

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦЕФТРИАКСОНА В СТЕНКЕ ЧЕРВЕОБРАЗНОГО ОТРОСТКА ПРИ ОСТРОМ АППЕНДИЦИТЕ У ДЕТЕЙ

Бландинский В.Ф.¹, Рыбачков В.В.¹, Соколов С.В.^{1,2}, Анфиногенов А.Л.², Андреева А.Ю.^{1,2}, Андреев А.И.², Крючков В.Б.¹, Смирнова А.В.¹, Белякова М.И.¹

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, e-mail: nastena.kislova.96@mail.ru

Цель работы: качественная и количественная оценка тканевой концентрации цефтриаксона в стенке червеобразного отростка при остром аппендиците у детей методом капиллярного электрофореза, корреляции концентрации с дозой, временем введения препарата, клиническими проявлениями и формой острого аппендицита. Проведен анализ историй заболевания 30 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (Медиана (ME) = 10 лет, Нижний квартиль (LQ) = 8 лет, Верхний квартиль (UQ) = 13,5 года), которым была выполнена экстренная аппендэктомия. Всем пациентам выполнялась предоперационная антибиотикопрофилактика цефтриаксоном. У всех пациентов после оперативного вмешательства и удаления червеобразного отростка проводилась инцизионная биопсия червеобразного отростка с полнослойным забором его стенки. Оценивались фармакокинетические способности антибиотика методом капиллярного электрофореза. У всех пациентов зафиксировано нахождение цефтриаксона в исследуемых образцах, что свидетельствует о проникновении антибактериального препарата в стенку червеобразного отростка и его накоплении в червеобразном отростке при воспалении. Значения концентрации цефтриаксона в ткани червеобразного отростка соответствуют диапазону подавляющей концентрации для чувствительных и умеренно чувствительных штаммов. Отмечена корреляция между концентрацией цефтриаксона в тканях с оценкой выраженности симптомов и с характером выраженности деструктивных изменений червеобразного отростка. Полученные в результате клинического исследования данные свидетельствуют о том, что при внутривенном введении цефтриаксона в средних терапевтических дозировках у детей с острым аппендицитом происходит попадание антибиотика в ткани стенки червеобразного отростка. Цефтриаксон накапливается в тканях червеобразного отростка в дозах, в 2–4 раза превышающих минимальную подавляющую концентрацию для обычных возбудителей воспаления в червеобразном отростке. Полученные результаты позволяют считать целесообразной экстраполяцию на группы больных, которым возможно проведение консервативного лечения воспаления червеобразного отростка с помощью препарата цефтриаксон.

Ключевые слова: цефтриаксон, острый аппендицит, накопление в аппендиксе, капиллярный электрофорез.

DETERMINATION OF CEFTRIAXONE CONCENTRATION IN THE WALL OF THE APPENDIX IN ACUTE APPENDICITIS IN CHILDREN

Blandinskij V.F.¹, Rybachkov V.V.¹, Sokolov S.V.^{1,2}, Anfinogenov A.L.², Andreeva A.Ju.^{1,2}, Andreev A.I.², Kruchkov V.B.¹, Smirnova A.V.¹, Belyakova M.I.¹

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl;

Yaroslavl Children's Clinical Hospital, Yaroslavl, e-mail: nastena.kislova.96@mail.ru

Purpose of work: qualitative and quantitative assessment of tissue concentration of ceftriaxone in the wall of the vermiform process by capillary electrophoresis, correlation of concentration with dose, time of drug administration, clinical manifestations and form of acute appendicitis in children. 30 patients aged 2 to 17 years (Median (ME) = 10 years, Lower quartile (LQ) = 8 years, Upper quartile (UQ) = 13.5 years) who underwent emergency appendectomy were analyzed. All patients received preoperative antibiotic prophylaxis with Ceftriaxone. In all patients after surgical intervention and removal of the worm was performed incisional biopsy of the worm with full-layer sampling of its wall. The pharmacokinetic ability of the antibiotic was evaluated by capillary electrophoresis. We evaluated the pharmacokinetic ability of the antibiotic by capillary electrophoresis. We consider it reasonable to extrapolate such results to the groups of patients who can be conservatively treated with Ceftriaxone for inflammation of the vermiform process. In all patients the presence of ceftriaxone in the studied samples was recorded, which indicates the penetration of the antibacterial drug into the wall of the vermiform process and its accumulation in the vermiform process during inflammation. The concentration of ceftriaxone in the worm tissue corresponds to the range of suppressive concentration for sensitive and moderately sensitive strains. The correlation between the concentration of ceftriaxone in tissues with the evaluation of the severity of symptoms and with the character of the severity of destructive changes of the worm.

