

Ларичев А.Б., Бабаджанян А.Р., Фомин А.Н., Крючков В.Б., Ефремов К.Н., Смирнова А.В.

КЛИНИКО-ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль

♦ Цель исследования – оценить особенности фармакокинетики и эффективность цефоперазона в качестве средства периоперационной антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении вентральной грыжи.

Материал и методы. Проанализированы результаты грыжесечения и сетчатого эндопротезирования у 459 больных, которым для профилактики раневой инфекции за 20 мин до операции внутривенно болюсно вводили 1 г цефоперазона. Его фармакокинетику изучали по разработанной методике капиллярного электрофореза с помощью аппарата КАПЕЛЬ-105М («Люмекс», Санкт-Петербург). Исследовали кровь, мочу и ткани раны (кожа, подкожная клетчатка, апоневроз, мышца, брюшина), взятые через 20, 40 и 60 мин после введения цефоперазона.

Результаты. На первом этапе исследования содержание цефоперазона в подкожно-жировой клетчатке максимально приближено к его концентрации в крови, в брюшине оно в 2–3 раза выше. На 60-й минуте наблюдается высокий уровень цефоперазона во всех тканях, кроме подкожной клетчатки, однако там он наиболее устойчив. При этом раневые осложнения отмечены у 9 (1,95%) больных, в том числе у 2 (0,44%) больных в виде серомы.

Обсуждение. При внутривенном введении цефоперазон распределяется в тканях так, что в коже, мышце и брюшине к 60-й минуте исследования наблюдается значимое снижение его уровня ($p < 0,05$), минимальная концентрация сохраняется в клетчатке, являющейся «инкубатором» микрофлоры. Выявленный характер фармакокинетики цефоперазона объясняет вероятность инфекционного воспаления в этом слабом звене раны.

Заключение. Метод капиллярного электрофореза позволяет объективно контролировать фармакокинетику цефоперазона с определением его концентрации в биологических объектах. Болюсное внутривенное введение цефоперазона за 20 мин до операции ассоциируется с максимальной его концентрацией в коже, апоневрозе и брюшине при минимальном, но стойком уровне в подкожно-жировой клетчатке. Установленная фармакокинетика цефоперазона гарантирует превентивную ценность периоперационной антибиотикопрофилактики при оперативном лечении вентральной грыжи с сетчатым эндопротезированием.

Ключевые слова: абдоминальная хирургия; вентральная грыжа; сетчатое эндопротезирование; раневая инфекция; периоперационная антибиотикопрофилактика; цефоперазон, капиллярный электрофорез; концентрация антибиотика в биологических объектах

Для цитирования: Ларичев А.Б., Бабаджанян А.Р., Фомин А.Н., Крючков В.Б., Ефремов К.Н., Смирнова А.В. Клинико-фармакокинетические параллели периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии. *Российский медицинский журнал*. 2018; 24(2): 73-77. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-73-77>

Для корреспонденции: Ларичев Андрей Борисович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 150000, г. Ярославль, E-mail: larich-ab@mail.ru

Larichev A.B., Babadzhanyan A.R., Fomin A.N., Kryuchkov V.B., Efremov K.N., Smirnova A.V.

THE CLINICAL PHARMACOKINETIC PARALLELS OF PERI-OPERATIONAL ANTIBIOTICS PREVENTION IN ABDOMINAL SURGERY

The Yaroslavl state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, 150000, Yaroslavl, Russian Federation

♦ The purpose of study is to evaluate features of pharmacokinetics and efficiency of cefoperazone as a mean of peri-operational antibiotic prevention under surgical treatment of ventral hernia.

Material and methods. The results of herniotomy and meshed endoprosthesis replacement were analyzed in 459 patients who, 20 minutes before the operation, received intravenous bolus injection of 1 g of cefoperazone with purpose of preventing wound infection. The pharmacokinetics of medication was analyzed according developed technique of capillary electrophoresis using device KAPEL-105M («Lumex», St. Petersburg). The analysis was applied to blood, urine and tissues of wound (skin, subcutaneous cellular tissue, aponeurosis, muscle, peritoneum) taken after 20, 40 and 60 minutes after injection of cefoperazone. The results. The first stage of study established that content of cefoperazone in subcutaneous fat is as much as possible approximated to its concentration in blood and it is 2–3 times higher in peritoneum. At the 60th minute a higher level of cefoperazone is observed in all tissues except subcutaneous cellular tissue though it is most stable there. At that, wound complications are established in 9 (1.95%) patients, including 2 (0.44%) patients with the form of seroma.

