

Экспериментальное обоснование применения иммобилизированной формы мирамистина в лечении распространенного перитонита

© Б.С. СУКОВАТЫХ, М.А. ЗАТОЛОКИНА, А.В. МОСОЛОВА

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Актуальность. Летальность при распространенном перитоните колеблется от 16% до 30%.

Цель исследования. Экспериментальным путем изучить влияние иммобилизированной формы 0,01% мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы на течение воспалительного процесса в условиях распространенного гнойного перитонита.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 288 крысах - самцах линии «Wistar», разделенных на 3 группы по 96 особей в каждой. Животным 1-й группы (контрольной) через 24 часа после введения каловой взвеси в брюшную полость в асептических условиях производили лапаротомию и промывание брюшной полости физиологическим раствором. Животным 2-й группы (сравнения) на том же сроке на первом этапе вначале производили тщательную санацию брюшной полости физиологическим раствором с удалением гнойного выпота и пленок фибрина, а на втором этапе в нее вводили 5 мл водного раствора 0,01% мирамистина. В 3-й (опытной) группе после лапаротомии и санации брюшной полости физиологическим раствором 5 мл геля 0,01% мирамистина равномерно распределяли по всей поверхности брюшины. Противовоспалительную активность лекарственных форм оценивали по динамике лейкоцитоза и лейкоцитарного индекса интоксикации, а противовоспалительную – по динамике количества микроорганизмов в экссудате брюшной полости. Подсчитывалась летальность животных в каждой группе. На гистологическое исследование брали участки: тонкой и толстой кишки, париетальной брюшины, поджелудочной железы, печени.

Результаты. Противовоспалительная активность иммобилизированной формы 0,01% мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы превосходила водный раствор мирамистина 0,01% на 1-е сутки – в 1,3 раза, на 3-е сутки – в 1,6 раза, на 7-е сутки – в 1,5 раза. Противомикробная активность в опытной группе была на 1-е сутки выше в 1,3 раза, на 3-е сутки – в 1,9 раза, на 7-е сутки – в 1,7 раза, чем в группе сравнения. Уровень летальности в опытной группе был на 1-е сутки ниже в 1,5 раза, на 3-е сутки и 7-е сутки – в 1,4 раза, чем в группе сравнения. На первые сутки морфологическая картина перитонита в группах опытной и сравнения не имела существенных различий. На 3-и сутки в группе сравнения воспалительный процесс в брюшной полости был резко выражен, а в опытной группе интенсивность перитонита начала снижаться и к 7-м суткам он был полностью ликвидирован.

Заключение. Результаты исследования позволяют рекомендовать применение иммобилизированной формы 0,01% мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы при лечении распространенного перитонита.

Ключевые слова: распространённый перитонит; санация брюшной полости; водный раствор 0,01% мирамистина; гелевая форма 0,01% раствора мирамистина

Experimental Validation of the Use of Immobilized Form of Miramistin in the Treatment of Advanced Peritonitis

© B.S. SUKOVATYKH, M.A. ZATOLOKINA, A.V. MOSOLOVA

Kursk state medical university, Kursk, Russian Federation

Introduction. Mortality in generalized peritonitis ranges from 16% to 30%.

The aim of research was to experimentally study the effect of the immobilized form of 0.01% miramistin on the basis of sodium salt of carboxymethylcellulose on the course of the inflammatory process in generalized purulent peritonitis.

Materials and methods. The experimental study included 288 male Wistar rats, divided into 3 groups, 96 animals each. Animals of the 1st group (control) were exposed to laparotomy and lavage of the abdominal cavity with saline under aseptic conditions 24 hours after the introduction of fecal suspension into the abdominal cavity. Simultaneously, animals of the 2nd group (comparison) underwent a thorough sanitation of the abdominal cavity with saline with removal of purulent effusion and fibrin films at the first stage, and at the second stage, they were injected 5 ml of an aqueous solution of 0.01% miramistin. In animals of the 3rd (experimental) group, 5 ml of 0.01% miramistin gel was evenly distributed over the entire surface of the peritoneum after laparotomy and sanitation of the abdominal cavity with saline solution. The anti-inflammatory activity of the dosage forms was assessed by the dynamics of leukocytosis and the leukocyte index of intoxication, and the anti-inflammatory activity was assessed by the dynamics of the number of microorganisms in the abdominal exudate. The lethality of animals in each group was estimated. The following areas were taken for histological examination: small and large intestine, parietal peritoneum, pancreas, liver.

Results. The anti-inflammatory activity of the immobilized form of 0.01% miramistin on the basis of sodium carboxymethylcellulose was superior to the aqueous solution of miramistin 0.01% on the 1st day - 1.3 times, on the 3rd day - 1.6 times, on the 7th day - 1.5 times. Antimicrobial activity in animals of the experimental group was 1.3 times higher on the 1st day, 1.9 times higher on the 3rd day, and 1.7 times higher on the 7th day than in the comparison group. The mortality rate in animals of the experimental group was 1.5 times lower on the 1st day, and 1.4 times lower on the 3rd and 7th days than in animals of the comparison group. On the first day, the morphological picture of peritonitis in animals of the experimental and comparison groups had no significant differences.

Поступила / Received | 05.10.20. | Принята в печать / Adopted in printing | 11.10.20. | Опубликовано / Published | 26.03.21.