The data obtained as a result of the clinical study indicate that intravenous administration of Ceftriaxone in average therapeutic doses in children with acute appendicitis results in penetration of the antibiotic into the tissues

of the worm wall. Ceftriaxone accumulates in the tissues of the vermiform process in doses 2-4 times higher than the minimum suppressive concentration for common inflammatory pathogens in the vermiform process. The obtained results allow us to consider it reasonable to extrapolate to the groups of patients who can be conservatively treated with Ceftriaxone for inflammation of the vermiform process.

Keywords: ceftriaxone, acute appendicitis, accumulation in the appendix, capillary electrophoresis.

В последние годы в отечественной и зарубежной медицинской периодике появляется все больше сообщений о возможности консервативного лечения воспаления червеобразного отростка [1]. Консервативную терапию с целью купирования воспалительного процесса в червеобразном отростке рекомендуется начинать с использования антибактериальных препаратов [2, 3]. Вопросы о возможности введения антибиотиков для купирования процессов воспаления являются крайне дискуссионными и требующими научного обоснования. Проведение консервативной терапии острого аппендицита у взрослых рекомендуется в рамках зарегистрированных исследований [4]. Измерение количественной способности антибактериальных препаратов проникать в ткани аппендикса на фоне острых воспалительных процессов может дать основание для обоснования консервативного ведения пациентов.

Цефалоспорины 3-го поколения широко используются в ургентной детской хирургии, а также в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики острого аппендицита у детей [5].

Стоит отметить, что наиболее часто выделяемая микрофлора при остром аппендиците – аэробные микроорганизмы: *Esherichia Coli*, *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Streptococcus D*; анаэробы *Bacteroides Fragilis*, *Bacteroides Thetaiotaomicron*, *Peptostreptococcus Micros*, *Bilophila Wadsworthia*, *Lactobacillus spp* – и их комбинации [4]. При этом *Esherichia Coli* высеивается в 64,24% случаев [6]. Штаммы грамотрицательных бактерий демонстрируют высокую степень резистентности к антибактериальным лекарственным препаратам, показывая чувствительность ко всем антибактериальным препаратам лишь в 29,4% случаев. Наличие большого количества резистентных штаммов диктует необходимость применения антибиотиков бета-лактаминового ряда.

Согласно последним клиническим рекомендациям Российской Ассоциации детских хирургов 2016 года по лечению острого аппендицита, рекомендовано при всех видах деструктивного аппендицита у детей проводить антибактериальную терапию в процессе предоперационной подготовки, продолжать во время операции и в послеоперационном периоде [7]. В частности, в качестве периоперационной антибиотикопрофилактики используют цефтриаксон.

Цефтриаксон – антибактериальный препарат из класса цефалоспоринов 3-го поколения, в настоящее время находит широкое применение в лечении различных бактериальных инфекций [8].

Цефтриаксон обладает высоким бактерицидным действием, а также устойчивостью в отношении бета-лактамазных ферментов, продуцируемых большинством грамположительных и грамотрицательных бактерий. Антибиотик *in vitro* демонстрирует хорошую эффективность в отношении *Streptococcus spp.*, *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus* и грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*). Цефтриаксон не действует на метициллинрезистентные стафилококки, энтерококки и неферментирующие грамотрицательные бактерии [9]. Цефтриаксон разрешен в педиатрической практике [10].

В целом, антибиотик характеризуется линейной дозозависимой фармакокинетикой. В зависимости от дозы и путей введения максимальные концентрации в сыворотке колеблются в пределах от 38,0 мкг/мл до 257,0 мкг/мл.

При большинстве инфекций добиться успеха путем однократного введения цефтриаксона более чем в 90% случаев позволяет достижение высокой концентрации в тканях, которая превосходит минимально подавляющую концентрацию (МПК). В течение 24 часов концентрация цефтриаксона значительно превышает минимальные подавляющие концентрации для большинства возбудителей инфекций более чем в 60 тканях и жидкостях [11]. Цефтриаксон характеризуется хорошей способностью проникать в биологические жидкости и ткани организма.

Имеются сведения о накоплении цефтриаксона в миометрии при профилактическом применении цефтриаксона на плановом абдоминальном родоразрешении. При этом с помощью методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии были получены результаты, свидетельствующие о накоплении препарата в тканях в дозах, четырехкратно превышавших МПК, – $36,4 \pm 4,7$ мкг/г [9].

