УДК 615.281′33.015.3:616.155.2-092.9

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ЭДИЦИН» НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Сергеева Е.О., Терехов А.Ю., Доркина Е.Г., Саджая Л.А., Реккандт С.А., Скульте И.В., Папаяни О.И.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ Минздрава России», Пятигорск, e-mail: maklea@yandex.ru

Четырнадцатидневное применение препарата «Эдицин» в дозах 172 и 860 мг/кг свидетельствовало о развитии значительных сдвигов в качественном и количественном составах форменных элементов крови. Данные изменения были характерными для развивающихся на фоне интоксикации антибиотиком поражений, в первую очередь ренальной и гепатобилиарной систем, а также могли реализоваться в ходе прямого влияния антибиотика на этапы гемопоэза эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков. Введение эдицина сопровождалось развитием умеренной анемии с характерными количественными и морфологическими изменениями эритроцитов, активацией тромбоцитопоэза и значительным изменением лейкоцитарного состава крови. После отмены препарата в течение 14 дней не происходит полного восстановления гематологических показателей, а, напротив, изменения приобретают новую форму с сохранением сдвигов практически по всем показателям (лейкопения, моноцитопения, снижение доли юных нейтрофилов). Перечисленные изменения картины периферической картины крови более выражены при использовании антибиотика в токсической дозе 860 мг/кг.

Ключевые слова: антибиотик, гликопептид, дженерик, ванкомицин

STUDYING OF INFLUENCE OF THE PREPARATION «EDICIN» ON INDICATORS OF PERIPHERAL BLOOD

Sergeeva E.O., Terekhov A.Y., Dorkina E.G., Sadzhaya L.A., Rekkandt S.A., Skulte I.V., Papayany O.I.

Pyatigorsk medical and pharmaceutical institute, Pyatigorsk branch of the SBEI of HPE Volgograd state medical university, Pyatigorsk, e-mail: maklea@yandex.ru

Fourteen-day application of the preparation «Editsin» in doses of 172 and 860 mg/kg testified to development of considerable shifts in qualitative and quantitative structures of uniform elements of blood. These changes were characteristic for developing against intoxication an antibiotic of defeats, first of all renalny and gepatobiliarny systems, and also could be realized during direct influence of an antibiotic on stages hemopoiesiseritrotsitarny, leykotsitarny and trombotsitarny sprouts. Introduction edithin was accompanied by development of moderate anemia with characteristic quantitative and morphological changes of erythrocytes, activation thrombocytopoiesis and considerable change of leykotsitarny composition of blood. After preparation cancellation within 14 days there is no complete recovery of hematologic indicators, and opposite to change get a new form about preservation of shifts practically on all indicators (a leykopeniye, monocytosinging, decrease in a share of young neutrophils). The listed changes of a picture of a peripheral picture of blood are more expressed when using antibiotic in a toxic dose of 860 mg/kg.

Keywords: antibiotic, glykopeptid ,dgeneric, vancomicin

Ванкомицин является трициклическим гликопептидным антибиотиком, выделенным из Amycolatopsisorientalis. Бактерицидное действие ванкомицина проявляется в результате ингибирования биосинтеза клеточной стенки. Кроме того, ванкомицин может изменять проницаемость клеточной мембраны бактерий и изменять синтез РНК. Перекрёстная устойчивость между ванкомицином и антибиотиками других классов отсутствует.

Важным преимуществом гликопептидов перед многими другими антибиотиками является устойчивость к бета-лактамазам и активность в отношении метициллинрезистентных стафилококков. Гликопептиды в виде монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками применяют для лечения полирезистентных стафилококковых и энтерококковых инфекций. Они являются препаратами выбора для лечения инфекционных заболеваний, вызванных метициллинрезистентными стафилококками, и у пациентов с аллергией к цефалоспоринам. Ванкомицин используют для терапии тяжелых инфекций, часто угрожающих жизни, в том числе сепсиса, эндокардита, остеомиелита, перитонита, связанного с перитонеальным диализом, менингита, абсцессов мозга и легкого, псевдомембранозного колита. Кроме того, их считают препаратами выбора при пневмониях, вызванных пенициллинрезистентными пневмококками. Гликопептидные антибиотики рекомендуют применять для профилактики катетер-ассоциированных инфекций и инфекционных осложнений после имплантации искусственных протезов [1].