On the 3rd day in animals of the comparison group, the inflammatory process in the abdominal cavity was pronounced, and in the experimental group, the intensity of peritonitis began to decrease, and by the 7th day it was completely eliminated.

Conclusion. *The results of the study allow recommending the use of the immobilized form of 0.01% miramistin based on sodium carboxymethylcellulose in the treatment of generalized peritonitis.*

Keywords: *diffuse peritonitis; abdominal cavity irrigation; aqueous solution of miramistin 0,01%; gel form of miramistin 0,01%*

Распространенный перитонит был, есть и будет одной из актуальных проблем абдоминальной хирургии. Несмотря на все успехи современной медицины летальность при этой патологии не удается уменьшить ниже 16-20% [1,2]. Попадание патогенной микрофлоры в брюшную полость вызывает образование перитонеального экссудата, содержащего большое количество экзо и эндо токсинов, всасывание которых ведет к массивному выбросу цитокинов эндотелием сосудов и клетками крови [3]. Провоспалительные цитокины повреждают микроциркуляторное русло и нарушают перфузию жизненно важных органов, что приводит к развитию полиорганной недостаточности [4]. Поэтому в лечении перитонита важная роль принадлежит санации брюшной полости [5].

В Российских клинических рекомендациях по лечению острого перитонита не рекомендуется для промывания брюшной полости использовать водные растворы антисептиков по ряду причин. Во-первых, в связи с кратковременностью воздействия и быстрой инактивацией в условиях гнойного воспаления. Во-вторых, возможностью токсического воздействия на организм больного, так как для тщательной санации брюшной полости необходимо использовать от 2 до 6 литров жидкости [6]. Поэтому большинство хирургов после промывания брюшной полости несколькими литрами дистиллированной воды или физиологического раствора для подавления оставшейся микрофлоры в нее вводят в неё 200-300 мл водного раствора антисептика: фурацилина, хлоргексидина, диоксида, гипохлорита и др. [7].

Оптимизация лечения перитонита, с нашей точки зрения, может быть достигнута применением двухэтапной санацией брюшной полости. На первом этапе выполняют чисто механическое удаление гнойного выпота, в котором содержатся микроорганизмы и их токсины с помощью физиологического раствора. На втором этапе в брюшную полость вводится пролонгированная гелевая форма антисептика, обеспечивающая длительный антимикробный эффект и не подвергающаяся инактивации гнойным экссудатом.

В начале 21 века в нашей клинике была разработана и успешно применена на практике гелевая иммобилизованная форма гипохлорита натрия при лечении распространенного перитонита. Однако дальнейшие исследования показали, что гипохлорит натрия обладает цитотоксическим действием на лейкоциты угнетая иммунный статус пациента, который при распространенном перитоните находится на низком уровне [8].

Одним из самых эффективных антисептиков является водный раствор 0,01% мирамистина. Отечественный антисептик эффективен в отношении грамм-положительных и грамм отрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, обладающих высокой резистентностью к антибактериальным препаратам, грибам и даже вирусам. Мирамистин обладает местным иммуностимулирующим действием. Сообщений о негативном влиянии мирамистина на иммунитет пациента не опубликовано. Пролонгированная форма препарата для лечения распространенного перитонита до настоящего времени не применялась.

Цель

Экспериментальным путем изучить влияние иммобилизованной формы 0,01% мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы на течение воспалительного процесса в условиях распространенного гнойного перитонита.

Материалы и методы

Экспериментальное исследование проводили на 288 крысах - самцах линии «Wistar» массой 200-250 гр. на базе лаборатории «Экспериментальной хирургии и онкологии НИИ экспериментальной медицины» ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. Перед исследованием животные проходили 2-х недельный карантин для исключения сопутствующих заболеваний. Экспериментальное исследование проведено в соответствии с этикой и правилами проведения биомедицинских исследований с участием животных, утвержденных Конвенцией Совета Европы в 1986 году и приказом 267 Минздрава России от 19.06 2003 года «Об утверждении правил лабораторной практики». Всем животным моделирование перитонита осуществлялось по методике разработанной в клинике, путем введения в брюшную полость животным 10% каловой взвеси (патент РФ на изобретение 2338265) [9]. Манипуляции на животных проводились под общим обезболиванием. В качестве средства для наркоза применялся эфир. Эвтаназию животных проводили путем передозировки наркотического средства.

Перед операцией готовили пролонгированную форму мирамистина 0,01%, по следующей методике. 2 грамма порошка натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ) заливали 100 мл раствора 0,01% мирамистина. Через 2 часа после набухания карбоксиметилцеллюлозы гель переливали во флакон емкостью 100 мл и стерилизовали в автоклаве под давлением в

Таблица 1. Динамика показателей эндогенной интоксикации у экспериментальных животных, Ме (25;75)**Table 1.** Dynamics of indices of endogenous intoxication in experimental animals Me (25;75)