Discussion. In case of intravenous injection cefoperazone is distributed in tissues in the way that up to 60th minute of study, a significant decreasing of medication level ($p < 0.05$) is observed in skin, muscle and peritoneum. The minimal concentration remains in cellular tissue which is «incubator» of microflora. The established character of pharmacokinetics of cefoperazone explains possibility of infectious inflammation in this weak part of wound.

Conclusion. The technique of capillary electrophoresis permits to control objectively pharmacokinetics of cefoperazone detecting its concentration in biological objects. The bolus injection of cefoperazone 20 minutes before operation is associated with its highest concentration in skin, aponeurosis and peritoneum and minimal but stable level of concentration in subcutaneous fat. The established pharmacokinetics of cefoperazone guarantees a preventive importance of peri-operational antibiotics prevention under operative treatment of ventral hernia with meshed endoprosthesis.

Keywords: abdominal surgery; ventral hernia; meshed endoprosthesis; wound infection; peri-operational antibiotics prevention; cefoperazone; capillary electrophoresis; concentration of antibiotic in biological objects.

For citation: Larichev A.B., Babadzhanyan A.R., Fomin A.N., Kryuchkov V.B., Efremov K.N., Smirnova A.V. The clinical pharmacokinetic parallels of peri-operational antibiotics prevention in abdominal surgery. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2018; 24(2): 73-77. (In Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-2-73-77>

For correspondence: Andrey B. Larichev, doctor of medical sciences, professor, the head of the chair of general surgery «The Yaroslavl state medical university», 150000, Yaroslavl, E-larich-ab@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13.03.17
Accepted 26.12.17

Введение

Профилактика раневой инфекции занимает одно из ведущих мест среди актуальных проблем абдоминальной хирургии [1, 2]. В обширном спектре выполняемых вмешательств многие годы лидирующие позиции принадлежат операциям по поводу грыжи передней брюшной стенки [3–9]. Используемый при этом аллопластический материал повышает риск инфекционных осложнений со стороны раны, что служит основанием для принятия превентивных мер, включая активное дренирование раны, применение монооксида азота и другие методы [10–20]. До настоящего времени актуальной является антибиотикопрофилактика, эффективность которой зависит от фармакокинетики используемых средств [21–23]. В этом отношении единственным регламентирующим документом является инструкция по применению препарата, в соответствии с которой режимы его использования ориентированы на период полувыведения антибиотика и время достижения максимальной его концентрации в крови [24, 25]. С практических позиций более важным является информация о его содержании в тканях раны [21, 26, 27].

Цель исследования – оценить особенности фармакокинетики и эффективности цефоперазона в качестве средства антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении грыжи передней брюшной стенки.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения и обследования 459 больных, оперированных по поводу грыжи живота с имплантацией сетчатого эндопротеза в условиях ГБУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко» в период с 2011 по 2015 г. Среди пациентов преобладали мужчины (68,8%), а также лица зрелого, пожилого и старческого возраста (81,7%). Чаще оперировали по поводу паховой (271 больной – 59%), пупочной (80 пациентов – 17,4%) и послеоперационной вентральной грыжи (62 пациента – 13,5%). Средний срок грыженосительства составил $3,1 \pm 0,5$ года. По величине грыжевых ворот при среднем их размере $5,16 \pm 2,98$ см преобладали наблюдения W_1 – 255 (55,6%) больных и W_2 – 178 (38,8%) больных.

При паховой грыже выполняли грыжесечение с сетчатым эндопротезированием и пластикой апоневротическими тканями по типу Postempski. При вентральных грыжах использовали методику установки эндопротеза sublay безнатяжным способом или с дополнительной пластикой апоневрозом, если это было возможно. Операции по поводу паховой и бедренной грыжи проводили при спинномозговой анестезии (59,7%) или внутривенном обезболивании (17,4%), эндотрахеальный наркоз использовали, как правило, при послеоперационной вентральной грыже (22,9%).

