

Направленный транспорт антибиотиков при лечении больных диабетической гнойной остеоартропатией

С.В.Лохвицкий, Ш.А. Ержанова, М.И.Балаболкин, И.М.Сарафанова

Кафедра хирургических болезней № 2
Карагандинской медицинской академии, ЭНЦ РАМН, Москва

Поражения костно-суставной системы при сахарном диабете (СД) наблюдаются часто (до 77,8%) [1]; частота диабетической остеоартропатии колеблется от 0,7 до 6,8% [7]. Эти изменения проявляются в виде остеопороза костей позвоночника и нижних конечностей, который развивается у 66,9% больных СД.

Остеоартропатия у больных СД развивается, как правило, спустя 6-10 лет от начала заболевания и чаще встречается при лабильном течении диабета. Имеются указания на корреляцию частоты остеоартропатий и наличия микро- и макроангиопатий, нейропатий. В развитии остеоартропатии основное место отводится инсулиновой недостаточности.

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП) часто осложняется гнойно-некротическими процессами [8]. Около 50-70% всех нетравматических ампутаций осуществляется у больных СД. Пусковым механизмом гнойно-некротических процессов на стопе при СД может быть ее отек, нарушающий крово- и лимфообращение. Из-за изменения гематолимфатического равновесия происходит накопление в интерстициальной ткани дисметаболических, т.к. темпы распада клеток превалируют над резорбционной функцией лимфатических капилляров. Нарушение гематолимфатического равновесия сказывается на всей системе микроциркуляции. Неполный дренаж продуктов распада клеток, белкового детрита, триглицеридов, гликозаминогликанов и их накопление отрицательно воздействует на интерстициальное пространство и микроциркуляторное русло [6].

Лечение больных с гнойно-некротическими процессами представляет сложную задачу. Это обусловлено наличием множественных микробных ассоциаций в очаге, высокой обсемененностью микробами тканей; расстройства микроциркуляции осложняют дальнейшее течение воспаления и удлиняют фазы заживления ран. Этому способствуют и изменения в системе клеточного и гумо-

рального иммунитета: снижение активности Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов [4, 5].

Антибиотикотерапия становится эффективной лишь при условии создания достаточно высоких, длительно сохраняющихся концентраций лекарственного вещества в очаге микробного воспаления [2], что не достигается внутримышечным и внутривенным введением. Нами проведена оценка эффективности различных путей введения антибиотиков. Решением данной проблемы может стать направленный транспорт лекарственных веществ, обеспечивающий их накопление в пораженном органе или ткани быстро и селективно, независимо от места введения.

Одним из вариантов реализации идеи направленного транспорта лекарств является использование лейкоцитов как контейнеров для доставки антибиотиков в очаг воспаления.

В КГМА разработан метод направленного транспорта антибиотиков малыми объемами крови [9]. Отмечена высокая клиническая эффективность данного метода при лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры. В клинике госпитальной хирургии КГМА разработаны основы способа направленной доставки антибиотиков во взвеси клеток крови, получаемой при дискретном плазмаферезе (А.С. SU 1805390А1). Предварительные исследования показали, что методика транспортировки лекарственного вещества клеточной взвесью крови позволяет создавать высокие концентрации антибиотиков в очаге микробного воспаления.

Материалы и методы

Проведено обследование и лечение 84 больных СД, осложненным гнойно-некротическими поражениями стоп.

Все пациенты страдали тяжелой формой СД, у 8,2% был СД1 типа, у 91,8% — 2 типа. У 3 больных СД выявлен впервые,

у остальных длительность СД составляла от 3 лет до 21 года. У 9% больных была ИБС и стенокардия напряжения, у 47% (по ЭКГ) имели место дистрофические изменения в миокарде, у 5% — атеросклеротический аортокардиосклероз, у 10% — симптоматическая гипертония, у 17% — хронический пиелонефрит (2 больных поступили в стадии обострения). У 3% больных диагностирован панкреатит, у 9% — холецистит. 12 больных (9,2%) поступили после безуспешного лечения в других лечебных учреждениях. Таким образом, все больные СД имели сопутствующие заболевания.

