

## ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЕ НАСЫЩЕНИЕ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ АНТИБИОТИКАМИ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА

О. В. Золотухин, В. В. Кузьменко, В. Н. Золотухина, Ю. А. Аносова, Ю. Ю. Пивоварова

*Воронежская медицинская академия им. Н. Н. Бурденко*

Поступила в редакцию 15.01.2009 г.

**Аннотация.** Антибиотикотерапия становится эффективной при условии создания высоких, длительно сохраняющихся концентраций лекарственного вещества в очаге микробного воспаления. 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. Определен оптимальный объем крови для антибиотикотерапии методом направленного транспорта в лечении острого гнойного деструктивного пиелонефрита. Использовался антибиотик класса цефалоспоринов — цефотаксим.

**Ключевые слова:** антибиотикотерапия, направленный транспорт лекарственных средств, оптимальный объем крови, гнойный деструктивный пиелонефрит, цефалоспоринов — цефотаксим, разные объемы форменных элементов крови, раствор KCL, гематокрит.

**Abstract.** Antibiotic therapy becomes effective when high kept for a long time concentrations of medicine in the focus of microbial inflammation are made. Direct transporting of medicine into pathologic area allows to make a high concentration of the introduced preparation and to decrease undesirable reactions of the organism on medicines. An optimal blood volume for antibacterial therapy by means of direct antibiotic transporting in the treatment of acute purulent destructive pyelonephritis is determined. In the study such antibiotic as cefotaxim was used.

**Keywords:** antibiotic therapy, direct transporting of medicine, optimal blood volume, purulent destructive pyelonephritis, cefotaxim, KCL, hematocrit.

Идея селективного воздействия фармакологических средств на определённые клетки была актуальна всегда, но приблизиться к её разрешению удалось лишь в настоящее время благодаря разработке и внедрению в клиническую практику методов направленного транспорта (НТ). НТ по эффективности и минимальной токсичности можно сравнить с «точечным бомбовым ударом». НТ 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 [1].

Стартовая эмпирическая терапия острого пиелонефрита должна быть своевременной, т. е. максимально ранней, клинически и экономически эффективной [2]. При пиелонефрите в первую очередь и в основном поражается межпочечная ткань почки, следовательно, необходимо создать

высокую концентрацию антибиотика в ткани почки [3].

Для адекватной антибактериальной терапии важно выбрать антибиотик с одной стороны действующий на «проблемные» микроорганизмы, с другой — накапливающийся в почках в необходимой концентрации [4].

Существует несколько методик экстракорпорального насыщения форменных элементов крови антибиотиками. Их можно разделить на две группы. В первую входят те методы, где объем забираемой крови составляет 280 мл и более [3, 5]. К сожалению, при остром гнойном пиелонефрите забор такого большого объема крови может ухудшить состояние больного. Во вторую группу входят методы, где используются так называемые малые объемы крови — 20 мл [1]. Но в этом случае в литературе не описано, является ли данный объем крови достаточным для насыщения антибиотиком. Во всех описанных методиках для повышения концентрации антибиотиков в форменных элементах крови необходимо использование специальной аппаратуры. В литературе не описаны обоснования необходимого объема форменных

© Золотухин О. В., Кузьменко В. В., Золотухина В. Н., Аносова Ю. А., Пивоварова Ю. Ю., 2009

элементов для оптимального насыщения антибиотиком.

В своей работе мы проводили исследования с препаратом цефотаксимом, который является полусинтетическим цефалоспориновым антибиотиком III поколения для парентерального введения. Группа цефалоспоринов по ряду важнейших параметров, в том числе, спектру антибактериального действия, фармакокинетики, безопасности превосходят антибиотики многих других групп, чем объясняется их широкое применение. Цефотаксим действует бактерицидно. Он обладает широким спектром активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Бактерицидная активность цефотаксима обусловлена ингибированием синтеза клеточной стенки. Цефотаксим не гидролизуется хромосомальными и образующимися  $\beta$ -лактамазами, т. е. обладает очень выраженной стабильностью к действию  $\beta$ -лактамаз бактериоидов [6].