Помимо традиционного комплекса превентивных мер (соблюдение правил асептики, щадящее отношение к тканям во время хирургического пособия) всем больным за 20 мин до начала операции внутривенно болюсно вводили 1 г антибиотика цефалоспоринового ряда III поколения (цефотаксим, цефоперазон).

Для выявления особенностей фармакокинетики цефоперазона нами разработана методика количественного его определения в биологических жидкостях и тканях путем капиллярного электрофореза с помощью аппарата КАПЕЛЬ-105М («Люмэкс», Санкт-Петербург). На модельной смеси проведено сравнительное изучение влияния природы экстрагента на степень экстрагирования антибиотика (ацетонитрил, водный раствор натрия гидроксида, pH 9,0, буферный раствор Бриттона – Робинсона, pH 9,0). Методика прошла валидацию на трёх уровнях концентрации: 20,0, 10,0 и 0,1 мкг в 0,1 г при пяти повторностях. Для определения цефоперазона в биологических объектах было достаточно 0,1 г ткани. Идентификацию антибиотика на электрофореграмме осуществляли по времени миграции анализа в минуту (t_m) [28]. Фармакокинетическому исследованию подвергали кровь, мочу и ткани раны (кожа, подкожная клетчатка, апоневроз, мышца, брюшина), взятые через 20, 40 и 60 мин после введения цефоперазона (т. е. в начале операции, спустя 20 и 40 мин после этого).

Результаты

По нашим данным, через 20 мин после введения цефоперазона его содержание в крови составило $3,09 \pm 0,59$ мкг/0,1 мл. Высокой – в 56 раз больше, чем в крови, оказалась концентрация антибиотика в моче. Распределение же изучаемого препарата в тканях зоны оперативного вмешательства было равномерным вне зависимости от их морфологической структуры. Максимально приближённым к концентрации цефоперазона в крови стало его содержание в подкожной жировой клетчатке – $2,95 \pm 0,65$ мкг/0,1 г. Несколько выше определялся уровень данного антибиотика в мышце, коже и апоневрозе, причём он не имел статистически значимых отличий от аналогичного гемического показателя ($p > 0,05$). Таким единообразием не отличалась концентрация цефоперазона в брюшине. В данном случае пенетрационная способность этого антибиотика оказалась в 2–3 раза выше – $9,96 \pm 1,48$ мкг/0,1 г ($p < 0,05$) по сравнению с другим рода тканями, взятыми для исследования в начале оперативного вмешательства (см. таблицу).

На протяжении 20 мин от начала операции (к 40-й минуте от момента введения антибиотика) динамика содержания цефоперазона в биологических объектах имела разнонаправленный характер. Так, в крови его уровень несколько снижался до $2,63 \pm 0,34$ мкг/0,1 мл. Аналогичную направленность изменений имела и концентрация изучаемого антибиотика в подкожной клетчатке, которая, впрочем, не была статистически достоверной ($p > 0,05$). В других тканях оцениваемый количественный показатель, наоборот, возрастал, причём в апоневрозе его динамика лишь в тенденциях ($p > 0,05$), тогда как содержание цефоперазона в коже значимо повышалась до $6,02 \pm 0,41$ мкг/0,1 г ($p < 0,05$). Ещё больше увеличилась концентрация антибиотика в мышце – в 3 раза и в брюшине – в 2 раза (см. таблицу).

Третий этап исследования знаменовался дальнейшим сокращением содержания цефоперазона в крови, хотя

Динамика концентрации цефоперазона в биологических объектах (в мкг/0,1 г; $x \pm \Delta x$)

Исследуемый объект	Этап исследования		
	20 мин	40 мин	60 мин
Кровь ($n = 10$)	$3,09 \pm 0,59$	$2,63 \pm 0,34$	$2,34 \pm 0,56$
Моча ($n = 6$)	$169,8 \pm 42,53$	-	$319,4 \pm 50,16^*$
Кожа ($n = 7$)	$4,15 \pm 0,53$	$6,02 \pm 0,41^*$	$15,31 \pm 0,75^*$
Подкожная жировая клетчатка ($n = 10$)	$2,95 \pm 0,65$	$2,58 \pm 0,39$	$2,52 \pm 0,65$
Апоневроз ($n = 7$)	$5,15 \pm 1,29$	$6,36 \pm 1,16$	$28,68 \pm 4,23^*$
Мышца ($n = 6$)	$3,84 \pm 0,59$	$11,83 \pm 1,11^*$	$3,47 \pm 1,25^*$
Брюшина ($n = 5$)	$9,96 \pm 1,48$	$19,08 \pm 0,77^*$	$16,74 \pm 2,46$

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с предыдущим этапом исследования, в остальных случаях $p > 0,05$.