Показатели / Indicators	Сутки / Day	Группы животных / Animal groups		
		1 (n=96)	2 (n=96)	3 (n=96)
Лейкоциты *10 ³ мл.(здоровые животные 8,7*±0,5) / Leukocytes * 10 ³ ml. (Healthy animals 8.7 * ± 0.5)	1	20,1 (19,4;20,2)	16,2 * (15,5;16,6)	14,1 * ** (13,4;14,5)
	3	19,2 (18,7;20,1)	12,5* (11,8;12,9)	9,6* ** (8,9;10,02)
	7	17,3 (16,8;18,1)	10,1 * (9,4;10,5)	8,4 * ** (7,7;8,8)
ЛИИ усл.ед.(здоровые животные 1,3±0,3) / Leukocyte intoxication index conventional units (healthy animals 1.3 ± 0.3)	1	8,1 (7,2;8,8)	5,1 * (4,4;5,5)	4,1 * ** (3,4;4,5)
	3	7,4 (6,4;7,9)	4,6 * (3,9;5,02)	2,9 * ** (2,2;3,3)
	7	5,2 (4,3;6,2)	2,1* (1,4;2,5)	1,4* ** (0,7;1,8)

Примечания: *-p < 0,05 по сравнению с показателями первой группы

**-p < 0,05 по сравнению с показателями второй группы

1,1 атмосферу в течении 10 минут. После этого гель был готов к применению.

Животные были разделены на три группы, по 96 животных в каждой группе. Животным 1-й группы (контрольной) через 24 часа после введения каловой взвеси в асептических условиях производили лапаротомию и промывание брюшной полости физиологическим раствором. Животным 2-й группы (сравнения) на том же сроке, на первом этапе вначале производили тщательную санацию брюшной полости физиологическим раствором с удалением гнойного выпота и пленок фибрина, а на втором этапе в нее вводили 5 мл водного раствора 0,01% мирамистина. В 3-й (опытной) группе после лапаротомии и санации брюшной полости физиологическим раствором 5 мл геля 0,01% мирамистина равномерно распределяли по всей поверхности брюшины (патент РФ на изобретение) [10].

На протяжении всего эксперимента проводили динамическое наблюдение за общим состоянием животных. Из эксперимента выживших животных выводили в конце 1, 3, 7 суток после операции по 5 особей в каждой группе, путем передозировки средств для наркоза.

Перед выведением животных из эксперимента производили забор крови для ее общего анализа и подсчета лейкоцитарного индекса интоксикации. После

выведения животных из эксперимента в указанные сроки производили вскрытие брюшной полости. Оценивали характер и количество выпота. Экссудат брали на бактериологический посев с подсчетом количества микроорганизмов в 1 мл выпота. Подсчитывалась летальность животных в каждой группе. На гистологическое исследование брались участки: тонкой и толстой кишки, париетальной брюшины, поджелудочной железы, печени. Париетальная брюшина и органы брюшной полости подвергались гистологическому исследованию по общепринятой методике, с фиксацией препаратов в нейтральном формалине, заливкой в парафин и окраской срезов гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону (пикро-фуксинном).

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Microsoft Excel 2010, вычисляли медиану, 25 и 75 перцентиль (Ме (25; 75)). Достоверность отличий между показателями групп оценивали по критерию Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Динамика показателей эндогенной интоксикации представлена в таблице 1.

Таблица 2. Динамика количества микроорганизмов Ме (25;75), КОЕ*10⁻³/мл**Table 2.** Dynamics of the number of microorganisms Me (25; 75), CFU * 10⁻³/ml

Сроки после операции / Terms after surgery	Группы животных		
	1 (n=96)	2 (n=96)	3 (n=96)
1 сутки / 1 day	118,4 (116,4;122,3)	67,1 (65,7;70,1)*	53,9 (50,4;56,2)* **
3	92,9 (90,3;94,5)	24,1 (21,4;26,2)*	11,7 (10,1;12,7)* **
7	64,7 (62,8;66,7)	16,9 (14,1;18,4)*	9,7 (8,4;10,7)* **

Примечания: *-p < 0,05 по сравнению с показателями первой группы

**-p < 0,05 по сравнению с показателями второй группы

Таблица 3. Динамика летальности экспериментальных животных

Table 3. Dynamics of lethality in experimental animals

Сроки после операции / Terms after surgery	Группы животных / Animal groups					
	1 (n=96)		2 (n=96)		3 (n=96)	
	Абс / Abs.	%	Абс / Abs.	%	Абс / Abs.	%
1 сутки / 1 day	58	60,4	39	40,6*	26	27* **
3 сутки / 3 days	14	14,6	10	10,4*	7	7,3* **
7 сутки / 7 days	9	9,4	7	7,3*	5	5,2* **
Итого / Total	81	84,4	56	58,3*	38	39,5* **