Данные об измерении концентрации и степени накопления цефтриаксона в стенке червеобразного отростка при его воспалении у детей в литературе отсутствуют.

Существуют различные методы, используемые для анализа фармакокинетических свойств лекарственных препаратов, такие как спектрофотометрические, хроматографические и электрофоретические.

В настоящее время капиллярный электрофорез является одним из перспективных методов анализа лекарственных средств в биологических субстратах, поскольку он обладает высокой эффективностью, экономичностью, простотой исполнения, расходом исследуемого

материала в малых количествах, а также дает возможность программированного обеспечения хода исследования и его результатов [12].

Целью исследования явилась качественная и количественная оценка тканевой концентрации цефтриаксона в стенке червеобразного отростка методом капиллярного электрофореза, корреляции концентрации с дозой, временем введения препарата, клиническими проявлениями и формой острого аппендицита у детей.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Областной детской клинической больницы г. Ярославля. В исследование включены 30 пациентов в возрасте от 2 до 17 лет (Медиана (ME) = 10 лет, Нижний квартиль (LQ) = 8 лет, Верхний квартиль (UQ) = 13,5 года), которым была выполнена аппендэктомия по экстренным показаниям при остром аппендиците с различной степенью деструкции червеобразного отростка. У всех пациентов до операции оценивали клиничко-лабораторные признаки острого аппендицита по шкале балльной оценки Pediatric Appendicitis Score. Всем пациентам выполнялась предоперационная антибиотикопрофилактика. Схема проведения предоперационной антибиотикопрофилактики при экстренной аппендэктомии в группе была следующей: однократное внутривенное медленное введение цефтриаксона перед оперативным вмешательством. Медиана дозы однократного введения составляла 1000 мг. Медиана разовой дозы в расчете на 1 кг массы тела составляла 25,5 мг/кг (LQ = 22,45 мг/кг; UQ = 32,95 мг/кг). Время введения до операции составляло от 30 до 210 минут (ME = 30 минут; LQ = 30 минут; UQ = 60 минут). В большинстве случаев антибактериальная профилактика проводилась за 30 минут до операции – у 23 пациентов (76,81%). У 2 (6,6%) пациентов введение цефтриаксона осуществлялось за 90 минут до вмешательства, также у 2 пациентов (6,6%) – за 180 минут, за 40, 60, 210 минут – по 1 пациенту (3,33%).

У всех пациентов после оперативного вмешательства и удаления червеобразного отростка проводили забор материала, полученного в ходе оперативного вмешательства. Для исследования проводили инцизионную биопсию червеобразного отростка с полнослойным забором его стенки. Остальную часть отростка отправляли на гистологическое исследование.

Биоптат исследуемого отростка помещали в стерильный флакон без добавления растворов и хранили при температуре – 15°C до выполнения анализа.

Фармакокинетические способности исследуемого антибиотика проводили методом капиллярного электрофореза в межкафедральной лаборатории аналитических методов исследования кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии Ярославского государственного медицинского университета. Метод капиллярного

электрофореза относится к современным и перспективным методам, точность которого сопоставима с высокоэффективной жидкостной хроматографией [12].

Электрофорез цефтриаксона проводили в системе капиллярного электрофореза «Капель-105М» (ОАО «Люмэкс-Центрум», Санкт-Петербург) с кварцевым капилляром внутреннего диаметра 75 мкм, эффективной длиной 65 см, встроенным УФ-спектрофотометрическим детектором с изменяемой длиной волны от 190 до 380 нм. Запись и обработку данных выполняли с использованием программы «Эльфоран» (ЗАО «Амперсенд», Россия).

Условия электрофореза: рабочий электролит (РЭ) – буферный раствор Бриттона–Робинсона (рН 12,0); растворитель пробы (РП) – РЭ, разбавленный в 10 раз водой; ввод пробы – давлением (30 мБар x 15 с); положительный электрод со стороны введения РЭ (напряжение: +20 кВ); детектирование в УФ области спектра, 265 нм.

Для оценки уровня цефтриаксона в ткани аппендикса в настоящем исследовании использованы МПК наиболее значимых возбудителей – энтеробактерий, стафилококков и стрептококков. Согласно данным NCCL Standards, МПК цефтриаксона для чувствительных возбудителей составляет 8 мкг/мл в биологических жидкостях, что с учетом пропорций биопсийного материала и рабочих растворов соответствует 8 мкг/г биологического материала.

