

Метод направленного транспорта антибиотиков в лечении острого гнойного пиелонефрита у экспериментальных животных

В.В.Кузьменко, д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии ВГМА, г. Воронеж,
О.В.Золотухин, к.м.н., доцент кафедры урологии ВГМА, г. Воронеж, Ю.А.Аносова, аспирант
кафедры урологии ВГМА, г. Воронеж, Воронежская государственная медицинская
академия им. Н.Н.Бурденко, кафедра урологии

Antibiotic delivery in treating acute purulent pyelonephritis in experimental animals

V.V. Kusmenko, O.V. Zolotuhin, J.A. Anosova

Резюме

В статье приводятся результаты лечения моделированного острого гнойного пиелонефрита методом направленного транспорта антибиотиков. Цель работы: экспериментальное обоснование эффективности направленного транспорта антибиотиков при остром гнойном пиелонефрите у животных. В статье представлены исследования концентрации антибиотика в плазме крови и ткани почки при различных методах введения антибиотиков. Авторы приводят морфологическое обоснование применения методики направленного транспорта антибиотиков при моделированном остром гнойном пиелонефрите. В ходе исследования было установлено, что при введении цефотаксима методом направленного транспорта его концентрация в почечной ткани выше, чем при традиционном внутривенном введении антибиотика, а в плазме крови более постоянна. Проведение антибактериальной терапии методом направленного транспорта в лечении острого гнойного пиелонефрита способствует более ранней нормализации показателей периферической крови и ускорению темпов репаративных процессов.

Ключевые слова: острый гнойный пиелонефрит, направленный транспорт антибиотиков, цефотаксим, концентрация.

Resume

The article presents the results of treatment of acute purulent pyelonephritis simulated method of transport antibiotics. The aim of this work: an experimental rationale for the effectiveness of directed transport of antibiotics in acute purulent pyelonephritis in animals. The article presents a study of antibiotic concentrations in plasma and kidney tissues under different methods of antibiotics. The author gives morphological rationale for the use of techniques aimed at transport antibiotics modeled acute purulent pyelonephritis. The study found that when introducing cefotaxim method of transport of its concentration in renal tissue above and in the blood plasma of more constant than the traditional intravenous antibiotics. Implementation of the antibacterial therapy method of transport in the treatment of acute purulent pyelonephritis contributes to an earlier normalization of peripheral blood and accelerated the rate of reparative processes.

Keywords: acute purulent pyelonephritis, directed transport of antibiotics, cefotaxim, concentration.

Введение

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 [1].

Направленный транспорт антибиотиков в зону воспалительного процесса 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 [2, 3], что и определяет актуальность исследования.

Цель работы: экспериментальное обоснование

эффективности направленного транспорта антибиотиков при остром гнойном пиелонефрите у животных.

Материалы и методы

Нами была создана экспериментальная модель острого гнойного пиелонефрита у собак. С этой целью все экспериментальные животные подвергались оперативному вмешательству в объеме резекции мочевого пузыря с устьем мочеточника, формирования уретерокутанеостомы. По катетеру в лоханку вводился 1мл взвеси *Escherichia coli*, 105 КОЭ в 1 мл. В эксперименте использовались клинические штаммы *Escherichia coli*, полученные из мочи больных хроническим пиелонефритом. На устье мочеточника накладывался П-образный шов, который затягивался после удаления катетера. Введение взвеси *Escherichia coli*, 105 КОЭ в 1 мл обеспечивает получение достоверной модели пиелонефрита.

На третьи сутки послеоперационного периода и развития острого пиелонефрита уродинамика была восстановлена путем снятия П-образного шва с устья мочеточника, начиналась антибактериальная терапия.

Ответственный за ведение переписки:

Аносова Юлия Александровна. ffvrrtt@yandex.ru
394000 г. Воронеж, ул. Студенческая, 10
ГОУ ВПО ВГМА Росздрава

Производилась биопсия почки с целью гистологического исследования, общий анализ крови с лейкоцитарной формулой.

На шестые сутки производилась ревизия, декапсуляция почки, при выявлении карбункулов – крестообразное вскрытие, биопсия почки (с целью гистологического и хроматографического исследований) и общий анализ крови. На девятые сутки была выполнена нефрэктомия, взятие материала для гистологического и хроматографического исследований и общий анализ крови.

Все экспериментальные животные были разделены на 2 группы:

Первая группа (контрольная) включала 15 собак, которым проводилась антибактериальная терапия путем традиционных внутривенных инъекций цефотаксима.

Вторая группа (опытная) состояла из 15 собак, которым цефотаксим вводился методом направленного транспорта.