Примечания: *-p <0,05 по сравнению с показателями первой группы

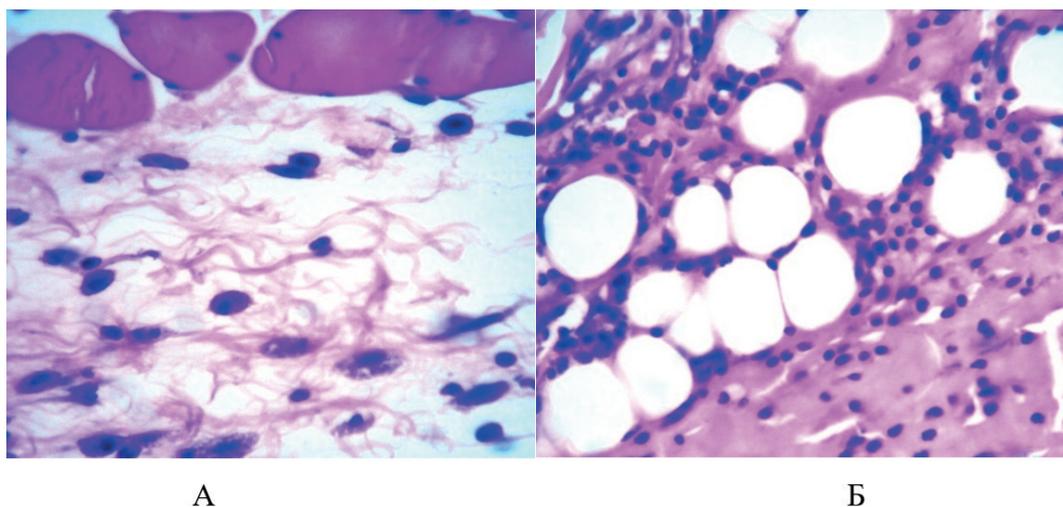
**-p <0,05 по сравнению с показателями второй группы

Динамика лейкоцитарной реакции у животных первой группы свидетельствует о наличии активного гнойного воспаления в брюшной полости. При введении в брюшную полость раствора 0,01% мирамистина на 1-е сутки количество лейкоцитов было в 1,9 раза выше нормы, на 3-е сутки - в 1,5 раза, на 7-е сутки - в 1,2 раза. При введении иммобилизированной формы 0,01% мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы на 1-е сутки количество лейкоцитов было в 1,6 раза выше нормы, на 3-е сутки количество лейкоцитов было больше по сравнению с нормой в 1,1 раза, на 7-е сутки наблюдалась нормализация лейкоцитарной реакции. Аналогичным образом изменялся лейкоцитарный индекс интоксикации. Противовоспалительная активность иммобилизированной формы 0,01% мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы превосходила водный раствор мирамистина 0,01% на 1-е сутки - в 1,3 раза, на 3-е сутки - в 1,6 раза, на 7-е сутки - в 1,5 раза. Результаты бактериологического исследования экссудата из брюшной полости представлены в таблице 2.

При бактериологическом исследовании количество микроорганизмов в 1 мл экссудата из брюшной полости на 1-е сутки после операции в группе сравнения было в 1,7, а в опытной группе в - 2,2 раза; на 3-е сутки эксперимента, соответственно, в 3,8 и 7,3 раза; на 7-е сутки - в 3,7 и 6,3 раза ниже чем в контрольной. При сопоставлении опытной группы и группы сравнения микробная обсемененность в опытной группе была на 1-е сутки ниже в 1,3 раза, на 3-е сутки - в 1,9 раза, на 7-е сутки - в 1,7 раза.

Динамика летальности в исследуемых группах животных представлена в таблице 3.

Из таблицы видно, что на 1-е сутки эксперимента в группе сравнения летальность была в 1,5 раза, а в опытной в 2,2 раза; на 3-е сутки эксперимента, соответственно, в 1,4 и 2 раза; на 7-е сутки - в 1,3 и 1,8 раза ниже, чем в контрольной группе. При сопоставлении опытной группы и группы сравнения уровень летальности в опытной группе был на 1-е сутки ниже в 1,5 раза, на 3-е сутки и 7-е сутки - в 1,4 раза.

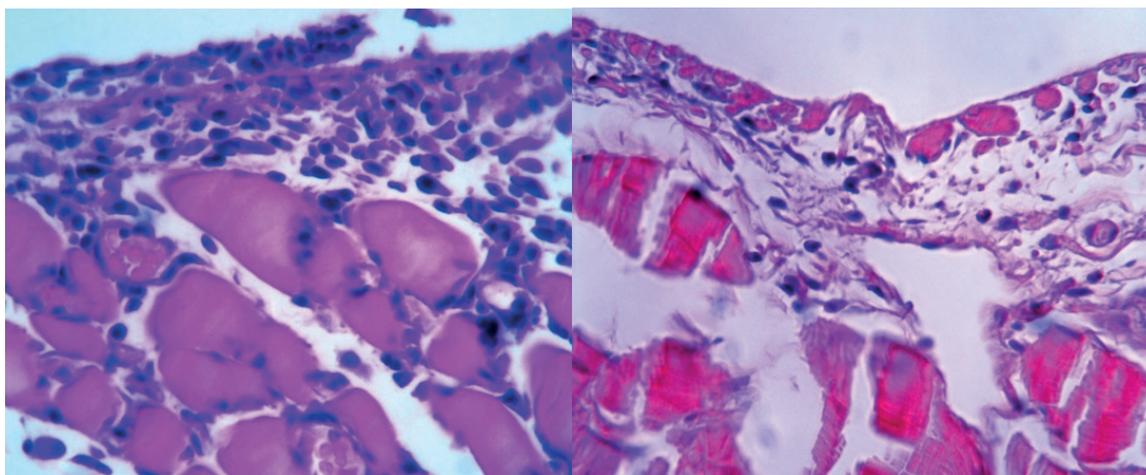


А

Б

Рис. 1. Микрофотография среза передней брюшной стенки в области париетального листка брюшины на 1 сутки после оперативного вмешательства: А - санация раствором мирамистина. Б - санация гелем мирамистина. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Fig. 1. Micrograph of a section of the anterior abdominal wall in the area of the parietal leaf of the peritoneum on day 1 after surgery: A - sanitation with miramistin solution. B - sanitation with miramistin gel. Stained with hematoxylin and eosin. Uv. x400.