эти изменения не имели статистической значимости ($p > 0,05$). В плане сходства с указанными фармакокинетическими нюансами аналогичной оказалась динамика концентрации антибиотика в подкожной клетчатке. Именно в этой ткани отмечалась наибольшая устойчивость количественного показателя ($p > 0,05$). Вместе с тем выявляемый его уровень был минимален по сравнению с таковым в других тканях, взятых из зоны оперативного вмешательства. Более существенным – трёхкратным – было уменьшение концентрации цефоперазона в мышце – до $3,47 \pm 1,25$ мкг/0,1 г ($p < 0,05$). При этом она практически достигала уровня начального (на момент инициации оперативного вмешательства) этапа исследования. В брюшине также происходило сокращение содержания антибиотика, однако этот процесс имел недостоверные черты, и количественные характеристики изучаемого средства оставались на высоком уровне – $16,74 \pm 2,46$ мкг/0,1 г ($p > 0,05$). На фоне перечисленных особенностей фармакокинетики цефоперазона к 60-й минуте после его введения концентрация антибиотика в моче достигала максимального уровня и составляла $319,4 \pm 50,16$ мкг/0,1 мл ($p < 0,05$; см. таблицу).

Развивая идею о клинико-фармакокинетических параллелях, следует отметить, что при подобном варианте периоперационной антибиотикопрофилактики практически во всех наблюдениях в ближайшем послеоперационном периоде общее состояние больного зависело от характера хирургического пособия и в силу непродолжительности его выполнения оставалось удовлетворительным. У большинства пациентов (97%) в 1–3-и сутки после операции в качестве основной жалобы фигурировала умеренно выраженная боль в области раны. Она была постоянной, носила ноющий характер и купировалась двукратным введением ненаркотических анальгетиков (Sol. Analgini 50% – 2,0; Sol. Revalgini – 5,0). По большей части (88%) температура тела повышалась до субфебрильных цифр ($37,1$ – $37,3^\circ\text{C}$). У остальных больных она была несколько выше – $37,5$ – $37,8^\circ\text{C}$ и сопровождалась ознобом.

При оценке локального статуса в эти сроки после операции отмечено, что в 92% наблюдений имела место незначительная гиперемия кожи и отёк тканей вульнарной зоны. Боль в ране пациенты расценивали как само собой разумеющийся факт, и её усиление при пальпации, движении и ходьбе компенсировалось принятием вынужденного положения. Подобную клиническую

симптоматику можно трактовать как адекватное отражение закономерно развивающегося воспалительного процесса в ответ на операционную травму.

Уже на 3–5-е сутки боль в ране существенно уменьшалась. Претерпевали позитивные изменения и другие составляющие синдрома локальной реакции на воспаление. Среди них купировалась гиперемия покрова вульнарной зоны, несколько дольше (до 7–10-го дня после операции) пациенты испытывали чувство боли в области хирургического пособия при физической нагрузке. Здесь же необходимо отметить, что в большинстве наблюдений в глубине тканей передней брюшной стенки пальпировался плотный слегка болезненный инфильтрат, занимавший практически всю площадь раны. Особая яркость этих симптомов наличествовала после операции по поводу паховой грыжи в условиях, когда толщина подкожной жировой клетчатки была минимальной.