Для изучения механизмов накопления антибиотика в форменных элементах крови нами была исследована зависимость распределения антибиотика между средой инкубации (супернатантом после центрифугирования при 1000 g в течение 5 минут) и фракцией форменных элементов. Показано, что увеличение количества крови, взятой для инкубации, приводит к накоплению антибиотика внутри форменных элементов. Однако эта функция носит не линейный характер. Так увеличение объема крови с 10 до 30 мл увеличивает содержание

антибиотика в форменных элементах в 1,9 раза, тогда как утроение объема с 20 мл повышает содержание антибиотика в форменных элементах всего в 1,4 раза. Добавление в среду инкубации KCl увеличивало этот эффект почти в полтора раза. Так в присутствии KCl инкубация 1 грамма антибиотика с 10 мл крови позволяла накопить в форменных элементах всего 210 мг антибиотика, увеличение объема крови до 20 и 30 мл увеличивало эту величину до 405 и 530 мг соответственно. Дальнейшее увеличение объема крови, взятой для инкубации, не приводило к существенному накоплению антибиотика в форменных элементах. Так, последующее удвоение объема до 60 мл приводило лишь к 17 % росту содержания антибиотика в форменных элементах (рис. 1).

Изучение механизмов накопления антибиотика в форменных элементах крови показало также, что процесс этот нелинейно зависит от концентрации антибиотика. При использовании постоянного объема крови варьирование концентрации антибиотика в среде инкубации показало, что его накопление существенным образом зависит от условий инкубации. В стандартной инкубационной среде увеличение концентрации антибиотика в среде существенно увеличивало эффективность проникновения в форменные элементы. При внесении 2 грамм антибиотика на 21 мл инкубационной среды, содержащей 15 мл форменных элементов крови в форменных элементах накапливалось до 66 % антибиотика (рис. 2).