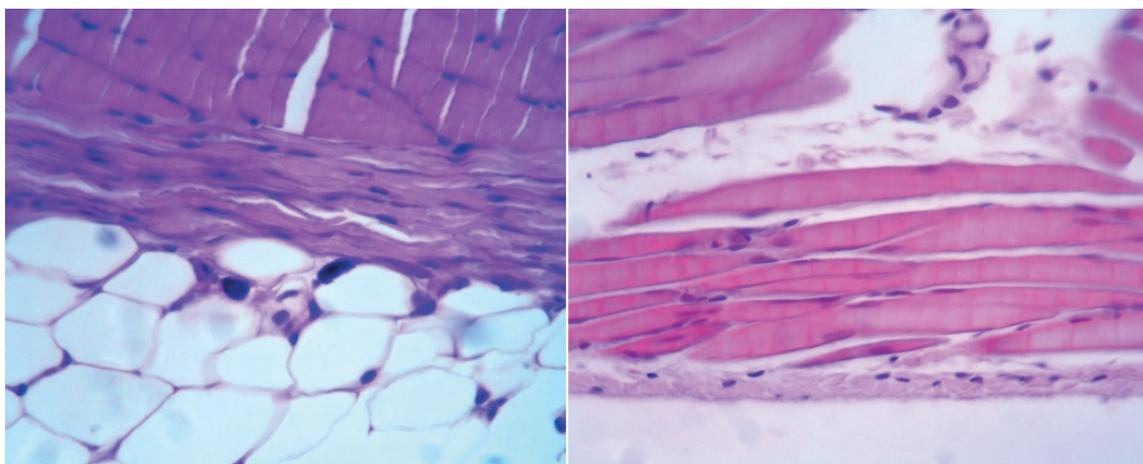


А

Б

Рис. 2 Микрофотография среза передней брюшной стенки в области париетального листка брюшины на 3 сутки после оперативного вмешательства: А - санация раствором мирамистина. Б - санация гелем мирамистина. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. x400.

Figure: 2 Micrograph of a section of the anterior abdominal wall in the area of the parietal layer of the peritoneum on the 3rd day after surgery: A - sanitation with miramistin solution. B - sanitation with miramistin gel. Stained with hematoxylin and eosin. Uv. x400.



А

Б

Рис. 3. Микрофотография среза передней брюшной стенки в области париетального листка брюшины на 7 сутки после оперативного вмешательства: А - санация раствором мирамистина. Б - санация гелем мирамистина. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. x400 (Б).

Fig. 3. Micrograph of a section of the anterior abdominal wall in the area of the parietal layer of the peritoneum on the 7th day after surgery: A - sanitation with miramistin solution. B - sanitation with miramistin gel. Stained with hematoxylin and eosin. Uv. x400 (B).

Многоэтапное комплексное морфологическое исследование проводилось на 1-е, 3-и и 7-е сутки эксперимента. У животных контрольной группы гистологическая картина на этих сроках подробно описана нами ранее в предшествующей работе и характеризовалась стадийностью патоморфологических изменений в брюшине в различные фазы течения перитонита [11].

При микроскопическом изучении гистологических срезов передней брюшной стенки со стороны брюшной полости на 1 сутки после санации водным раствором мирамистина, в области париетального листка брюшины визуализировались рыхло расположенные коллагеновые волокна, между которыми определялись клетки фибробластического дифферона

и воспалительного компонента. Плотность клеток высокая. Среди клеточного состава в поле зрения преобладали лимфоциты, нейтрофилы, моноциты и единичные макрофаги (рис. 1А).

При микроскопии срезов толстой кишки было отмечено, что слизистая и подслизистая оболочки без выраженных деструктивных изменений. При изучении мышечной оболочки обращало на себя внимание наличие реактивно измененных ганглиев межмышечного нервного сплетения (Ауэрбаховского сплетения). Ганглии крупных размеров, содержали гиперхромные нейроны, с признаками отека цитоплазмы и чередующиеся со сморщенными нормо- и гипохромными нейронами.

При изучении срезов поджелудочной железы хорошо визуализировались ацинусы с ярко выраженными зимогенной и гомогенными зонами. Островки Лангерганса без реактивных изменений. При этом, следует отметить, что эпителий висцерального листка брюшины был реактивно изменен, клетки набухшие, их форма варьировала от плоской до кубической. Под мезотелием в рыхлой соединительной ткани определялись признаки интерстициального отека.

Гистологическая картина висцеральной и париетальной брюшины свидетельствовала о наличии активного, резко выраженного воспалительного процесса.

При микроскопическом изучении гистологических срезов передней брюшной стенки со стороны брюшной полости, на 1 сутки после санации гелевой формой мирамистина в области париетального листка брюшины визуализировались рыхло расположенные коллагеновые волокна, между которыми определялись клетки фибробластического дифферона и воспалительного компонента. Плотность клеток высокая. В поле зрения преобладали тучные клетки в стадии накопления секрета и макрофаги. Визуализировались единичные лимфоциты и нейтрофилы (рисунок 1Б).

