

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ МОДЕЛИРОВАННОГО
ОСТРОГО ГНОЙНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА
У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ****Ю. А. Аносова, В. В. Кузьменко, О. В. Золотухин, Ю. Ю. Пивоварова***Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко*

Поступила в редакцию 15.01.2009 г.

Аннотация. Получены результаты экспериментальной работы по антибактериальной терапии моделированного острого гнойного пиелонефрита у собак. Приводится способ моделирования острого гнойного процесса в почке. Рассматриваются различные методы введения антибиотиков при пиелонефрите. Исследование касается препаратов цефотаксим (цефалоспоринового ряда) и ципрофлоксацин (фторхинолонового ряда). Экспериментально обоснована эффективность направленного транспорта антибиотиков при остром гнойном пиелонефрите у экспериментальных животных.

Ключевые слова: антибактериальная терапия, гнойный пиелонефрит, цефотаксим, ципрофлоксацин, направленный транспорт антибиотиков, гистологическая картина.

Abstract. The article presents the results of the experimental study of the modulated acute purulent pyelonephritis antimicrobial therapy in dogs. An approach of acute purulent pyelonephritis modulating in a kidney is used. Different methods of antibiotic introduction in pyelonephritis are considered. The study concerns such medicines as cefotaxim and ciprofloxacin. The effectiveness of the direct antibiotic transporting in experimental dogs suffering from acute purulent pyelonephritis is proved experimentally.

Keywords: purulent pyelonephritis antimicrobial therapy, cefotaxim and ciprofloxacin, direct antibiotic transporting, histological findings.

В последние годы наблюдается увеличение количества больных с острым пиелонефритом. Это объясняется не столько улучшением диагностики, сколько снижением эффективности консервативной терапии вследствие возросшей вирулентности микроорганизмов в результате приобретенной ими устойчивости к антибактериальным препаратам, а также изменением течения инфекционного процесса в почке вследствие подавления иммунных реакций организма при антибиотикотерапии [1].

Успешность антибактериальной терапии инфекций мочевых путей определяется четырьмя моментами: спектром действия препарата и его противовоспалительной активностью, способностью создать максимальную концентрацию в очаге инфекции, имеющимися доказательствами эффективности в клинических условиях и обязательно соблюдением основного клинического принципа: «из практики — для практики». Помимо этого следует учесть: природную активность антибиотиков, направленную против основных уропатогенов; возможность распознавания вида возбу-

дителя; преимущественность наличия моноинфекции; создание высокой концентрации антибактериальных препаратов в моче, что позволяет преодолеть невысокий уровень резистентности и достичь эрадикации возбудителя [2].

Избыток выбора антибактериальных препаратов способствует развитию ятрогенных осложнений, поскольку неудачи от приема одних побуждают менять их на другие, арсенал которых постоянно пополняется. Необходимы четкие познания о фармакокинетике классов антибактериальных препаратов [2].

Применяемая традиционная антибактериальная терапия нередко не оказывает достаточного лечебного эффекта, так как в результате нарушений в системе гомеостаза снижается возможность доставки препарата в очаг воспаления и достижения необходимой концентрации в нём [3], а также не устраняет выявленные изменения, состояние больных в большинстве случаев утяжеляется, что служит показанием к оперативному лечению [4].

Существует несколько способов введения антибактериальных препаратов в организм человека. От пути введения во многом зависит возможность

попадания его в место действия, в очаг воспаления, а также эффективность лечения. Различные пути введения имеют определенные преимущества и недостатки, знание которых необходимо для оптимального применения лекарственных средств при различных патологических состояниях. Способами введения антибиотиков при остром гнойном пиелонефрите являются внутривенный и внутримышечный [5].

В качестве стартовой эмпирической терапии пиелонефрита среднетяжелого и тяжелого течения рекомендуются фторхинолоны II поколения, ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II—III поколений, аминогликозиды. В случае неэффективности начальной антимикробной терапии необходима смена антибиотиков [5].

В своей работе мы применяли антибактериальные препараты двух групп: цефалоспорины (цефотаксим) и фторхинолоны (препарат ципрофлоксацин).

Препарат цефотаксим содержит цефотаксима натриевую соль. Препарат обладает противомикробным, бактерицидным действием. Имеет высокую тропность к пенициллинсвязывающим белкам оболочки микроорганизмов, блокирует полимеразу пептидогликана, нарушает биосинтез мукопептида клеточной стенки микробов.