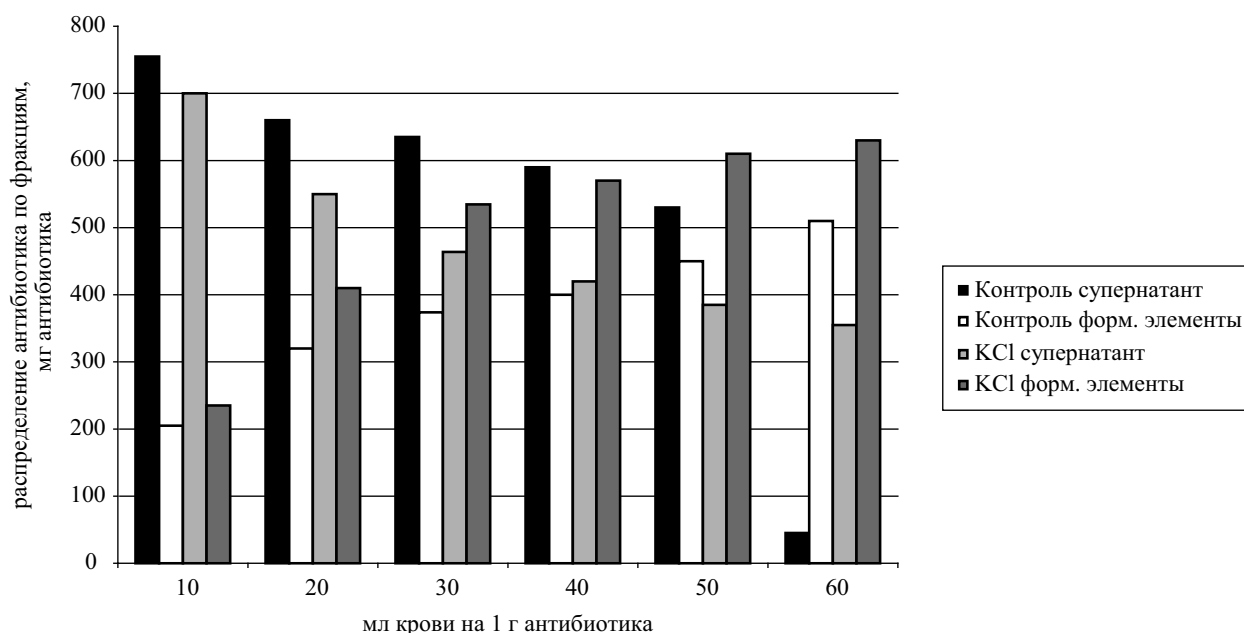


Рис. 1. Зависимость распределения антибиотика между средой инкубации и фракцией форменных элементов крови от количества крови, взятой для инкубации и добавления в среду инкубации раствора KCl

Внесение же в среду КСІ существенно меняло динамику распределения антибиотика между средой инкубации и форменными элементами, позволяя существенно снизить используемую концентрацию антибиотика для достижения эффекта максимального накопления антибиотика в форменных элементах. Так максимальное накопление антибиотика обнаруживалось при внесении в среду инкубации всего 330 мг антибиотика на 21 мл. Наибольшая количественная эффективность на-

копления антибиотика происходила при использовании 1 г антибиотика на 15 мл форменных элементов крови и добавлении 6 мл среды инкубации, содержащей КСІ, гепарин и полиглоктин (рис. 3). В этих условиях в форменных элементах обнаруживалось 55 % антибиотика или примерно 40 мг антибиотика на 1 мл форменных элементов.

Принципиально важным для определения оптимального соотношения используемого количества антибиотика и объема крови для инкубации

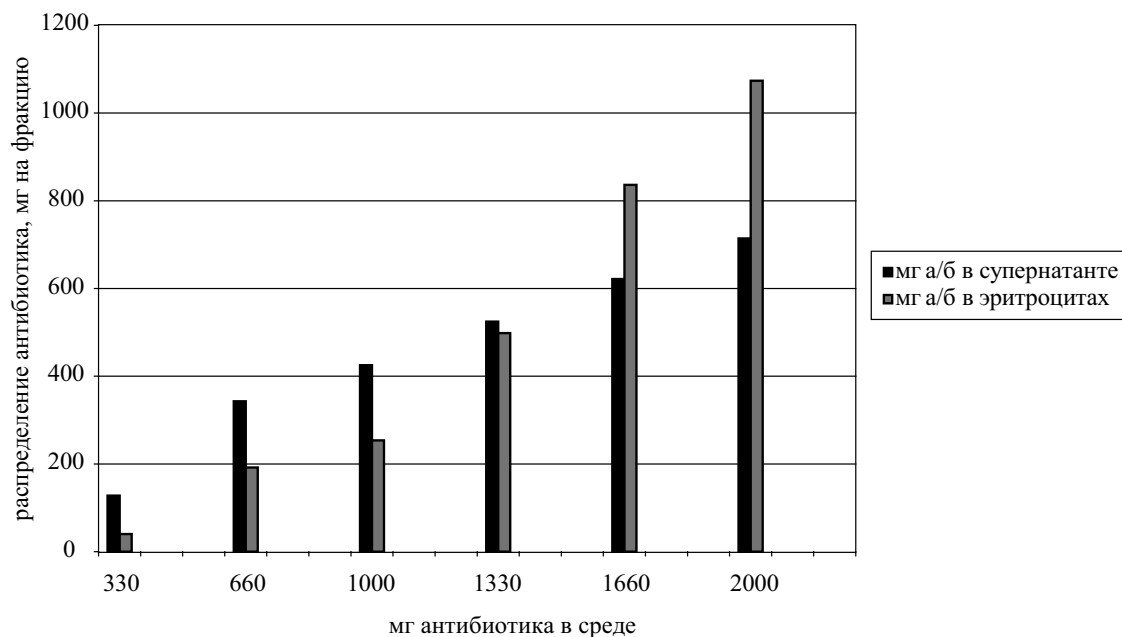


Рис. 2. Динамика распределения антибиотика между средой инкубации и форменными элементами крови при различных концентрациях антибиотика в среде