В России доступны следующие лекарственные формы ванкомицина: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500 и 1000 мг.

Цель исследования – оценка влияния препарата «Эдицин» на показатели периферической крови при изучении общетоксического действия, проводимого в условиях хронического эксперимента.

Материалы и методы исследования

«Эдицин» – исследуемый препарат, лиофилизат для приготовления раствора для инфузий. Активное вещество – ванкомицина гидрохлорид в количестве, эквивалентном 1 г (1000000 МЕ) ванкомицина; производитель Лек.д.д., г. Любляна, Словения.

Для проведения опыта было использовано 3 группы животных по 12 особей в каждой группе (6 самок и 6 самцов). Животные 1-й группы служили контролем, им ежедневно внутрибрюшинно вводили 0,9 % раствор натрия хлорида в эквиобъемном вводимым препаратам количестве – 1 мл/200 г. Животные 2-й группы получали внутрибрюшинные инъекции эдицина в дозе 172 мг/кг, 3-й группы – инъекции эдицина в дозе 860 мг/кг. Для оценки отдаленных результатов длительного введения исследуемых препаратов использовали еще 3 группы животных аналогичного состава, забой которых осуществляли через 2 недели после окончания введения эдицина. Введение веществ производили ежедневно. Продолжительность введения составила 14 дней [4, 5].

Гематологические исследования цельной крови выполнялись на автоматическом ветеренарном гематологическом анализаторе BC-2800 vet (Mindray). При забое готовили мазки крови (для определения лейкоцитарной формулы), собранную кровь смешивали с 6 % раствором трилона Б для дальнейших клинических исследований [3].

Принцип определения основан на методе импеданса, который заключается в определении количества и размера клеток в зависимости от изменения электрического сопротивления, когда частица (клетка) в токопроводящей жидкости проходит через маленькую апертуру. Каждая клетка при этом вызывает изменение импеданса проводящей суспензии клеток крови. Эти изменения регистрируются как увеличение напряжения между электродами. Количество импульсов определяет количество клеток. Амплитуда импульса пропорциональна объему клетки. Импульсы подсчитываются только в границах, которые находятся между заранее установленными нижними и верхними пределами (дискриминаторами).

Принцип измерения гемоглобина. Гемоглобин определяется в лизированном разведении 1:196 цианметгемоглобиновым методом. Реагент лизирует эритроциты, при этом высвобождается гемоглобин. Железо гемоглобина окисляется из двухвалентного в трехвалентное, формируя метгемоглобин, который реагирует с цианидом калия с образованием стабильного цианметгемоглобина или гемоглобинцианида. Затем концентрация гемоглобина измеряется фотометрически.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью параметрического критерия t Стьюдента с определением средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m).

Результаты исследования и их обсуждение

Количество эритроцитов в крови – один из наиболее важных показателей системы крови. В результате проведённого исследования установлено, что количество эритроцитов в крови опытных животных колебалось в пределах $5{,}3–5{,}7 \cdot 10^{12}$ клеток на литр крови, в то время как у контрольных животных (и у самок, и у самцов соответственно) количество эритроцитов составило $5{,}7 \cdot 10^{12}$ и $6{,}6 \cdot 10^{12}$ клеток на литр крови (табл. 1). Незначительное, но достоверное снижение количества эритроцитов на 13–19 % у опытных групп животных (преимущественно у самцов) можно расценивать как развитие эритроцитопении. Длительное введение препарата эдицина может привести к развитию железодефицитной анемии. В подтверждение этому в группе самцов и самок умеренно снижался уровень гемоглобина на 14 и 17 % соответственно при введении эдицина в дозе 860 мг/кг. Причем в группах животных с достоверным снижением концентрации гемоглобина в крови (максимальная доза препарата) отмечали достоверное по отношению к контролю уменьшение значения гематокрита. Это может быть обусловлено уменьшением количества эритроцитов с одновременной ренальной гипергидратацией у животных с более выраженным нефротическим синдромом, развивающимся под влиянием высокой дозы препарата.

