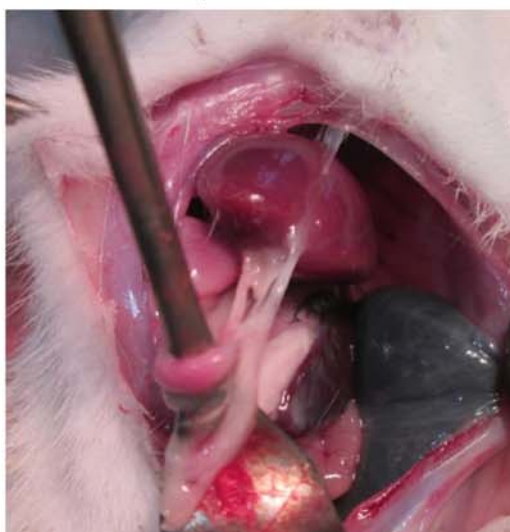


Рис. 5. Тяжистые и пленчатые спайки между печенью и тонкой кишкой.

По морфологии сращения в группе препарата Метронидазол у 4-х животных плоскостные и в виде тяжей, у других 8-ми только в виде шнуровидных тяжей. В

соответствии с бальной системой общее количество баллов на группу составило 32 балла. Среднее количество баллов по этому критерию составило 1,6 балла.

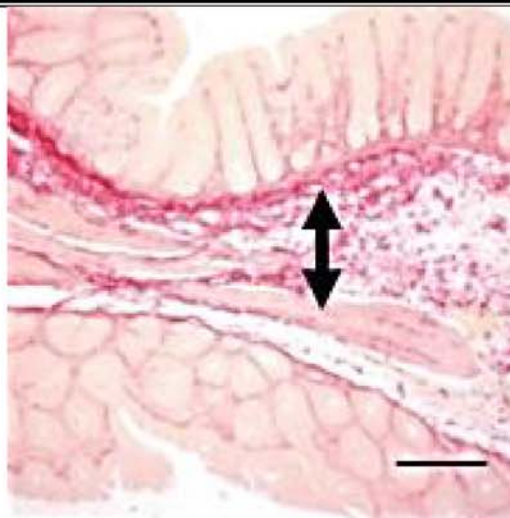


Рис. 6. Черные стрелки указывают на ткань с адгезией.

Таблица 1 - Оценка СПБП в экспериментальных группах животных ($M \pm m$)

№	Критерии оценки	I группа	II группа	III группа
1	Распространенность СП в брюшной полости	1,0	0,05	0,6
2	Изменения со стороны кишечной трубки	1,6	0,05	0,6
3	Количество спаек	0,6	0,05	0,6
4	Морфологический вид спаек	1,4	0,05	1,6
Σ	$M \pm m$	$4,6 \pm 0,23$	$0,2 \pm 0,01$	$3,4 \pm 0,17$

Оценка СПБП в экспериментальных группах животных по оригинальному способу морфо-математической оценки спаечного процесса брюшной полости (Рацпредложение №07/2020 от 15/09/20, КГМА), данный способ применен для повышения объективизации оценки СПБП, расчеты велись по следующей формуле:

$$V_{\text{спаяк}} = \Sigma L \pi d^2 / 4$$

где L - длина спайки,

V - объем,

d - диаметр поперечного сечения спайки=5мм, данное значение применялась ко всем спайкам.

$$\pi = 3,14.$$

Если значение суммы объема спаек меньше 0,585, то это оценивается как низкая активность протекания спайкообразования; если значение суммы объема спаек больше 0,585, то это оценивается как высокая активность протекания спайкообразования.

При расчете степени активности протекания спайкообразования у экспериментальных животных по способу морфо-математической оценки спаечного процесса брюшной полости, используя вышеприведенную формулу получили следующие результаты (Табл. 2).