При поступлении все больные переведены на 4-кратное введение дробных доз простого инсулина.

С момента поступления больных антибактериальную терапию проводили гентамицином. Гентамицин вводили 1-й группе больных (40) внутривенным способом; 2-й группе (44) — с использованием направленного транспорта антибиотиков с клеточной взвесью из малых объемов крови (МОК).

Методика направленного транспорта антибиотиков с клеточной взвесью из малых объемов крови следующая. В шприц объемом 20 мл с 2500 ЕД (0,5 мл) гепарина и 1 мл полиглюкина набирали из вены 20 мл крови (полиглюкин ускоряет осаждение форменных элементов крови). Взвесь отстаивается непосредственно в шприце, в штативе канюлей кверху в течение 1 ч после чего отстоявшуюся у иглы плазму выдавливают поршнем, и в шприц с клеточной массой набирают антибиотик в разовой среднетерапевтической дозе, растворенный в 1 мл стерильного физиологического раствора (ф.р.). Периодически встряхивая шприц, создают однородную гомогенную массу взвеси клеток крови с антибиотиком, которую затем инкубируют в термостате при температуре 36–37 °С в течение 30 мин., после чего доводят объем крови в шприце стерильным ф.р. до 20 мл и вводят внутривенно.

Фармакокинетику гентамицина описывали после его однократного введения в дозе 80 мг/сут в течение 7 дней при МОК и внутривенном введении. В тканях очага поражения (грануляционная ткань) и сыворотке крови уровень концентрации гентамицина определяли микробиологическим методом диффузии в агаре с тесткультурой *B. subtilis* ATCC 6633. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для гентамицина равна 2–4 мкг/г.

Результаты и обсуждение

При введении гентамицина МОК пиковая концентрация в грануляционной ткани достигалась через 3 ч и составляла $5,46 \pm 0,3$ мкг/г, через 6 ч концентрация составила $3,58 \pm 0,4$ мкг/г, что в 3 раза превышает уровень концентрации в грануляционной ткани при внутривенном введении (рис. 1). Эффективная терапевтическая концентрация в грануляционной ткани при МОК сохранялась в течение 24 ч и составляла $2,62 \pm 1,2$ мкг/г. В крови при МОК пиковая концентрация наступала через 1 ч и достигала $0,435 \pm 0,038$ мкг/мл, через 9 ч — $0,269 \pm 0,017$ мкг/мл, сохранялась в течение суток; к 24 ч. определялись следы антибиотика.

При внутривенном введении в грануляционной ткани пиковая концентрация наступила через 1 ч и составила $3,46 \pm 0,28$ мкг/г, через 9 и 12 — определялась в ничтожно малых концентрациях. При внутривенном введении создается высокая пиковая кон-

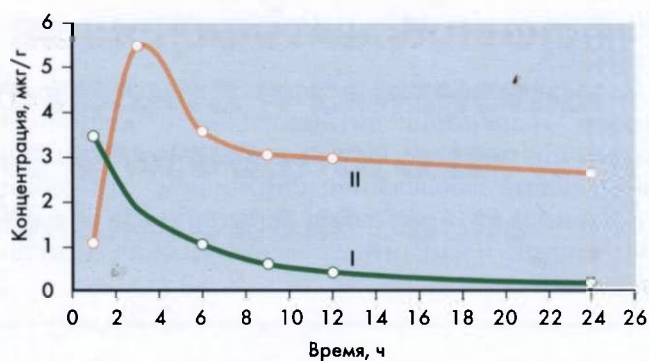


Рис. 1 Концентрация гентамицина в грануляционной ткани.

I — при внутривенном введении,
II — при введении МОК.