Цефотаксим характеризуется широким спектром антимикробного действия. После однократного внутримышечного введения 0,5 или 1,0 г цефотаксима максимальная концентрация в крови достигается через 30 мин. и составляет 12 и 20 мкг/мл. Через 5 мин после внутривенного введения 0,5, 1,0 и 2,0 г цефотаксима концентрация в плазме крови составляет 38, 102 и 215 мкг/мл. В крови на 25—40 % связывается с белками. Период полувыведения при внутривенном введении составляет 1 час, при внутримышечном введении — 1—1,5 часов. Выводится преимущественно почками: 30—60 % — в неизменном виде и 15—25 % — в виде дезацетилцефотаксима (основной метаболит, сохраняющий бактерицидную активность); кроме того, выводится с желчью [6].

Ципрофлоксацин — антибиотик широкого спектра действия, охватывающий грамположительные и грамотрицательные аэробные и анаэробные микроорганизмы. Активное действующее вещество — ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин имеет двойной механизм действия, что делает его мощнее других антибиотиков:

1. Полная блокада ДНК-гиразы: ингибирует обе субъединицы ДНК-гиразы, суперспирализующую участки хромосомных молекул ДНК (необходимо для считывания генетической информации), нарушает биосинтез ДНК, рост и деление бактерий.

2. Вызывает выраженные морфологические изменения (разрушает клеточную стенку и мембраны бактерий) и быструю гибель бактериальной клетки, что усиливает его бактерицидную активность (быстро и надежно уничтожает бактериальные клетки).

Помимо атома фтора и пиперазинилового кольца, у ципрофлоксацина есть циклопропиловое кольцо. Циклопропиловое кольцо усиливает активность против почти всех аэробных бактерий, а также биодоступность во всех тканях (за исключением ЦНС). Благодаря полной блокаде ДНК-гиразы, ципрофлоксацин не дает возникнуть плазмидоопосредованной устойчивости; на практике, эффективен даже против возбудителей, устойчивых к другим фторхинолонам.

После в/в инфузии 200 мг или 400 мг C_{max} достигается через 60 мин и составляет 2,1 мкг/мл и 4,6 мкг/мл, соответственно. Объем распределения — 2—3 л/кг. Связывание с белками составляет от 20 % до 40 % [5, 6].

Антибиотикотерапия становится эффективной при условии создания высоких, длительно сохраняющихся концентраций лекарственного вещества в очаге микробного воспаления. Это достигается комбинацией общего воздействия антибиотиков на организм и местного применения. В случае пиелонефрита очаг микробного воспаления является недоступным для местного применения антибиотиков. При внутримышечном и внутривенном введении лекарственных препаратов не всегда удается достичь необходимой концентрации в ткани почки.

В связи с этим была разработана методика направленного транспорта антибиотиков или экстракорпорального насыщения форменных элементов крови антибиотиками. Направленный транспорт лекарственных средств в охваченную патологическим процессом зону позволяет, наряду с созданием в ней высокой концентрации вводимого препарата, максимально снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, снизить терапевтическую дозу препарата и кратность введения [7].

Цель исследования — экспериментально обосновать эффективность направленного транспорта антибиотиков при остром гнойном пиелонефрите у экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальное исследование проводилось в двух сериях на беспородных собаках. Все животные содержались в условиях вивария в индивидуальных клетках. Для опыта отбирались внешне здоровые животные без видимых дефектов на коже и признаков общей патологии массой тела 14—19 кг. При этом оценивались как внешний вид животного, так и поведенческие реакции; собаки со сниженной двигательной активностью, вялые в эксперимент не брались. Собаки содержались при температуре $20 \pm 2^\circ \text{C}$. Экспериментальные исследования выполнялись в первой половине дня. В период работы с одним животным остальные находились в соседнем изолированном помещении.

Все экспериментальные животные были разделены на 2 серии.

Первая серия включала 21 собаку, которым в послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия препаратом цефотаксим. Животные первой серии были разделены на две группы:

I группа — контрольная (11 собак): антибактериальная терапия цефотаксимом проводилась путем внутривенных инъекций.

II группа — опытная (10 собак): цефотаксим вводился путем направленного транспорта.

Вторая серия эксперимента включала 26 собак, которым проводилась антибактериальная терапия препаратом ципрофлоксацин. Животные второй серии были разделены на две группы:

I группа — контрольная (14 собак): ципрофлоксацин вводился внутривенно.