Таблица 2 - Уровень активности процесса спайкообразования в брюшной полости по способу морфо-математической оценки спаечного процесса брюшной полости

№ опытного животного	Количество спаек			Уровень спаечного процесса (см ³)		
	I группа	II группа	III группа	I группа	II группа	III группа
1	5	0	3	9,800	0	0,476
2	0	0	0	0	0	0
3	2	0	1	0,086	0	0,024
4	2	0	0	0,114	0	0
5	0	0	2	0	0	0,198
6	0	0	0	0	0	0
7	3	0	1	2,460	0	0,058
8	0	0	2	0	0	0,114
9	1	0	0	0,199	0	0
10	2	0	2	0,669	0	0,322
11	2	0	3	0,561	0	0,318
12	0	0	0	0	0	0
13	1	1	1	0,024	0,050	0,035
14	0	0	2	0	0	0,325
15	2	0	0	0,156	0	0
16	1	0	0	0,058	0	0
17	1	0	1	0,114	0	0,050
18	0	0	0	0	0	0
19	3	0	1	2,416	0	0,024
20	0	0	3	0	0	0,702
M±m				0,832±0,041	0,002±0,002	0,132±0,006

Результаты и обсуждение

Антибиотик группы Трициклических гликопептидов Ванкомицин гидрохлорид, при воздействии на брюшную полость в 60% случаев вызывает спаечный процесс брюшной полости. Активность протекания спайкообразования составляет $0,832 \pm 0,041$ см³.

Антибиотик группы Фторхинолонов Левофлоксацин гемигидрат, при воздействии на брюшную полость в 5% случаев вызывает спаечный процесс брюшной полости. Визуально СП имеет вид шнуровидных спаек. Активность протекания спайкообразования

составляет $0,002 \pm 0,002$ см³.

Антибиотик группы Метронидазол, при воздействии на брюшную полость в 60% случаев вызывает спаечный процесс брюшной полости. Визуально СП имеет вид плоскостных и шнуровидных спаек. Активность протекания спайкообразования составляет $0,132 \pm 0,006$ см³.

Заключение

Результат исследования показывает, что применение антибиотиков Ванкомицина, Левофлоксацина и Метронидазола приводит к разной степени формирования спаечного процесса. Однако степень проявления

СП статистически достоверно отличалась по всем выделенным критериям объективизации оценки спаечного процесса. Так, математический анализ распространенности СП в брюшной полости, изменений со стороны кишечной трубки, количеству спаек и их

морфологическому виду статистически достоверно показал, что наиболее выраженным адгезивным влиянием на брюшину и тем самым формированием СП являются препараты Ванкомицин и Метронидазол, у Левофлоксацина спаечный процесс менее выражен.

Литература

1. Китаев А.В., Айрапетян А.Т., Турлай Д.М. Спаечная болезнь брюшины в эксперименте. Профилактика и лечение / Китаев А.В., Айрапетян А.Т., Турлай Д.М. // Колопроктология. 2016. № S1 (55). С. 118а.
2. Сопуев А.А., Ормонов М.К., Кудаяров Э.Э., Мамбетов А.К., Ибраев Д.Ш., Джайнаков А.Ж. Некоторые современные представления о послеоперационном спаечном процессе в брюшной полости // Научное обозрение. Медицинские науки. 2020. №3. С. 21-28.
3. Сопуев А.А., Маматов Н.Н., Ормонов М.К., Эрнисова М.Э., Кудаяров Э.Э., Бауров А.Б. Этиология и патогенез спаечного процесса брюшной полости (Обзор литературы) // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. 2020. №3. С. 37-45.
4. Сотникова Е.С., Бритиков В.Н., Андреев А.А. Модель спаечной болезни брюшной полости / Сотникова Е.С., Бритиков В.Н., Андреев А.А. // Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6. № 2. С. 9-10.
5. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity [text] / Tabibian N, Swehli E, Boyd A, Umbreen A, Tabibian JH. // Ann Med Surg (Lond). 2017 Jan 31;15:9-13. doi: 10.1016/j.amsu.2017.01.021. eCollection 2017 Mar.
6. Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E, Hasegawa H, Kitagawa Y, Athanasiou T, Darzi A. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity [text] / Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E, Hasegawa H, Kitagawa Y, Athanasiou T, Darzi A. // Surg Today. 2014 Mar;44(3):405-20. doi: 10.1007/s00595-013-0591-8. Epub 2013 May 9.