Микроскопия срезов стенки толстого отдела кишечника выявила обильную круглоклеточную инфильтрацию как в слизистой, так и в подслизистой оболочках. Относительно мышечной оболочки без особенностей. Однако, следует отметить, что в некоторых участках определялось утолщение серозной оболочки и скопление в них клеток фиброцитарного, макрофагального и воспалительного рядов.

При изучении срезов поджелудочной железы обращало на себя внимание наличие утолщенного, с признаками отека, висцерального листка брюшины, в толще которого преобладает клеточный компонент. Среди клеток визуализировались преимущественно нейтрофилы, лимфоциты и единичные макрофаги.

Морфологическая картина через сутки после санации гелевой формой свидетельствовала о выраженном воспалительном процессе в париетальной и висцеральной брюшине. Существенных различий между опытной группой и группы сравнения на этом сроке нет.

Гистологическое исследование париетального листка брюшины на 3-е сутки эксперимента после санации водной формой выявило увеличение признаков нарастания морфологических изменений в сторону воспаления. В частности, наблюдалась инфильтрация клетками воспалительного ряда (нейтрофилы и лимфоциты) соединительной ткани брюшины и прослоек между симпластами скелетной мышечной ткани. Выражены признаки отека интерстиция соединительной ткани. Со стороны микроциркуляторного русла наблюдалось выраженное кровенаполнение и капилляростаз (рис. 2А).

При исследовании срезов толстой кишки структурных изменений в слизистой, подслизистой, мышечной оболочках не выявлено. Однако, в межмышечных ганглиях наблюдалось преобладание гиперхромных нейронов. В висцеральном листке брюшины, покрывающем толстую кишку отмечалось наличие реактивных изменений в мезотелии, которые выражались в изменении формы мезотелиоцитов от плоской до кубической и высокой призматической, отеке цитоплазмы и гипербазофилии. Со стороны кровоснабжения толстой кишки обращало на себя внимание расширение кровеносных сосудов венозного русла с краевым стоянием лейкоцитов, так называемый «краевой пул», и выход клеток крови лейкоцитарного звена в окружающую соединительную ткань.

Изучение срезов поджелудочной железы также выявило наличие круглоклеточной инфильтрации в области соединительной ткани покрывающей ее капсулы и висцеральной брюшины, кровенаполнение кровеносных сосудов с признаками тромбоза. Среди клеток в поле зрения преобладали нейтрофилы, лимфоциты и макрофаги. Определялись единичные тучные клетки в стадии накопления секрета. Инфильтрации стромы нет, паренхима органа без особенностей.

Через 3 суток после санации водным раствором в париетальной и висцеральной брюшине сохранялась картина выраженного воспаления.

На 3-и сутки после санации гелевой формой в области париетального листка брюшины отмечалось наличие признаков воспаления – высокая плотность клеток, среди которых преобладают клетки гранулоцитарного ряда. В большинстве срезов наблюдалось подпаивание к париетальному листку брюшины серозных оболочек органов брюшной полости (рис. 3Б).

В стенке толстой кишки наблюдается круглоклеточная инфильтрация не только слизистой и подслизистой оболочек, но и мышечной оболочки. Со стороны межмышечного нервного сплетения реактивных изменений не выявлено. Висцеральная брюшина без патологии, мезотелиоциты плоские без признаков реактивно-деструктивных изменений.

Со стороны поджелудочной железы следует отметить наличие интерстициального отека в области капсулы и наличие в ее толще клеток воспалительного ряда с преобладанием в поле зрения нейтрофилов и лимфоцитов. При этом, обращало на себя внимание сохранность мезотелия на фоне увеличения размеров клеток.

На этом сроке, после применения гелевой формы, в париетальной брюшине сохранялся умеренно выраженный воспалительный процесс и постепенное снижение его интенсивности в висцеральной брюшине.

На 7-е сутки после санации водным раствором в срезах передней брюшной стенки со стороны париетального листка брюшины в соединительной ткани определялось значительное количество тучных клеток, находящихся в стадии дегрануляции и умеренное

количество клеток воспалительного ряда. В участках сращения париетального листка брюшины с сальником или брыжейкой, так же, наблюдалось большое количество тучных клеток, как в стадии дегрануляции, так и в стадии накопления секрета (рис. 3А).

Изучение слизистой и подслизистой оболочек толстого отдела кишечника не выявило деструктивных изменений. В межмышечных ганглиях мышечной оболочки продолжают в поле зрения преобладать гиперхромные нейроны, при этом, признаков периллюлярного отека нет. Мезотелий образован плоскими клетками, без признаков воспаления и реактивных изменений.

В области поджелудочной железы продолжает сохраняться круглоклеточная инфильтрация стромы органа. В поле зрения преобладают лимфоциты и нейтрофилы. При этом, паренхима органа сохранна, хорошо визуализируются ацинусы с четко выраженными зимогенной и гомогенной зонами.

Через 7 суток после санации водным раствором динамика течения перитонита положительная. Однако, воспалительный процесс полностью не купирован.

