

## ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРЕВЕНТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКИ РАНЕВОЙ ИНФЕКЦИИ

*Ларичев А.Б., Васильев А.А., Смирнова А.В., Крючков В.Б.,  
Слободская Н.А.*

*Ярославский государственный медицинский университет, Россия*

**Актуальность.** При использовании сетчатого эндопротеза в лечении вентральной грыжи внедряемый в ткани брюшной стенки аллопластический материал поддерживает и усиливает воспалительную реакцию. Это повышает риск развития раневых инфекционно-воспалительных осложнений [1]. С целью их предупреждения в хирургической практике наибольшей популярностью пользуются препараты из группы цефалоспоринов [3]. Примечательно, что эффект антибиотика определяется созданием достаточной концентрации лекарственного средства в очаге воспаления. Представляется идеальным иметь информацию об этом в режиме *on line* и учитывать её в процессе лечения. Для того чтобы подобные идеи оказались реальными требуется не так и много – надо только иметь возможность определять количественные и качественные характеристики антибиотика в биологических средах.

**Цель** – оценить потенциал превентивного использования цефоперазона в предупреждении раневой инфекции при грыжесечении с сетчатым эндопротезированием.

**Материалы и методы.** Анализированы результаты исследования концентрации цефоперазона у 10 пациентов, лечившихся в ГБКУЗ ЯО «Городская больница им. Н.А. Семашко» по поводу грыжи живота. Больным за 20 минут до операции однократно внутривенно вводили 1 г цефоперазона. Отбор тканей из зоны хирургического вмешательства (кожа, подкожная клетчатка, апоневроз, мышца, брюшина) и биологических жидкостей (кровь и моча) осуществляли через 20 минут (в момент начала операции), на 40 и 60 минуте (в конце операции) после введения антибиотика. Исследуемая навеска не превышала 0,1 г ткани и 0,1 мл жидкости. Последующую пробоподготовку, идентификацию и количественное определение проводили в условиях межкафедральной лаборатории аналитических методов исследования согласно методикам, разработанным на модельных биологических смесях.

Идентификацию цефоперазона осуществляли на электрофореграмме по времени миграции аналита ( $t_m$ ) в минутах. Для повторного анализа тканевого извлечения добавляли 1 мкг цефоперазона, и на электрофореграмме наблюдали рост пика, который соответствовал данному антибиотику. В конечном счёте, идентификация цефоперазона в селективных условиях при минимальном количестве исследуемого объекта позволяла уменьшить содержание соэкстрактивных веществ в пробах, что в сочетании с приёмом стеклинга при электрофорезе обеспечивало высокую чувствительность методики.

Электрофорез на бумаге проводили с помощью прибора «ПВЭФ-1». Верификацию и количественное определение цефоперазона в биологических объектах осуществляли в соответствии с разработанной нами оригинальной методикой с помощью системы капиллярного электрофореза «Капель – 105М» (ООО «Люмекс-маркетинг», Россия) со встроенным УФ-детектором [2].

**Результаты.** Через 20 минут после введения цефоперазона его концентрация в крови составляла  $3,09 \pm 0,59$  мкг / 0,1 мл. В моче содержание данного антибиотика оказалось более высоким (в 56 раз). На этом фоне в разных тканях области оперативного вмешательства распределение исследуемого антибактериального препарата было относительно равномерным и различие в его содержании носило недостоверный характер. Так, концентрация цефоперазона в подкожной жировой клетчатке находилась в пределах  $2,95 \pm 0,65$  мкг / 0,1 г и максимально приближалась к его уровню в крови. Несколько выше уровень исследуемого антибиотика отмечался в мышце, коже и апоневрозе –  $3,84 \pm 0,59$ ;  $4,15 \pm 0,53$  и  $5,15 \pm 1,29$  мкг / 0,1 г соответственно. Указанные величины не имели статистически значимых отличий от аналогичных гемических параметров ( $p > 0,05$ ). Из подобного единообразия отличительные черты имели лишь показатели, характеризующие содержание цефоперазона в брюшине. В данном случае проникающая способность антибиотика на стартовом этапе операции оказалось в 2-3 раза выше –  $9,96 \pm 1,48$  мкг / 0,1 г ( $p < 0,05$ ), чем в других пробах тканей, взятых в начале хирургического вмешательства.