Благополучной выглядела и динамика системных проявлений воспалительной реакции. Подобно изложенной «физиологической динамике» ключевых клинических критериев отмечались изменения в гемограмме. Если в ближайшие сутки после операции среднее количество лейкоцитов удерживалось на верхней границе нормы – $[8,63 \pm 0,39] \cdot 10^9$ в 1 л, то всего через 3–4 дня имела место устойчивая тенденция к их снижению до $[7,57 \pm 0,24] \cdot 10^9$ /л при нейтрофильном сдвиге влево до $6,11 \pm 0,8\%$ палочкоядерных клеточных форм. Соответственно этому уменьшался и расчётный показатель – лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу – до $1,48 \pm 0,25$ с одновременным повышением СОЭ до $14,2 \pm 1,0$ мм/ч. В целом уместно заметить, что к исходу пребывания пациентов в стационаре (на 6–7-е сутки после операции, соотносившиеся с регенеративной фазой раневого процесса) оцениваемые гемические параметры достигали исходного значения, что свидетельствовало о коррекции тех девиаций, которые появлялись в гемограмме ранее.

При подобном развитии событий отмечена удовлетворительная клиническая результативность заживления раны. Раневые осложнения наблюдались у 9 (1,95%) больных, по большей части это были проблемы неинфекционного характера. В частности, имели место формирование гематомы (3 случая – 0,65%), для ликвидации которой проводили инструментальную ревизию раны с эвакуацией скопившейся крови, и кровотечение (1 случай – 0,22%), потребовавшее срочного вмешательства с перевязкой сосуда. При лечении паховой грыжи у 3 (0,65%) пациентов развилась водянка оболочек яичка, с которой удалось справиться 1–3 пункциями. Наконец, ещё в 2 (0,44%) наблюдениях диагностирована так называемая серома, которую купировали посредством инструментальной ревизии раны.

Обсуждение

На фоне использования классических средств профилактики раневых инфекционно-воспалительных осложнений с практической точки зрения наиболее важным является тот факт, что во время операции вульнарная зона теряет свою защищённость, и по окончании вмешательства к моменту зашивания раны бактериальная контаминация тканей возрастает в 7 раз. В клиническом выражении это соотносится с образованием инфильтрата, серомы или нагноения, не имеющих катастрофических последствий, однако в каждом отдельном случае в связи

с развитием подобных осложнений приходится интенсифицировать наблюдение за раной и вмешиваться в естественное течение раневого процесса [10, 12, 29, 30].

Прибегая к антибиотикопрофилактике, хирург всегда надеется на создание действенного щита в отношении имеющейся бактериальной агрессии к тканям раны. Эти чувства небезосновательны: при внутривенном введении препарата быстро достигается максимальная концентрация антибиотика (в нашем случае цефоперазона) в крови. Динамика его содержания в мягких тканях передней брюшной стенки характеризуется аналогичными изменениями. С учётом традиционного представления о том, что именно при этом пути поступления препарата в кровеносное русло обеспечивается 100% его биодоступность, можно надеяться на высокий антибактериальный эффект используемых средств. Однако при болюсном введении антибиотика наблюдается и другое: по достижении максимума его концентрация довольно быстро уменьшается, и характер этих изменений соответствует кинетике так называемого первого порядка [24].

По нашим данным, в случае проведения периоперационной антибиотикопрофилактики наименьшая концентрация цефоперазона определяется в подкожно-жировой клетчатке. В отличие от другого вида ткани (кожа, мышца, брюшина), где перед снижением содержания антибиотика определяется статистически достоверное ($p < 0,05$) его повышение на 40-й минуте, в поверхностном клетчаточном пространстве передней брюшной стенки этого не происходит. Известно, что подкожно-жировой слой является собственно «инкубатором» для развития микробной флоры в ране [2, 21], и выявленным характером фармакокинетики цефоперазона можно объяснять вероятность развития инфекционно-воспалительного процесса в этом наиболее слабом звене раны. Однако в нашем случае этого практически не происходит, что, по-видимому, может быть связано с тем, что даже такой минимум концентрации антибиотика достаточен для обеспечения действенной протекции раны.

Среди перечисленных проблем без внимания оказалось наличие инфильтрата вольнарной зоны, который имелся более чем у половины больных, особенно у тех, кого оперировали по поводу паховой грыжи. Это обстоятельство требует комментария и побуждает философски взглянуть на подобную ситуацию. Дело в том, что его возникновение после любого другого хирургического вмешательства означает явное неблагоприятное в развитии раневого процесса. Дуализм дальнейшей метаморфозы инфильтрата – регресс в виде рассасывания или нагноение – побуждает хирурга к использованию активных мероприятий с тем, чтобы направить этот процесс в наиболее благоприятное русло. Поэтому следует считать справедливым мнение о том, что инфильтрат надо рассматривать в качестве осложнения, которое вызывает понятную обеспокоенность лечащего врача [2, 12].