Через 7 дней от начала эксперимента было выявлено, что санация гелевой формой мирамистина привела к стиханию воспалительного процесса в париетальной брюшине, что выражалось в значительном снижении плотности клеток и изменении их качественного состава. В поле зрения визуализировались преимущественно клетки фибробластического дифферона и единичные лимфоциты. Мезотелий был без особенностей (рис. 3Б).

В области толстой кишки в толще мышечной оболочки в поле зрения продолжали визуализироваться единичные лимфоциты. В области серозной оболочки, наблюдалось увеличение и утолщение волокон соединительной ткани (определялись признаки фиброза серозной оболочки), на фоне неизменной формы мезотелиоцитов, что свидетельствовало о ликвидации воспаления висцеральной брюшины.

В соединительнотканной капсуле поджелудочной железы продолжала сохраняться круглоклеточная инфильтрация с преобладанием в поле зрения лимфоцитов и тучных клеток в стадии накопления секрета. Паренхима органа не изменена, хорошо визуализируются экзокринная и эндокринная части. Воспалительный процесс в паренхиматозном органе завершен.

Мирамистин по своей химической структуре относится к четвертичным аммониевым соединениям,

которые являются катионными антисептиками. Поверхностно активные вещества разрывают наружную оболочку микробной клетки, приводя ее к гибели. Мирамистин легко иммобилизуется на карбоксиметилцеллюлозы, что делает возможным создания его гелевой формы. При смешивании мирамистина и кабоксиметилцеллюлозы не образуется новая лекарственная форма, а возникает лишь пролонгация лечебного действия антисептика. Проведенные ранее исследования показали, что лечебный эффект пролонгированных антисептиков длится 3-4 часа, тогда как их водных растворов не превышает 20-30 минут [12]. При введении в брюшную полость животных антисептик равномерно распределяется по всей ее площади, покрывая как висцеральную так и париетальную брюшину. Результаты нашего исследования достоверно показали преимущество гелевой формы антисептика мирамистина над его водным раствором в лечении распространенного экспериментального перитонита. Противовоспалительная эффективность гелевой формы превосходила водную в 1,5 раза, а противомикробная-в 1,7 раза, что позволило снизить летальность в 1,4 раза к концу эксперимента. Кроме этого, гелевая форма антисептика на карбоксиметилцеллюлозе обладает противоспаечным действием, что при лечении перитонита особенно важно [13].

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о высокой противовоспалительной и антимикробной активности иммобилизованной формы 0,01% мирамистина на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, что позволяет рекомендовать ее применение в клинической практике.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Курского государственного медицинского университета. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей медицинского назначения авторы не получали.

Одобрение комитета по этике

Положительное заключение на экспериментально-клиническое исследование регионального этического комитета Курского государственного медицинского университета получено 05.03.2018 года, протокол №2.

Список литературы

1. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Подачин П.В., Сергеева М.А. Критерии выбора эффективности тактики хирургического лечения распространенного перитонита. *Анналы хирургии*. 2013; 2:48-54.
2. Budamala S, Penugonda A, Prakash GV, Ramaniah NV. Evaluation of Various Prognostic Factors in Perforative Peritonitis Management. *Journal of Evidence based Medicine and Healthcare*. 2015; 2 (38):6027-6035

References

1. Savel'ev VS, Gel'fand BR, Filimonov MI, Podachin PV, Sergeeva NA. Criteria for the selection of effective surgical treatment of widespread peritonitis. *Annaly khirurgii*. 2013;2:48-54 (in Russ.)
2. Budamala S, Penugonda A, Prakash GV, Ramaniah NV. Evaluation of Various Prognostic Factors in Perforative Peritonitis Management. *Journal of Evidence based Medicine and Healthcare*. 2015; 2 (38):6027-6035