II группа — опытная (12 собак): ципрофлоксацин вводился путем направленного транспорта.

На первом этапе исследования экспериментальные животные всех серий подвергались оперативному вмешательству в объеме цистэктомии, уретерокутанеостомии. В конце операции по катетеру в лоханку одной из почек вводили взвесь *Escherichia coli*, на устье мочеточника накладывался П-образный шов.

В ходе эксперимента проводилось визуальное наблюдение за животными в послеоперационном периоде. На третьи сутки у всех экспериментальных животных в разной степени выраженности отмечались лихорадка, тахипноэ, тахикардия, снижение аппетита. Наблюдалось общее угнетение животного, утомляемость, исхудание.

На третьи сутки уродинамика была восстановлена путем снятия П-образного шва с устья моче-

точника. После восстановления пассажа мочи начиналась антибактериальная терапия (цефотаксим или ципрофлоксацин внутривенно или путем направленного транспорта).

Предложенный способ направленного транспорта антибиотиков заключается в следующем. В шприц набирают из вены кровь, при этом добавляют антикоагулянт и препарат из группы плазмозамещающих растворов на основе декстрана. Объем забираемой крови зависит от массы тела и гематокрита животного. Взвесь отстаивается непосредственно в шприце, в штативе канюлей кверху. Затем отстоявшуюся у иглы плазму выдавливают поршнем. В шприц с клеточной массой набирают антибиотик в разовой среднетерапевтической дозе. При этом антибиотик растворяют в 0,9 % растворе NaCl и 5 % растворе KCl. Возможно использование раствора KCl другой концентрации (в зависимости от количества 0,9 % раствора NaCl). Полученную взвесь перемешивают и инкубируют в термостате при температуре выше $36,6^\circ \text{C}$. После этого, доводят объем крови в шприце стерильным 0,9 % раствором NaCl до первоначального объема и вводят внутривенно.

Ежедневно оценивалось общее состояние животных. У собак в контрольных группах двух серий симптомы интоксикации были выражены сильнее. Дольше сохранялись лихорадка, тахикардия, снижение аппетита. Собаки контрольных групп медленнее восстанавливали свой вес в ходе проводимой терапии. После восстановления уродинамики проводилась оценка анализа мочи. Мочу собирали катетером из почки на стороне поражения. В осадке мочи выявлен почечный эпителий, лейкоцитурия, протеинурия. В общем анализе крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз.

На пятые сутки после первой операции всем животным производилась ревизия почки.

В первой серии в контрольной группе у 6 собак, в опытной — 7 собак во второй серии: в контрольной — 8 собак и опытной — 8 собак были обнаружены множественные апостемы. При снятии фиброзной капсулы поверхность почки кровоточит, становятся видимыми множественные апостемы, расположенные одиночно или группами в корковом веществе почки. На разрезе мелкие абсцессы находят и в корковом, и в мозговом веществе. В ходе операции фиброзная капсула была снята, произведена резекция наиболее пораженного полюса почки (с целью гистологического исследования). При гистологическом исследовании обнаружены очаговые инфильтраты, состоящие из лимфоцитов

и плазматических клеток. Интима внутривисцеральных артерий утолщена.

В первой серии в контрольной группе у 5 собак, в опытной — 3 собак, во второй серии: в контрольной — 6 собак и опытной — 4 собак были выявлены карбункулы, в окружности которых имеется пояс отека и полнокровия инфильтрированной почечной паренхимы. В ходе операции карбункулы были крестообразно рассечены. На разрезе карбункул состоит из массы мелких, сливающихся между собой гнойных очагов, окруженных воспалительным инфильтратом и участками некроза. С целью гистологического исследования произведена резекция наиболее пораженного полюса почки. При гистологическом исследовании обнаружены множественные очаги гнойного воспаления в интерстициальной ткани: обильный серозно-лейкоцитарный экссудат в клубочковых капсулах. Мочевые каналы сдавлены и смещены воспалительным инфильтратом межтубулярной ткани и периваскулярных пространств. Таким образом, у всех экспериментальных животных двух серий была создана модель острого гнойного пиелонефрита.