Относительно операции по поводу вентральной грыжи, когда используют сетчатый материал, указанные суждения подлежат коррекции. Клинический опыт свидетельствует о том, что в подобной ситуации появление инфильтрата в области раны (как правило, после операции по поводу паховой грыжи) и тем более на фоне периоперационной антибиотикопрофилактики есть выражение локального воспаления, которое носит асептический характер. Его формирование, вероятнее всего, обусловлено реакцией организма на сам эндопротез как на инородное тело. Как показывает наш опыт, в даль-

нейшем в течение 1–1,5 мес происходит постепенная ликвидация инфильтративных изменений в тканях раны без каких-либо дополнительных воздействий. В связи с этим появление инфильтрата вольнарной зоны вполне логично исключить из перечня раневых осложнений после грыжесечения с использованием сетчатого эндопротезирования.

Выводы

1. Метод капиллярного электрофореза позволяет контролировать фармакокинетику цефоперазона с определением его концентрации в таких биологических объектах, как кровь, моча, кожа, подкожная клетчатка, апоневроз, мышца и брюшина.

2. Болюсное внутривенное введение цефоперазона за 20 мин до операции сопровождается стойкой – в течение 60 мин – его концентрацией в тканях послеоперационной раны с максимальным содержанием антибиотика в коже, апоневрозе и брюшине и минимальным уровнем в подкожно-жировой клетчатке.

3. Выявленные особенности фармакокинетики цефоперазона в корреляции с характером заживления раны в известной степени объясняют превентивную ценность периоперационной антибиотикопрофилактики при оперативном лечении вентральной грыжи с использованием сетчатого эндопротезирования, позволяя сократить риск развития раневых инфекционно-воспалительных осложнений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5-9, 20 см. REFERENCES)

1. Гостищев В.К., Дибиров М.Д., Хачатрян Н.Н., Евсеев М.А., Омеляновский В.В. Новые возможности профилактики послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; (5): 56-60.
2. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б. *Вакуум-терапия ран и раневого процесса*. М.: Медицина; 1999.
3. Белоконов В.И., Ковалёва З.В., Вавилов А.В., Пушкин С.Ю., Пономарёва Ю.В. Комплексное лечение больных с послеоперационной вентральной грыжей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008; (2): 42-7.
4. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. *Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки*. М.: Триада-Х; 2003.
10. Давыдов Ю.А., Абрамов А.Ю., Ларичев А.Б. Регуляция раневого процесса у больных пожилого и старческого возраста методом вакуум-терапии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 1994; (9): 7.
11. Егиев В.Н. *Ненатяжная герниопластика*. М.: Медпрактика-М; 2002.
12. Кукош М.В., Власов А.В., Гомозов Г.И. Профилактика ранних послеоперационных осложнений при эндопротезировании вентральных грыж. *Новости хирургии*. 2012; 20(5): 32-7.
13. Ларичев А.Б. Вакуум в медицинской практике. *Российский медицинский журнал*. 2004; (5): 54.
14. 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; 330(12): 44.
15. Нарезкин Д.В., Алибегов Р.А., Игнатъев С.В., Борсуков А.В., Сергеев О.А., Маркова Я.А. Ненатяжная пластика ущемленных грыж. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2011; 170(1): 61-2.
16. Самарцев В.А. Аллопластика и абдоминопластика в хирургии послеоперационных вентральных грыж. *Герниология*. 2008; (1): 32.
17. Седов В.М. Сетчатые имплантанты из полииндентфторида в лечении грыж брюшной полости. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2008; 167(2): 16-21.