На следующем этапе исследования, т.е. через 20 минут от начала операции или к 40 минуте от момента введения цефоперазона, изменение его содержание в биологических объектах имело разную направленность. В крови уровень цефоперазона снижался до  $2,63 \pm 0,34$  мкг / 0,1 мл. Аналогичным образом менялась концентрация антибиотика в подкожной клетчатке, хотя она и не имела статистической значимости по сравнению с предыдущим этапом исследования ( $p > 0,05$ ). В отличие от этого в других биологических объектах концентрация цефоперазона, наоборот, возрастала. И если в апоневрозе указанная динамика носила характер тенденции ( $p > 0,05$ ), то в коже содержание антибиотика значимо повышалась до  $6,02 \pm 0,41$  мкг / 0,1 г ( $p < 0,05$ ). В то же время концентрация цефоперазона в мышце была в 3 раза, а в брюшине – в 2 раза больше по сравнению с началом исследования ( $11,83 \pm 1,11$  и  $19,08 \pm 0,77$  мкг / 0,1 г соответственно).

К концу операции происходило дальнейшее уменьшение содержания цефоперазона в крови, хотя и не имевшее статистической достоверности ( $p > 0,05$ ). Аналогичной была и динамика концентрации антибиотика в подкожной жировой клетчатке. Как свидетельствуют наши данные, в этой ткани отмечалось наиболее устойчивое его содержание ( $p > 0,05$ ). Справедливости ради стоит заметить, что оно было минимальным по сравнению с другими тканевыми структурами из зоны оперативного вмешательства. В отличие от этого концентрация цефоперазона в мышце

уменьшалась трёхкратно – до  $3,47 \pm 1,25$  мкг / 0,1 г ( $p < 0,05$ ), достигая изначальных (на момент инициации оперативного вмешательства) значений. Сокращалось содержание антибиотика в брюшине, хотя и недостоверно, однако количество цефоперазона всё ещё оставалось на высоком уровне –  $16,74 \pm 2,46$  мкг / 0,1 г ( $p > 0,05$ ). На этом фоне концентрация антибиотика в моче достигала максимума –  $319,4 \pm 50,16$  мкг / 0,1 мл ( $p < 0,05$ ).

Оценивая представленные особенности распределения цефоперазона в различных биологических средах, следует заметить, что на начальном этапе исследования содержание данного антибиотика, используемого в качестве средства периоперационной антибиотикопрофилактики при хирургическом лечении вентральной грыжи, в подкожно-жировой клетчатке максимально приближается к его концентрации в крови. В брюшине его уровень был в 2-3 раза выше. В дальнейшем цефоперазон распределяется так, что на 60 минуте исследования в крови отмечается его снижение ( $p < 0,05$ ). Минимальная же концентрация антибиотика сохраняется в подкожной клетчатке, которая, как известно, является «инкубатором» для микрофлоры. Выявленные особенности динамики содержания цефоперазона объясняют наибольшую вероятность инфекционно-воспалительных проблем именно в этой ткани, фактически подкожная клетчатка оказывается наиболее «слабым» местом в ране. В то же время именно в этой ткани передней брюшной стенки содержание цефоперазона является наиболее устойчивым. Именно это обстоятельство с высокой долей вероятности определяет хорошую клиническую результативность заживления раны, по нашим данным, развитие раневой инфекции сводится к минимуму – 0,44%.

**Выводы.** С помощью разработанной нами методики анализа цефоперазона на базе системы для капиллярного электрофореза («Капель 105М») доказано, что внутривенно введённый за 20 минут до операции антибиотик эффективно пенетрирует во все ткани операционного поля и определяется в них спустя 60 минут. Наибольшая концентрация цефоперазона приходится в коже, апоневрозе и брюшине, минимальное же содержание антибиотика наблюдается в подкожной клетчатке, однако этого явно достаточно для того, чтобы обеспечить надёжную протекцию зоны оперативного вмешательства от развития раневой инфекции. Представляется логичным и то, что разработанный метод капиллярного электрофореза позволяет объективно контролировать содержание цефоперазона в биологических объектах. Полученная информация объясняет превентивную ценность использования этого антибиотика в качестве средства периоперационной антибиотикопрофилактики при оперативном лечении вентральной грыжи.

## Литература

1. Гостищев В.К., Евсеев М.А., Изотова Г.Н., Балабекова Х.Ш. Антибиотикопрофилактика послеоперационных раневых осложнений в

абдоминальной хирургии (к обоснованию метода). Русский медицинский журнал, 2006; 4: 3.

2. Крючков 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; 8-0: 31-35.

3. 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: 40-43.