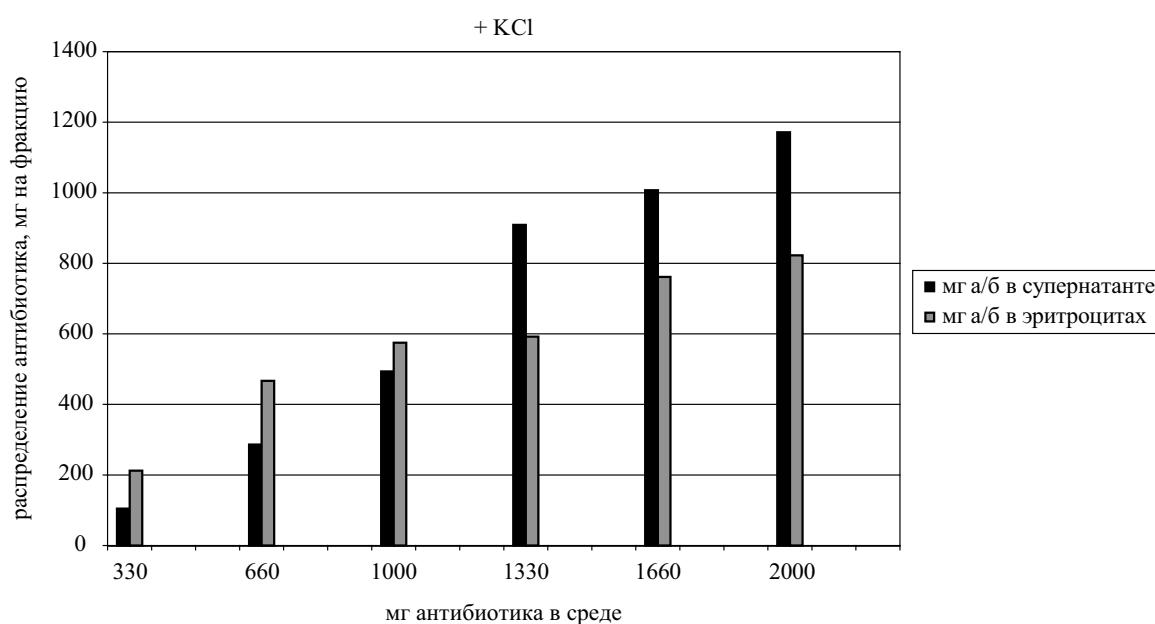


Рис. 3. Динамика распределения антибиотика между средой инкубации и форменными элементами крови при добавлении в среду инкубации раствора КСІ