18. Усов С.А., Носов В.Г. Проблема инфекционных осложнений аллопластики инцизионных грыж брюшной стенки: обзор зарубежной литературы последнего столетия. *Acta Biomedica Scientifica*. 2006; (6): 221-4.
19. Цверов И.А., Базаев А.В. Оценка основных способов аллопластики с целью оптимизации лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами. *Современные технологии в медицине*. 2011; (2): 73-6.
20. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Изотова Г.Н., Балабекова Х.Ш. Антибиотикопрофилактика послеоперационных раневых осложнений в абдоминальной хирургии (к обоснованию метода). *Российский медицинский журнал*. 2006; 14(4): 295-8.
21. Деллинджер Э.П. Профилактическое применение антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001; 3(3): 260-5.
22. Добровашин С.В., Волков Д.Е. Периоперационная антибиотикопрофилактика в хирургии. *Казанский медицинский журнал*. 2004; 85(5): 323-7.
23. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. *Клиническая фармакология. Том 1*. Пер. с англ. М.: Медицина; 1993.
24. Плешков В.Г., Голуб А.В., Москалев А.П., Галкин Д.В., Козлов Р.С. Антибактериальная профилактика и качество ее проведения в абдоминальной хирургии. *Инфекции в хирургии*. 2007; 14(2): 21-8.
25. Ларичев А.Б., Лисовский А.В., Кодина Т.В. Исследование концентрации цефоперазона (цефобита) в крови и тканях экспериментальных животных и в крови хирургических больных. *Вестник лимфологии*. 2009; (1): 40-3.
26. Ларичев А.Б., Фомин А.Н., Хомов Ю.А., Кузьмин В.С., Джурко Ю.А. К объективной оценке уровня концентрации доксициклина и артикаина в клинических объектах методом электрофореза. *Современные проблемы науки и образования*. 2012; (4): 302.
27. Крочков В.Б., Фомин А.Н., Смирнова А.В., Ларичев А.Б. Экспрессный вариант определения цефоперазона в тканях операционного поля капиллярным электрофорезом. *Успехи современного естествознания*. 2016; (8): 31-5.
28. 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): 91.
29. Ларичев А.Б., Шишло В.К., Лисовский А.В., Чистяков А.Л. Возможности экзогенного монооксида азота в предупреждении послеоперационной раневой инфекции. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011; (7): 31-5.
8. Kingsnorth A.N. Hernia Surgery: From Guidelines to Clinical Practice. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 2009; 91(4): 273-9.
9. Wong S.Y., Kingsnorth A.N. Prevention and surgical management of incisional hernias. *Int. J. Surg. Invest.* 2001; 3: 407-14.
10. Davydov Yu.A., Abramov A.Yu., Larichev A.B. Regulation of the wound process in elderly and senile patients by vacuum therapy. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 1994; (9): 7. (in Russian)
11. Egiev V.N. *Non-Tension Hernioplasty [Nenatyazhnaya gernioplastika]*. Moscow: Medpraktika-M; 2002. (in Russian)
12. Kukosh M.V., Vlasov A.V., Gomozev G.I. Prevention of early postoperative complications in endoprosthesis of ventral hernias. *Novosti khirurgii*. 2012; 20(5): 32-7. (in Russian)
13. Larichev A.B. Vacuum in medical practice. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; (5): 54. (in Russian)
14. Moskalenko V.I., Lisovskiy A.V., Larichev A.B., Shishlo V.K. he use of nitrogen monoxide for the prevention of postoperative complications in planned surgery. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2009; 330(12): 44. (in Russian)
15. Narezkin D.V., Alibegov R.A., Ignat'ev S.V., Borsukov A.V., Sergeev O.A., Markova Ya.A. Intense plastic of strangulated hernias. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2011; 170(1): 61-2. (in Russian)
16. Samartsev V.A. Alloplasty and abdominoplasty in surgery of postoperative ventral hernias. *Gerniologiya*. 2008; (1): 32. (in Russian)
17. Sedov V.M. Mesh implants from poly (vinylidene fluoride) in the treatment of hernia of the abdominal cavity. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 2008; 167(2): 16-21. (in Russian)
18. Usov S.A., Nosov V.G. The problem of infectious complications of alloplasty of incisional hernia of the abdominal wall: a review of foreign literature of the last century. *Acta Biomedica Scientifica*. 2006; (6): 221-4. (in Russian)
19. Tserov I.A., Bazaev A.V. Evaluation of the main alloplasty methods to optimize the treatment of patients with postoperative ventral hernias. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2011; (2): 73-6. (in Russian)
20. Bringman S., Wollert S., Osterberg J., Smedberg S., Granlund H., Fellander G., et al. One year results of a randomised controlled multicentre study comparing Prolene and Vypro II mesh in Lichtenstein hernioplasty. *Hernia*. 2005; 9(3): 233-7.
21. Gostishchev V.K., Evseev M.A., Izotova G.N., Balabekova Kh.Sh. Antibiotic prophylaxis of postoperative wound complications in abdominal surgery (to the substantiation of the method). *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 14(4): 295-8. (in Russian)
22. Dellindzher E.P. Prophylactic use of antibiotics. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2001; 3(3): 260-5. (in Russian)
23. Dobrovashin S.V., Volkov D.E. Perioperative antibiotic prophylaxis in surgery. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004; 85(5): 323-7. (in Russian)
24. Laurence D.R., Bennet P.N. *Clinical Pharmacology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1987.
25. Pleshkov V.G., Golub A.V., Moskaev A.P., Galkin D.V., Kozlov R.S. Antibacterial prophylaxis and the quality of its conduct in abdominal surgery. *Infektsii v khirurgii*. 2007; 14(2): 21-8. (in Russian)
26. Larichev A.B., Lisovskiy A.V., Kodina T.V. Study of the concentration of cefoperazone (cefobite) in the blood and tissues of experimental animals and in the blood of surgical patients. *Vestnik limfologii*. 2009; (1): 40-3. (in Russian)
27. Larichev A.B., Fomin A.N., Khomov Yu.A., Kuz'min V.S., Dzhurko Yu.A. To an objective assessment of the concentration of doxycycline and articaïne in clinical sites by electrophoresis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2012; (4): 302. (in Russian)
28. Kryuchkov V.B., Fomin A.N., Smirnova A.V., Larichev A.B. Express version of the determination of cefoperazone in the tissues of the operating field by capillary electrophoresis. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2016; (8): 31-5. (in Russian)
29. Davydov Yu.A., Abramov A.Yu., Larichev A.B. Vacuum therapy in preventing postoperative wound infection. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. 1991; 7(8): 91. (in Russian)
30. Larichev A.B., Shishlo V.K., Lisovskiy A.V., Chistyakov A.L. Possibilities of exogenous nitrogen monoxide in preventing postoperative wound infection. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011; (7): 31-5. (in Russian)