При концентрации антибактериального препарата, которая превышает МПК в 4 раза, цефтриаксон наиболее эффективен в отношении всего спектра возбудителей, обладающих чувствительностью к нему [9]. Следовательно, целевым является уровень показателя 32 мкг/мл, дальнейшее увеличение концентрации в тканях не имеет практического смысла.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов зафиксировано нахождение цефтриаксона в исследуемых образцах, что свидетельствует о проникновении антибактериального препарата в стенку червеобразного отростка и его накоплении в червеобразном отростке при воспалении.

Максимальная концентрация (C_{max}) цефтриаксона в ткани аппендикса – 36,81 мкг/г, минимальная (C_{min}) – 16,11 мкг/г. Среднее значение концентрации цефтриаксона в ткани червеобразного отростка = 25,71 мкг/г ($LQ = 20,56$ мкг/г; $UQ = 30,28$ мкг/г), что соответствует диапазону подавляющей концентрации для чувствительных и умеренно чувствительных штаммов.

В исследуемой группе пациенты были разделены на 3 подгруппы. Первая – пациенты, у которых полученные значения превышали МПК в 2 раза ($Me = 20,79$; $LQ = 18,72$ мкг/г; $UQ = 23,11$ мкг/г) – 15 наблюдений (50%). Во второй подгруппе значения превышали МПК в 3 раза ($Me = 28,605$; $LQ = 27,84$ мкг/г; $UQ = 30,275$ мкг/г) – 10 наблюдений (30,3%). В третьей

подгруппе значения превышали МПК в 4 раза ($Me = 35,98$; $LQ = 34$ мкг/г; $UQ = 36,8$ мкг/г) – 5 наблюдений (16,7%).

Статистически значимой корреляции выраженности концентрации цефтриаксона в тканях червеобразного отростка с возрастом, сроком введения препарата и дозой введенного препарата в рамках клинического исследования выявлено не было ($p > 0,05$; $r_1 = -0,09$, $r_2 = 0,06$ и $r_3 = 0,12$ соответственно). Отмечена умеренная положительная корреляция между концентрацией цефтриаксона в тканях с оценкой выраженности симптомов по PAS ($p = 0,043$; $r = 0,41$) и более выраженная корреляция с характером выраженности деструктивных изменений червеобразного отростка ($p = 0,0067$; $r = 0,53$). При этом в ходе исследования в группе с наибольшим показателем накопления цефтриаксона в тканях было больше гангренозных форм аппендицита. Однако небольшой объем выборки в рамках клинического исследования и вероятность мультифакторной зависимости от третьих факторов не позволяют судить об эпидемиологическом значении этой корреляции.

Применение антибактериальной терапии для купирования воспалительного процесса в червеобразном отростке у детей в настоящее время доказывает свою эффективность. Однако нет четких критериев и данных, какой антибактериальный препарат необходимо использовать для лечения воспаления в аппендиксе неоперативным путем.

Согласно результатам исследования некоторых зарубежных авторов, эффективно использование амоксициллина/клавуланата или сочетания антибактериальных препаратов: цефтриаксон + метронидазол или цефотаксим + метронидазол [13]. Ряд авторов рекомендуют использование пиперациллина-тазобактама или цiproфлоксацина в комбинации с метронидазолом [14]. Антибактериальная терапия должна длиться, как минимум, 48 часов путем внутривенного введения с последующим переходом на пероральные приемы в течение 7–10 дней.

В Российских клинических рекомендациях по лечению острого аппендицита у взрослых 2023 года консервативную терапию рекомендуется начинать с внутривенного введения антибактериальных препаратов системного действия: пенициллинов в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз с последующим переводом на пероральный прием [4].

Выводы

Исследование показало, что накопление цефтриаксона в ткани аппендикса превышает МПК в 2–4 раза. Высокие концентрации антибиотика в полученных при исследовании образцах позволяют судить о возможности проникновения цефтриаксона в стенку червеобразного отростка и накоплении антибиотика в тканях в дозах, превышающих минимально подавляющую концентрацию, даже на фоне воспалительных изменений стенки червеобразного отростка.

Изучая полученные данные, можно сделать вывод, что спектр микробной чувствительности у цефтриаксона перекрывает аппендикулярную микрофлору. Следовательно, при достигнутом уровне концентрации препарат подавляет основную флору, которая вызывает воспаление в червеобразном отростке.