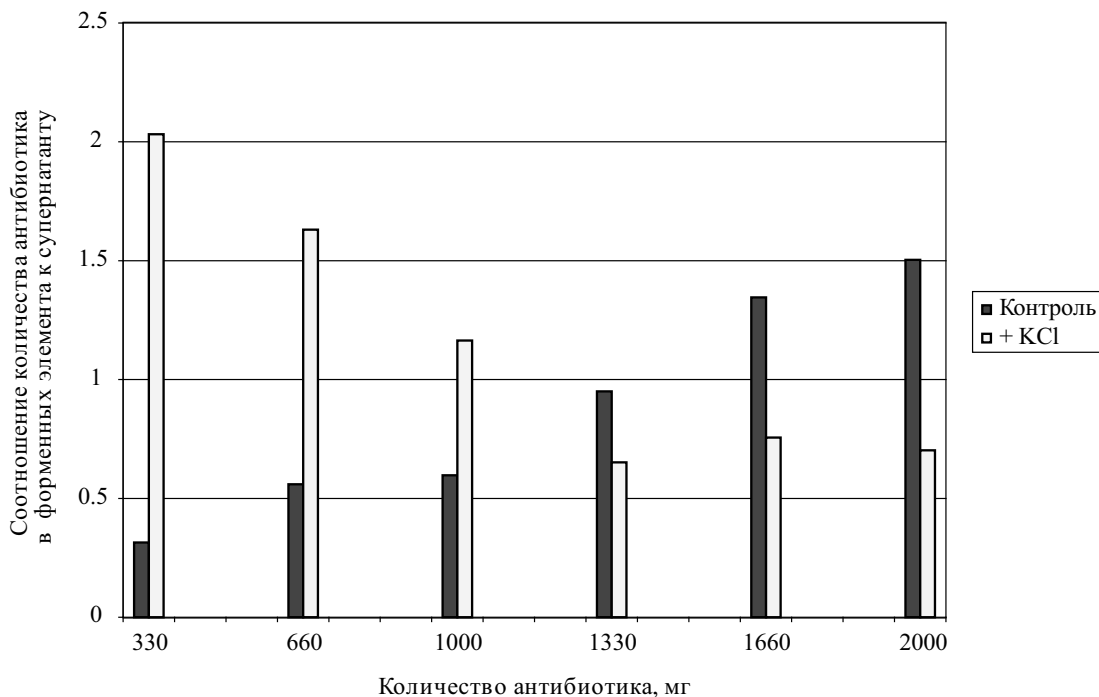


Рис. 4. Соотношение количества антибиотика в форменных элементах крови и супернатанте

является значение индекса гематокрита, определяющего содержание форменных элементов в крови. Показанное нами оптимальное соотношение 1 г антибиотика на 15 мл форменных элементов позволяет рассчитывать объем крови необходимый для накопления необходимого для введения количества антибиотика (рис. 4).

При этом:

$$V = 15D/I$$

$D$  — доза антибиотика в граммах,  $I$  — показатель гематокрита.

Таким образом, при остром гнойном деструктивном пиелонефрите мы рекомендуем применение антибактериальной терапии методом направленного транспорта с добавлением в инкубационную среду раствора KCl. При этом объем используемой крови для экстракорпорального насыщения антибиотиками составляет  $60 \pm 10$  мл в зависимости от гематокрита.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Направленный транспорт антибиотиков при лечении больных диабетической гнойной остеоартропатией / С. В. Лохвицкий [и др.] // Сахарный диабет. — 1999. — №3 (4). — С. 1—5.
2. Белобородова Н. В. Алгоритмы антибиотикотерапии. Н. В. Белобородова, М. Б. Богданов, Т. В. Черненко. — М.: Медицина. 1999. — 112с.
3. Абу Идда А. Ш. Лечение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями почек. Путем применения направленного транспорта антибактериальных препаратов в аутологичных лейкоцитах / А. Ш. Абу Идда, С. И. Горелов, О. Ф. Каган // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2006. — №31. — С. 116—124.
4. Рациональная фармакотерапия в урологии: рук. для практикующих врачей / под ред. Н. А. Лопаткина, Т. С. Перепановой. — М.: Литера. — 2006. — 824с.
5. Костюченко А. Л. Эфферентная терапия / А. Л. Костюченко — СПб.: Фолиант, 2000. — 432 с.
6. Березняков И. Г. Инфекции и антибиотики / И. Г. Березняков. — Харьков: Константа. 2004. — 447 с.

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

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

*Золотухина Валентина Никитична* — к.б.н., доц. кафедры биохимии Воронежской государственной медицинской академии им. Бурденко; тел.: (910) 2438845

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

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

*Zolotukhina Valentina N.* — Candidate of Biological Science, Senior lecturer of the Biochemistry Department of the Voronezh N. N. Burdenko State Medical Academy; tel.: (910) 2438845

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

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