3. Коровин А.Я., Базлов С.П., Андреева Н.Б., Нарсиз В.В., Трифанов Н.А. Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространенным перитонитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;6:78-83.
4. Алиев С.А., Алиев Э.С. Абдоминальный сепсис: состояние проблемы, интегральные оценки системы тяжести течения и критерии прогноза исхода. *Вестник хирургии им.И.И.Грекова*. 2018;177(5):108-112.
5. Mu H, Yang M, Zhang Y. Pet-related *Pasteurella multocida* induced peritonitis in peritoneal dialysis: a case report and review of the literatures. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):102-108.
6. Острый перитонит. Клинические рекомендации Российского общества хирургов. М.: Медицина. 2017;98.
7. Малков И.С., Филипов В.А., Коробков В.Н., Тагиров М.Р. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения. *Практическая медицина*. 2017;107(6):46-49.
8. Ивашенко В.В., Кирпатовский В.И., Чернышев И.В., Синюхин В.Н., Харламова Л.А., Ходырева Л.А., Никонова Л.М. Динамический контроль количества лейкоцитов при парентеральном введении гипохлорита натрия в эксперименте и клинике. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;1:19-23.
9. Блинков Ю.Ю., Липатов В.А., Суковатых Б.С., Ештокин С.А., Костин С.В., Беседин А. В., Окунев О.А., Ефременков А.М., Зайцев О.В., Ненахов А. А., Скориков Д. В., Стародубцева Е. В. Патент №2338265 Российская Федерация. Способ моделирования острого перитонита № 2007119763/14: Заявитель и патентообладатель – Курский государственный медицинский университет. заявл. 28.05.2007.
10. Мосолова А.В., Суковатых Б.С., Затолокина М.А., Пашков В.М., Панкрушева Т.А., Чекмарёва М.С. Патент № 2715922 Российская Федерация. Способ лечения распространенного перитонита № 2019124361 Заявитель и патентообладатель – Курский государственный медицинский университет заявл. 29.07.2019.
11. Суковатых Б.С., Конопля А.И., Блинков Ю.А., Блинков Ю.Ю. Сравнительная эффективность водных и иммобилизованных форм гипохлорита натрия в лечении распространенного перитонита. *Курск, науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье»*. 2012; 1:118-124.
12. Суковатых Б.С., Блинков Ю.Ю., Макиенко К.Г. Влияние иммобилизованных форм гипохлорита натрия на ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с распространенным перитонитом. *Вестник хирургии им.И.И.Грекова*. 2014;173(2):647-51.
13. Самарцев В.А., Кузнецова М.В., Гаврилов В.А., Кузнецова М.П., Паршаков А.А. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии: современное состояние проблемы. *Пермский медицинский журнал*. 2017;34(2):87-93
3. Korovin A, Bazlov SB, Andreeva MB, Narsiya VV, Trifanov NA. Manifestations of abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017;6:78-83. (in Russ.)
4. Aliev SA, Aliev ES. Abdominal sepsis: the state of the problem, integral system for assessing the severity of sepsis and criteria for predicting the result. *Vestnik khirurgii im.I.I.Grekova*. 2018;177(5):108-112. (in Russ.)
5. Mu H, Yang M, Zhang Y. Pet-related *Pasteurella multocida* induced peritonitis in peritoneal dialysis: a case report and review of the literatures. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):102-108.
6. Acute peritonitis. Clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons. М.: Medicine, 2017;98. (in Russ.)
7. Malkov IS, Filippov VA, Korobkov V, Tagirov MR. Generalized peritonitis: evolution of surgical treatment methods. *Prakticheskaya medicina*. 2017;107(6):46-49 (in Russ.)
8. Ivashenko VV, Kirpatovskiy VI, Chernishev IV, Sinyukhin VN, Harlamova LA, Khodireva LA, Nikonova LM. Dynamic control of the leucocyte amount during the parenteral infusion of sodium hypochlorite in experimental and clinical conditions. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2013;1:19-23. (in Russ.)
9. Blinkov JJ, Lipatov VA, Sukovatykh BS, Eshtokin SA, Kostin SV, Besedin AV, Okunev OA, Efremenkov AM, Zajtsev OV, Nenakhov AA, Skorikov DV, Starodubtseva EV. Patent №2338265 Rossiiskaya Federatsiya Method of acute peritonitis modelling № 2007119763/14: zayaviteli i patentoobladateli Kursk state medical university zayavl. 28.05.2007. (in Russ.)
10. Mosolova AV, Sukovatykh BS. Zatolokina MA, Pashkov VM, Pankrusheva TA, Chekmareva MS. Patent № 2715922 Rossiiskaya Federatsiya Method of treating diffuse peritonitis № 2019124361 zayaviteli i patentoobladateli Kursk state medical university zayavl. 29.07.2019 (in Russ.)
11. Sukovatykh BS, Konoplya AI, Blinkov YuA, Blinkov YuYu. Pathogenetic evidence of using immobilized forms of sodium hypochlorite (NaClO) in treatment of the diffused peritonitis. *Kursk, nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2012; 1:118-124. (in Russ.)
12. Sukovatykh BS, Blinkov YuYu, Makienko KG. Influence of immobilized forms of sodium hypochlorite on the immediate and long-term results of treatment of the patients with diffuse peritonitis. *Vestnik khirurgii im.I.I.Grekova*. 2014;173(2):647-51. (in Russ.)
13. Samartsev VA, Kuznetsova MV, Gavrilov VA, Kuznetsova MP, Parshakov AA. Anticommissural barriers in abdominal surgery: up to date state of problem. *Permskiy medicinskiy zhurnal*. 2017;34(2):87-93 (in Russ.)

Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net
2. Затолокина Мария Алексеевна - д.м.н., профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: zatolokinama@kursksmu.net
3. Мосолова Анастасия Викторовна – ассистент кафедры общей хирургии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: mosolovaav@kursksmu.net

Information about the Authors

1. Boris Semenovich Sukovatykh - M.D., Professor, Head of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, e-mail: sukovatykhbs@kursksmu.net
2. Maria Alekseevna Zatolokina - M.D., Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology, Kursk State Medical University, e-mail: zatolokinama@kursksmu.net
3. Anastasiya Viktorovna Mosolova - Assistant of the Department of General Surgery, Kursk State Medical University, e-mail: mosolovaav@kursksmu.net

Цитировать:

Суковатых Б.С., Затолокина М.А., Мосолова А.В. Экспериментальное обоснование применения иммобилизованной формы мирамистина в лечении распространенного перитонита. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии* 2021; 14: 1: 53-60. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-53-60.

To cite this article:

Sukovatykh B.S., Zatolokina M.A., Mosolova A.V. Using The Immobilized Form of the Miramistin® in Experimental Confirmation of Diffuse Peritonitis Treatment. *Journal of experimental and clinical surgery* 2021; 14: 1: 53-60. DOI: 10.18499/2070-478X-2021-14-1-53-60.