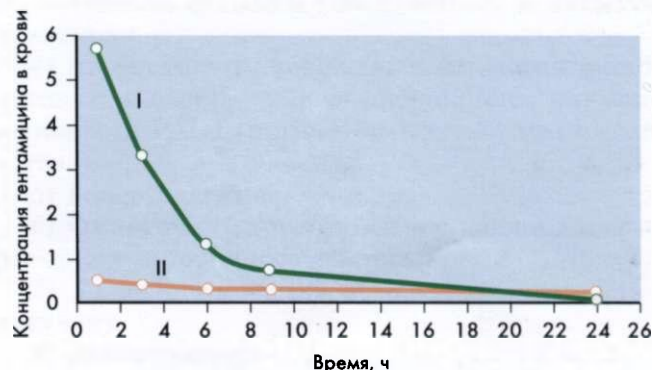


Рис. 2. Концентрация гентамицина в крови.

I — при внутривенном введении,
II — при введении МОК.

центрация в крови и через 1 ч достигает $5,6 \pm 0,08$ мкг/мл и остается терапевтически эффективной в течение 3 ч, затем идет резкое снижение и к 24 ч составляет $0,1 \pm 0,003$ мкг/мл (рис. 2).

Высокие пролонгированные концентрации антибиотиков в гнойном очаге у больных диабетической остеоартропатией при МОК сказались на результатах лечения больных: очищение раны наблюдалось к 4–5-м суткам, к 6–7-м суткам — уменьшение полостей деструкции и площади раневой поверхности за счет разрастания грануляционной ткани.

При внутривенном введении очищение раны наблюдалось к 7–8-м суткам, грануляции были вялые и при отмене внутривенного введения гента-

мицина нередко наблюдалось вторичное нагноение раны.

Высокая клиническая эффективность направленного транспорта антибиотиков с клеточной взвесью подтверждается существенным снижением длительности заболевания, снижением количества осложнений, возможностью ограничиться малыми ампутациями и снизить уровень высоких ампутаций.

Выводы

1. При направленном транспорте антибиотиков МОК в гнойном очаге создаются высокие концентрации гентамицина.

2. Направленный транспорт антибиотиков МОК является высокоэффективным методом и может быть широко использован при гнойных осложнениях любой локализации.

Литература

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. – М.: Медицина, С.1994. – 384
2. Ержанова Ш.А., Бунакова Е.А., Гамарник Е.Я. // Международная конференция, посвященная 25-летию отделения ран и раневой инфекции Института хирургии им. А.В. Вишневского, 11-13 ноября 1998. М., 1998. – С. 106-107.
3. Ефимов А.С. Диабетические ангиопатии. – М.: Медицина. С.1989. – 287
4. Ержанова Ш.А., Корчин В.И., Ахметова Н.Ш. и др. // Международный симпозиум по аллергологии и клинической иммунологии. – Алматы, 1994. – С. 168.
5. Куренев О.А. Международная конференция, посвященная 25-летию отделения ран и раневой инфекции Института хирургии им. А.В.Вишневского, 11-13 ноября 1998. – М., 1998. – С. 184-186.
6. Лохвицкий С.В., Афанасьев А.Н., Маламуд М.Я. Диабетическая гнойная остеоартропатия: патогенез, клиника, лечение. – Караганда, 1995 – 154 с.
7. Мазовецкий А.Г., Великов В.К. Сахарный диабет. – М.: Медицина, 1987. – 285 с.
8. Лохвицкий С.В., Ержанова Ш.А., Бунакова Е.Л., Моозов Е.С. // Осложнения и новые технологии в хирургии: Материалы X съезда хирургов Липецкой области. – Липецк, 1997. – С. 76.
9. Швецов Д.А. Направленный транспорт антибиотиков в лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры. Автореф. Дисс. канд. мед. наук – Караганда, 1996. – 22 с.