Предложенный способ направленного транспорта антибиотиков заключался в следующем. В шприц набирают из вены кровь, при этом добавляют антикоагулянт и плазмозамещающий раствор на основе декстрана. Взвесь отстаивается, плазма удаляется. Разовую среднетерапевтическую дозу цефотаксима растворяют в 0,9% растворе NaCl и растворе KCl (концентрация KCl 0,25 мг/мл) и добавляют в шприц с клеточной массой. Создают однородную гомогенную массу взвеси клеток крови с антибиотиком, которую затем инкубируют в термостате при температуре 37°C в течение 30 минут. После этого, доводят объем крови в шприце стерильным 0,9% раствором NaCl до исходного объема и вводят внутривенно.

Образцы венозной крови собак были исследованы через 5 минут, 1 и 6 часов после введения цефотаксима традиционными внутривенными инъекциями (контрольная группа) и методом направленного транспорта (опытная группа).

Результаты

Добавление раствора KCl в среду инкубации улучшает проникновение цефотаксима внутрь клетки. Оптимальная концентрация раствора KCl 0,25 мг/мл, при которой концентрация цефотаксима в клетках крови становится выше, чем в супернатанте в 0,81-0,87 раза.

В ходе исследования оказалось, что оптимальный исходный объем венозной крови для проведения направленного транспорта 1,0 г цефотаксима составляет 30 мл при условии присутствия в среде инкубации раствора KCl в концентрации 0,25 мг/мл.

В ходе исследования выявлено, что через 5 минут после традиционного внутривенного введения цефотаксима (контрольная группа) в плазме крови резко возрастает его концентрация до $352 \pm 9,4$ мг/мл, образуя пик концентрации. Уже через час после введения концентрация цефотаксима падает до $158 \pm 5,6$ мг/мл, через 6 часов в плазме крови концентрация уменьшается до $25 \pm 1,1$ мг/мл.

При введении цефотаксима методом направленного

транспорта (опытная группа) концентрация его в плазме крови через 5 минут составила $143 \pm 4,2$ мг/мл. Через 1 час после введения концентрация снизилась до $104 \pm 3,1$ мг/мл, через 6 часов было зафиксировано снижение концентрации цефотаксима до $87 \pm 2,8$ мг/мл.

Для повышения эффективности цефотаксима необходимо создать постоянную концентрацию в плазме крови без существенных пиков. При введении цефотаксима методом направленного транспорта пик концентрации через 5 минут после введения значительно менее выражен, чем при традиционном внутривенном введении. Антибиотик, постепенно высвобождаясь из эритроцитов, создает плавную кривую концентрации в плазме крови.

В ходе эксперимента проводилось визуальное наблюдение за животными в послеоперационном периоде. Ежедневно оценивалось наличие следующих симптомов: гипертермия, тахикардия, тахипноэ, снижение аппетита, снижение массы тела, угнетение животного.

В ходе эксперимента было выявлено, что гипертермия, тахикардия и тахипноэ отмечались до конца эксперимента в контрольной группе и до седьмых суток включительно в опытной группе. В контрольной группе снижение аппетита и массы тела отмечались до восьмого дня эксперимента включительно. В опытной группе уже к седьмым суткам у всех собак восстановился аппетит, снижения массы тела зафиксировано не было. В контрольной группе аналогичные данные получены на девятые сутки эксперимента.

Всем экспериментальным животным производился общий анализ крови перед началом эксперимента (исходный уровень), на третьи, шестые и девятые сутки эксперимента. При изучении показателя периферической крови собак на третьи сутки эксперимента в обеих группах было отмечено повышение процентного содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов, снижение процентного содержания лимфоцитов при повышенном уровне лейкоцитов и ускорение СОЭ по сравнению данными забора крови перед началом эксперимента.

В контрольной группе к шестым суткам эксперимента на фоне проводимой антибактериальной терапии и устранения обструкции мочевых путей в анализах периферической крови оставался достоверно повышенный лейкоцитоз по сравнению исходными данными, повышение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов, повышение процентного содержания лимфоцитов и ускорение СОЭ.

В опытной группе на шестые сутки эксперимента была отмечена нормализация 6 из 7 показателей периферической крови (уровень СОЭ оставался высоким). На девятые сутки эксперимента в контрольной группе наблюдалась нормализация 6 из 7 показателей, в опытной группе к этому времени отмечалось дальнейшее снижение СОЭ, остальные показатели периферической крови нормализовались уже на 6 сутки эксперимента.

При изучении полученных морфологических данных из групп сравнения был выявлен ряд морфологических особенностей. В ходе приготовления гистологических препаратов использовалась окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, а также трехцветная окраска по Массону.