В послеоперационном периоде продолжалась антибактериальная терапия. Велось динамическое наблюдение за животными. У всех животных спустя сутки после второго оперативного вмешательства появлялись признаки умеренно выраженного воспаления послеоперационной раны: края раны были слегка отечны, гиперемизированы, болезненны при пальпации околораневой области. В контрольной группе с цефотаксимом у 2 собак и в контрольной группе с ципрофлоксацином у 3 собак последующие двое суток отек и гиперемия имели тенденцию к прогрессированию, к 3 суткам появился гнойный экссудат. На этом фоне отмечено изменение состояния животного: отмечались вялость, заторможенность, снижение аппетита. Нормализация общего состояния остальных животных в контрольных группах наблюдалось через двое суток после операции. Заживление послеоперационных ран наблюдалось к 13—14 суткам, отмечалась полная эпителизация. Заживление нагноившихся ран происходило на 16 сутки. Других осложнений и летальных исходов не было.

В группах животных, получавших антибактериальную терапию путем направленного транспорта, развития гнойного воспаления в послеоперационной ране было отмечено у двух собак (1 собака из опытной группы с цефотаксимом и 1 собака — ципрофлоксацином). К 3 суткам отмечалось

снижение местно-воспалительных явлений, исчезли гиперемия, отек тканей, отмечалось заживление раны. Нормализация общего состояния остальных животных опытных групп наблюдалось через сутки после операции, они становились более активными и к третьим суткам практически не отличались от здоровых особей. Полное заживление послеоперационных ран в опытных группах составило 10—11 дней.

Анализ полученных результатов свидетельствует о высокой эффективности приведенной методики воспроизведения экспериментального пиелонефрита. Нам удалось создать условия очень близкие к тем, которые наблюдаются при возникновении обструктивного пиелонефрита у человека.

В опытных группах двух серий эксперимента лечение острого гнойного пиелонефрита было более эффективно, чем в контрольных группах. У животных опытных групп сроки заживления ран были короче, быстрее нормализовалось общее состояние животных. Значимой разницы общего состояния, сроков заживления раны между опытными группами разных серий животных не выявлено. Введение антибактериальных препаратов путем направленного транспорта повышает эффективность лечения острого гнойного пиелонефрита, снижает частоту гнойных осложнений.

Применение метода направленного транспорта в антибактериальной терапии острого гнойного пиелонефрита оправдано. Результаты доказаны в эксперименте на животных, что дает возможность проведения дальнейшего исследования данного способа введения антибиотиков у пациентов с острым гнойным пиелонефритом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. *Неймарк А. И.* Комплексное лечение больных острым пиелонефритом / А. И. Неймарк, А. В. Симашкевич // Современные принципы диагностики, профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний почек, мочевыводящих путей и половых органов. — 2007. — С. 88—91.
2. *Переверзев О. С.* Инфекции в урологии / О. С. Переверзев. — Харьков: Факт. 2006. — 352 с.
3. *Апсаров Э. А.* Влияние озона на динамику перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему, эндогенную интоксикацию у больных с перитонитом / Э. А. Апсаров, А. И. Корабельников, А. Оспанов // 4 Всероссийская научно-практическая конференция «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». — Н.Новгород, 2000. — С. 75.
4. *Неймарк А. И.* Использование криопреципитата в комплексном лечении острого гнойного пиелонефрита

та / А. И. Немарк, М. Я. Гаткин // Урология. — 2005. — №4. — С. 42—48.

5. Рациональная фармакотерапия в урологии: рук. для практикующих врачей / под ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. — М.: Литера. — 2006. — 824 с.

6. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М.: Универсум. 1993. — 398с.

7. Иммуномодулирующее действие аминогликозидных антибиотиков при различных технологиях введения / Л. Е. Сипливая [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — №2. — С. 29—32.

Аносова Юлия Александровна — аспирант кафедры урологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко; тел.: (4732) 695313

Anosova Yulia A. — Post-graduate student of the Department of Urology of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy; tel.: (4732) 695313

Кузьменко Владимир Васильевич — д.м.н., зав.кафедрой урологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко; тел.: (4732) 757133

Kuzmenko Vladimir V. — Doctor of Medical Science, Chairman of the Department of Urology of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy; tel.: (4732) 757133

Золотухин Олег Владимирович — к.м.н., доцент кафедры урологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко; тел.: (4732) 718651

Zolotukhin Oleg V. — Candidate of Medical Science, Senior lecturer of the Department of Urology of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy; tel.: (4732) 718651

Пивоварова Юлия Юрьевна — аспирант кафедры урологии Воронежской государственной медицинской академии им. Н. Н. Бурденко; тел.: (960) 1179428

Pivovarova Yulia Y. — Post-graduate student of the Department of Urology of Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy; tel.: (960) 1179428