Об участии гипергидратирующей компоненты свидетельствует и тот факт, что в группах крыс-самцов под влиянием исследуемого объекта, вводимого в дозе 172 мг/кг, при условии снижения количества эритроцитов примерно в том же объеме, что и в максимальной дозе, значения гематокрита не изменились [2]. Морфологическая картина эритроцитов у животных с максимальной дозой исследуемого препарата характерна для данных количественных изменений анемического характера – практически у всех животных встречается анизоцитоз и пойкилоцитоз 1–2 степени.

Через 2 недели после отмены препарата, вводимого в дозе 860 мг/кг, концентрация гемоглобина в крови также была ниже контрольного и у самцов, и у самок (табл. 2). Кроме того, аналогичные изменения произошли и в группах самок, получавших эдицин в дозе 172 мг/кг (содержание гемоглобина ниже контрольного значения 20 %).

Во всех опытных группах животных наблюдались характерные для анемии морфологические изменения эритроцитов, более выраженные при использовании препаратов в высокой дозе – анизоцитоз 2–3 степени (преимущественно мегалоцитоз от 7 до 15 гигантских эритроцитов на 100 клеток), пойкилоцитоз 1–2 степени. При рассмотрении гематологических препаратов крови в этих группах животных встречаются и другие

морфологические признаки нарушения эритропоэза – остатки ядерной оболочки мегалобластов (Кольца Кебота), тельца Жолли.

Следует отметить достоверный рост ретикулоцитов в опытных группах животных (у самок и у самцов в дозе 860 мг/кг) после отмены эдицина. В опытных группах самок после отмены эдицина в дозе 860 мг/кг содержание ретикулоцитов составляло 6,3 %, а у самцов – 6,5 %, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на развившуюся токсическую анемию.

Таблица 1

Показатели крови у крыс-самок и крыс-самцов после длительного приема препарата «Эдицин» (M ± m, *n* = 4–6)

Показатели	Исследуемые животные (доза)					
	Контроль, самки	Эдицин 172 мг/кг, самки	Эдицин 860 мг/кг, самки	Контроль, самцы	Эдицин 172 мг/кг, самцы	Эдицин 860 мг/кг, самцы
Эритроциты, 10^{12}/л	5,7 ± 0,11	5,7 ± 0,13	5,4 ± 0,39	6,6 ± 0,19	5,7 ± 0,13* –13 %	5,3 ± 0,85* -19 %
Ретикулоциты, %	3,1 ± 0,28	4,1 ± 0,25* +32 %	3,0 ± 0,33*	2,7 ± 0,56	2,1 ± 0,38	3,2 ± 0,94
Гематокрит, %	61,5 ± 0,85	58,5 ± 0,92	54,5 ± 5,78* –11 %	58,6 ± 2,23	61,5 ± 0,50	48,3 ± 3,20* –17 %
Гемоглобин, г/л	130,0 ± 6,37	119,4 ± 11,61	107,3 ± 16,71* –17 %	129,4 ± 5,60	134,9 ± 6,55	110,5 ± 4,29* –14 %
СОЭ, мм/час	6,7 ± 2,11	11,0 ± 2,17	17,5 ± 1,98 +162 %	9,8 ± 2,75	8,7 ± 2,16	18,3 ± 1,30* +86 %
Осмотическая резистентность, %	31,7 ± 1,67	35,0 ± 1,29	0,4 ± 0,24* –99 %	34,0 ± 2,92	35,8 ± 1,54	0,4 ± 0,29* –99 %
Тромбоциты, 10^9г/л	753,3 ± 49,44	831,1 ± 17,07	885,0 ± 33,79* +17 %	624,0 ± 34,87	798,3 ± 35,25 +27 %	775,0 ± 41,93 +24 %

Примечания: * – достоверно по отношению к контролю; во всех остальных случаях $P > 0,05$.

Таблица 2

Показатели крови у крыс-самок и крыс-самцов после отмены препарата «Эдицин» (M ± m, *n* = 4–6)