REFERENCES

1. Gostishchev V.K., Dibirov M.D., Khachatryan N.N., Evseev M.A., Omel'yanovskiy V.V. New opportunities for the prevention of postoperative complications in abdominal surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2011; (5): 56-60. (in Russian)
2. Davydov Yu.A., Larichev A.B. *Vacuum-Therapy of Wounds and Wound Process [Vakuum-terapiya ran i raneyoy protsess]*. Moscow: Meditsina; 1999. (in Russian)
3. Belokonev V.I., Kovaleva Z.V., Vavilov A.V., Pushkin S.Yu., Ponomareva Yu.V. Complex treatment of patients with postoperative ventral hernia. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2008; (2): 42-7. (in Russian)
4. Timoshin A.D., Yurasov A.V., Shestakov A.L. *Surgical Treatment of Inguinal and Postoperative Hernia of the Abdominal Wall [Khirurgicheskoe lechenie pakhovykh i posleoperatsionnykh gryzh bryushnoy stenki]*. Moscow: Triada-X; 2003. (in Russian)
5. Agnew S.P., Small W., Wang E., Smith L.J., Hadad I., Dumanian G.A. Prospective measurements of intra-abdominal volume and pulmonary function after repair of massive ventral hernias with the components separation technique. *Ann. Surg.* 2010; 251(5): 981-8.
6. Choi J.J., Palaniappa N.C., Dallas K.B., Rudich T.B., Colon M.J., Divino C.M. Use of mesh during ventral hernia repair in clean-contaminated and contaminated cases: outcomes of 33,832 cases. *Ann. Surg.* 2012; 255(1): 176-80.
7. Elstner K.E., Read J.W., Rodriguez-Acevedo O., Ho-Shon K., Magnussen J., Ibrahim N. Preoperative progressive pneumoperitoneum complementing chemical component relaxation in complex ventral hernia repair. *Surg. Endosc.* 2017; 31(4): 1914-22.