На третьи сутки эксперимента в препаратах почек собак в контрольной и опытной группах наблюдались альтеративные изменения и начальные проявления экссудативных изменений. Морфологические изменения в корковом слое: эпителий проксимальных канальцев в состоянии гиалиново-капельной дистрофии. В просвете некоторых канальцев белковые цилиндры. Выраженное полнокровие сосудов. Интерстиций с отеком. Патологические изменения в мозговом слое: эпителий дистальных канальцев с явлениями выраженной гидрической дистрофии, в просвете встречаются белковые цилиндры. Встречаются многочисленные очаговые некрозы. Местами канальцы разрушены, на их месте очаговые скопления лейкоцитов – микроабсцессы. Отек и лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, полнокровие сосудов, очаговые кровоизлияния.

На шестые сутки эксперимента гистологических препаратах контрольной группы экссудативные изменения были более выражены, чем альтеративные. В корковом слое почки наблюдалась гидрическая дистрофия эпителия клубочков. В капиллярах клубочков стаз эритроцитов. Эпителий проксимальных канальцев в состоянии гиалиново-капельной и гидрической дистрофии, в просвете канальцев белковые массы. В мозговом слое наблюдалась выраженная гидрическая дистрофия эпителия дистальных канальцев, в просвете некоторых белковые цилиндры. Интерстиций с явлениями отека, полнокровия сосудов, очаговыми кровоизлияниями. Встречаются очаговые инфильтраты из лимфоцитов, плазматиков. Количество нейтрофилов уменьшено, лейкоцитарные инфильтраты небольшие, встречаются редко.

В опытной группе на шестые сутки эксперимента течение воспалительного процесса изменяется. Так, в материале морфологические изменения соответствуют фазе пролиферации воспалительного процесса. В корковом слое гиалиново-капельная дистрофия проксимальных канальцев, полнокровие сосудов. Утолщение базальных мембран дистальных канальцев. Эпителий дистальных канальцев уплощен. В интерстиции очаговые инфильтраты из лимфоцитов и плазматиков.

На девятые сутки эксперимента в контрольной группе в гистологических препаратах преобладают пролиферативные изменения. В корковом слое отмечалось полнокровие капилляров клубочков. Проксимальные канальцы с явлениями гиалиново-капельной дистрофии, в просвете некоторых канальцев белковые массы. В интерстиции встречаются участки периваскулярного фиброза. В мозговом слое отмечалось уплощение эпителия дистальных канальцев. В интерстиции встречались множественные прослойки соединительной ткани, очаговые инфильтраты из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматиков.

На девятые сутки в опытной группе патологические изменения минимальны. Сохраняется очаговая гиалиново-капельная дистрофия проксимальных канальцев. Дистальные канальцы обычного гистологического строения, просвет некоторых заполнен массой белка, наблюдается утолщение базальных мембран дистальных канальцев. В интерстиции полнокровие.

Обсуждение

В результате экспериментального исследования доказано, что для повышения степени насыщения клеток крови цефотаксимо с целью проведения направленного транспорта необходимо наличие в среде инкубации раствора КС1 в концентрации 0,25 мг/мл клеточной взвеси. Исходный объем венозной крови для последующего насыщения 1,0 г цефотаксима составляет 30 мл. При этом концентрация цефотаксима в плазме крови более постоянна, не образует резких пиков что доказывает постепенное высвобождение антибиотика из клеток крови.

Полученные морфологические данные свидетельствуют об ускорении темпов воспалительного процесса в опытной группе по сравнению с контрольной. На 6 сутки в контрольной группе воспалительный процесс соответствует фазе экссудации, а в опытной группе в те же сроки выражена фаза пролиферации. На 9 сутки, когда в контрольной группе выражены пролиферативные изменения, в опытной воспалительный процесс находится в фазе завершения.

Таким образом, при проведении антибактериальной терапии методом направленного транспорта состояние экспериментальных животных нормализуется быстрее, чем при введении антибиотика традиционным внутривенным путем, что позволяет рекомендовать направленный транспорт антибиотиков при остром гнойном пиелонефрите. ■

Литература:

1. Алсатаров Э.А., Корабельников А.И., Оспанов А. Влияние озона на динамику перекисного окисления липидов, антиоксидантную систему, эндогенную интоксикацию у больных с перитонитом. 4' Всероссийская научно-практическая конференция «Озон и методы эфферентной терапии в медицине»; 2000; Н.Новгород, 2000.- С.75.
2. Абу Айда А.Ш. Направленный транспорт антибиотиков в комплексном лечении больных острым пиелонефритом [автореф. дис... к-та мед. наук]. С-Пб. Гос. Мед. Университет им. акад. И.П. Павлова; 2008. – 19с.
3. Лохвицкий С.В., Ержанова Ш.А., Балаболкин М.И., Сарафанова И.М. Направленный транспорт антибиотиков при лечении больных диабетической гнойной остеоартропатией. Сахарный диабет. 1999; 3(4): 1-5.