Показатели	Исследуемые животные (доза)					
	Контроль, самки	Эдицин 172 мг/кг, самки	Эдицин 860 мг/кг, самки	Контроль, самцы	Эдицин 172 мг/кг, самцы	Эдицин 860 мг/кг, самцы
Эритроциты, 10^{12}/л	5,7 ± 0,11	5,7 ± 0,06	5,8 ± 0,19	6,6 ± 0,19	6,9 ± 0,30	5,9 ± 0,25* –10 %
Ретикулоциты, %	3,1 ± 0,28	2,7 ± 0,19	6,3 ± 0,26 +103 %	2,7 ± 0,56	2,2 ± 0,20	6,5 ± 0,34* +140 %
Гематокрит, %	61,5 ± 0,85	58,0 ± 0,97	56,4 ± 1,08	58,6 ± 2,23	58,8 ± 2,01	61,8 ± 3,68
Гемоглобин, г/л	130,0 ± 6,37	103,8 ± 3,41* –20 %	98,3 ± 3,54* –24 %	129,4 ± 5,60	118,5 ± 3,17	94,5 ± 2,18* –24 %
СОЭ, мм/час	6,7 ± 2,11	7,6 ± 2,26	7,8 ± 1,39	9,8 ± 2,75	11,2 ± 2,47	9,5 ± 1,64
Осмотическая резистентность, %	31,7 ± 1,67	36,7 ± 2,05	38,7 ± 3,25	34,0 ± 2,92	41,0 ± 6,32	37,5 ± 2,52
Тромбоциты, 10^9г/л	753,3 ± 49,44	843,3 ± 8,43	1095,0 ± 51,8* +45 %	624,0 ± 34,87	786,7 ± 16,47* +26 %	1137,5 ± 85,96* +83 %

Примечание: * – достоверно по отношению к контролю; во всех остальных случаях $P > 0,05$

Введение эдицина в дозе 860 мг/кг сопровождалось значительным увеличением СОЭ у самцов на 86 %, и более значительным подъемом у самок соответственно на 162 %. СОЭ – неспецифический показатель диспротеинемии (нарушение нормального количественного соотношения между фракциями белков крови), сопровождающей процесс болезни. Основной причиной данных изменений СОЭ в опытных группах может служить, в первую очередь, мощная воспалительная реакция, возникающая при выраженном поражении почек, а также печени. Эти явления более выражены у самок,

соответственно изменения СОЭ имеют более выраженный характер у данного пола животных. Через 14 дней после отмены препаратов сохранялась тенденция к увеличению СОЭ, но во всех опытных группах отсутствовали достоверные изменения по отношению к контролю. Такой характер изменений СОЭ при сохранении значительной декомпенсации функции почек может быть объяснен снижением острой воспалительной реакции в почках по сравнению с животными, исследованными сразу после окончания введения препаратов, и наличием выраженных остаточных структурных и соответственно функциональных нарушений.

Длительное введение препарата в дозе 172 мг/кг (у крыс-самок и у крыс самцов), не оказало влияния на значения показателя осмотической резистентности, а в дозе 860 мг/кг эдицин заметно снижал осмотическую резистентность на 99%. После отмены препарата и в дозе 172 мг/кг и в дозе 860 мг/кг осмотическая резистентность максимально повысилась до уровня контрольных животных.

В группах крыс-самок при получении эдицина в большой дозе отмечалось незначительное достоверное увеличение уровня тромбоцитов примерно на 17%, а у крыс-самцов и в дозе 172 мг/кг, и в дозе 860 мг/кг увеличение уровня тромбоцитов – на 27, 24% соответственно.

После отмены препарата у крыс-самок в большой дозе уровень тромбоцитов нарастал и достиг + 45%, а у крыс-самцов после отмены и в дозе 172 мг/кг, и в дозе 860 мг/кг увеличение уровня тромбоцитов возросло с 26 до 83%, т.е. развивается тромбоцитемия. Исследование морфологической картины форменных элементов показало наличие мегакариоцитов у животных (и самки, и самцы) через 2 недели после отмены высоких доз эдицина. Данные изменения в содержании тромбоцитов характерны для печеночных патологий, часто провоцирующих усиление печеночного синтеза тромбопоэтина под влиянием активных интерлейкинов воспалительного процесса.

Использование препарата эдицина вызвало значительные изменения в лейкоцитарной формуле. Так у крыс самок введение эдицина в дозе 860 мг/кг сопровождалось ростом числа лейкоцитов относительно контроля на 124%. Эти изменения сопровождались нейтрофилией с выраженным сдвигом в лейкоцитарной формуле нейтрофилов вправо во всех опытных группах самок, характеризуемым увеличением доли сегментоядерных нейтрофилов (характерные изменения для заболеваний печени и почек). В то же время наблюдали снижение продукции клеток лимфатического ростка: процентное содержание лимфоцитов снижалось у крыс-самок под влиянием эдицина в дозах 172 и 860 мг/кг примерно от 31 до 56%. Интересным является тот факт, что эти изменения являются четко дозозависимыми – увеличение дозы от 172 до 860 мг/кг сопровождается дальнейшим достоверным снижением доли лимфоцитов, то есть развивается еще больший дисбаланс в соотношении основных групп лейкоцитов. Лимфоцитопения также часто сопровождает выраженную функциональную недостаточность почек.