Заключение

Полученные в результате клинического исследования данные свидетельствуют о том, что при внутривенном введении цефтриаксона в средних терапевтических дозировках у детей с острым аппендицитом, происходит попадание антибиотика в ткани стенки червеобразного отростка. Через 30 минут после внутривенного введения цефтриаксон накапливается в тканях червеобразного отростка в дозах, в 2–4 раза превышающих минимальную подавляющую концентрацию для обычных возбудителей воспаления в червеобразном отростке. Спектр антибактериальной активности цефтриаксона включает в себя все основные возбудители воспаления в червеобразном отростке, а получаемая концентрация цефтриаксона в стенке аппендикса позволяет эффективно подавить активность или ликвидировать указанную микрофлору. В ходе исследования выявлено положительное корреляционное отношение концентрации цефтриаксона в стенке червеобразного отростка к выраженности воспалительных изменений в аппендиксе.

Полученные результаты позволяют считать целесообразной экстраполяцию на группы больных, которым возможно проведение консервативного лечения воспаления червеобразного отростка с помощью препарата цефтриаксон.

Список литературы

1. Coccolini F., Fugazzola P., Sartelli M., Cicuttin E., Sibilla MG., Leandro G., De' Angelis GL., Gaiani F., Di Mario F., Tomasoni M., Catena F., Ansaloni L. Conservative treatment of acute appendicitis // *Acta Biomed.* 2018. Vol. 89. Sup. 9. P. 119-134. DOI: 10.23750/abm.v89i9-S.7905.
2. Harnoss J.C., Zelenka I., Probst P., Grummich K., Müller-Lantzsch C., Harnoss J.M., Ulrich A., Büchler M.W., Diener M.K. Antibiotics versus surgical therapy for uncomplicated appendicitis: Systematic review and Meta-analysis of controlled trials // *Annals of Surgery.* 2017. Vol. 265. Is. 5. P. 889-900. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002039.
3. Salminen P., Tuominen R., Paajanen H., Rautio T., Nordström P., Aarnio M., Rantanen T., Hurme S., Mecklin J.P., Sand J., Virtanen J., Jartti A., Grönroos J.M. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial // *JAMA.* 2018. Vol. 320. Is. 12. P. 1259-1265. DOI: 10.1001/jama.2018.13201.

4. Общероссийская общественная организация "Российское общество хирургов". Российское общество эндоскопических хирургов // Клинические рекомендации «Острый аппендицит у взрослых». М., 2023. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/325_2 (дата обращения: 20.05.2024).
5. Daskalakis K., Juhlin C., Pählman L. The use of pre- or postoperative antibiotics in surgery for appendicitis: a systematic review// *Scandinavian Journal of Surgery*. 2014. Vol. 103. Is. 1. P. 14-20. DOI: 10.1177/1457496913497433.
6. Литвяков М.А., Кубраков К.М., Аверин В.И., Семенов В.М. Анализ этиологической структуры и резистентности возбудителей воспалительного процесса брюшной полости при остром деструктивном аппендиците у детей // *Вестник ВГМУ*. 2023. № 6. С. 35-46.
7. Российская ассоциация детских хирургов. Клинические рекомендации «Острый аппендицит у детей». М., 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/острый-аппендицит-у-детей-рекомендации-рф/15770> (дата обращения: 20.05.2024).
8. Richard J.F., Yitzhak T. Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century // *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 6. P. 25-64.
9. Коробков Н.А., Родионов Г.Г., Колобова Е.А. Периоперационная фармакокинетика цефтриаксона при абдоминальном родоразрешении // *Фарматека*. 2020. № 6. С. 61-64.
10. Linan Z., Chao W., Min J., Kexin Ch., Haiqin Zh., Zhe Ch., Liang H., Hailong Li. L. Zh., Imti Ch. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review // *Archives of Disease in Childhood*. 2020. Vol. 105. P. 981-985. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317950.
11. Christopher J.H., Denise B. Cephalosporins: A review // *Pediatrics in Reiew*. 2008. Vol. 29, Is. 8. P. 264-267. DOI: 10.1542/pir.29-8-264.
12. Крючков В.Б. Исследование цефоперазона в биологических объектах методами электрофореза: автореф. дис. ... канд. фарм. наук, Ярославль, 2018. 206 с.
13. George S., Xenophon S., Konstantinos Z., Ioannis S. Acute Appendicitis in Children: Causes and Treatment // *Appendicitis - Causes and Treatments*. 2023. IS. 978-1-83769-748-9. DOI: 10.5772/intechopen.1001482.
14. Peter C. Minneci, Erinn M. Hade, Amy E. Lawrence, Yuri V. Association of Nonoperative Management Using Antibiotic Therapy vs Laparoscopic Appendectomy With Treatment Success and Disability Days in Children With Uncomplicated Appendicitis // *JAMA*. 2020. P. E1-E13. DOI: 10.1001/jama.2020.10888.