Приём эдицина в дозе 860 мг/кг привёл к развитию моноцитопении – уменьшению количества моноцитов у крыс-самок на 45% и крыс-самцов на 60%.

В группах крыс самцов лейкоцитоз встречался во всех опытных группах – терапевтические дозы привели к увеличению количества лейкоцитов на 45%. В дозе 860 мг/кг под влиянием эдицина количество лейкоцитов увеличивалось примерно в 2,5 раза. Изменения соотношения субпопуляций лейкоцитов имели сходный с опытными группами самок характер за исключением того, что эти сдвиги преимущественно происходили под влиянием препарата в дозе 860 мг/кг.

Интересными и по некоторым позициям противоположными явились количественные и качественные лейкоцитарные изменения, развившиеся через 14 дней после окончания введения самцам и самкам исследуемого препарата: лейкоцитопения в группах, получавших препарат в дозе 860 мг/кг, восстановление процентного содержания лимфоцитов, зрелых форм нейтрофилов и снижение во всех опытных группах доли палочкоядерных нейтрофилов с сохранением в высокой дозе моноцитопении.

Выводы

Четырнадцатидневное применение эдицина в дозах 172 и 860 мг/кг в отношении состояния показателей периферической крови свидетельствовало о развитии значительных сдвигов в качественном и количественном составах форменных элементов крови. Данные изменения были характерными для развивающихся на фоне интоксикации антибиотиком поражений, в первую очередь ренальной и гепатобилиарной систем, а также могли реализоваться в ходе прямого влияния антибиотиков на этапы гемопоэза эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков. Введение эдицина сопровождалось развитием умеренной анемии с характерными количественными и морфологическими изменениями эритроцитов, активацией

тромбоцитопоэза и значительным изменением лейкоцитарного состава крови.

После отмены препарата в течение 14 дней не происходит полного восстановления гематологических показателей, а, напротив, изменения приобретают новую форму с сохранениемсдвигов практически по всем показателям (лейкопения, моноцитопения, снижение доли юных нейтрофилов). Перечисленные изменения картины периферической картины крови более выражены при использовании антибиотика в токсической дозе 860 мг/кг.

Список литературы

1. Ефременкова О. Антибиотики: жизнь продолжается // Наука и жизнь. – 2008. – № 3. – С. 12–14.

2. Василенко Ю.К. Клинико-биохимические основы патологии и биохимической лабораторной диагностики: учеб. пособие. – Пятигорск: Пятигорская ГФА, 2005. – 112 с.

3. Камышников В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 320 с.

4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. члена-кор. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2 изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.

5. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Наука, 2000. – 352 с.

References

1. Efremenkova O. Antibiotiki: zhiznprodolzhaetsya // Nauka i zhizn. 2008. no. 3. pp. 12–14.

2. Vasilenko Yu.K. Kliniko-bioximicheskie osnovypatologii i bioximicheskoj laboratornoj diagnostiki: ucheb. posobie. Pyatigorsk: Pyatigorskaya GFA, 2005. 112 p.

3. Kamyshnikov V.S. Klinicheskie laboratornye testy ot A do Ya i ix diagnosticheskie profili. M.: MEDpress-inform, 2009. 320 p.

4. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv / Pod obshhej red. chlena-kor. RAMN, prof. R.U. Xabrieva. 2 izd., pererab. idop. M.: OAO «Izdatelstvo «Medicina», 2005. 832 p.

5. Sernov, L.N. Elementy eksperimental'noj farmakologii / L.N. Sernov, V.V. Gacura. M.: Nauka, 2000. 352 p.

Рецензенты:

Василенко Ю.К., д.м.н., профессор кафедры биохимии и микробиологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск;

Компанцев В.А., д.фарм.н., профессор кафедры неорганической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 30.11.2013.