

УДК 616-001.4-002.3-085

Эффективность иммобилизированных пролонгированных аммониевых антисептиков в лечении гнойных ран

Б.С. СУКОВАТЫХ¹, А.Ю. ГРИГОРЬЯН¹, А.И. БЕЖИН¹, Т.А. ПАНКРУШЕВА¹,
Ю.Ю. БЛИНКОВ¹, А.С. ГОРОХОВА², С.И. ТИГАНОВ²

¹Курский государственный медицинский университет, ул. К.Маркса, д. 3, Курск, 305041, Российская Федерация

²Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, ул. Пирогова, д.14, Курск, 305035, Российская Федерация

Актуальность. В структуре хирургических заболеваний гнойные осложнения развиваются у 35-45% больных, а летальность от них достигает 25%.

Цель исследования. Изучение течения раневого процесса при лечении гнойных ран иммобилизованными формами мирамистина и бензалкония хлорида в геле натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов экспериментального исследования течения раневого процесса на 108 крысах самцах породы Вистар. Экспериментальные животные были разделены на 3 группы по 36 особей в каждой. В группе сравнения применялась для лечения мазь «Левомеколь». В первой опытной группе лечение проводили мазью следующего состава: раствор мирамистина 0,01% - 100,0 гр., метронидазол 1,0гр, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 гр., а во второй опытной – бензалкония хлорид 0,02гр., метронидазол – 1,0гр., натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0гр, вода очищенная – до 100,0 гр. Течение раневого процесса оценивали планиметрическим, микробиологическим и гистологическим методами исследования.

Результаты и их обсуждение. Процент уменьшения площади раны в первой опытной группе был больше, чем в группе сравнения на 3-е сутки эксперимента на 9,7%, на 5-е сутки – на 7,6%, на 10-е и 15-е сутки – на 10,5%, а во второй опытной соответственно на 37,2%, 27,3%, 13,8% и 6,9%. В первой опытной группе микробная обсемененность раны была меньше чем в группе сравнения на 3-е сутки на $5,8 \times 10^6$, на 5-е сутки – на $3,1 \times 10^5$, на 10-е сутки – на $6,1 \times 10^4$, а во второй опытной группе соответственно на 3-е сутки без различий, на 5-е сутки – на $6,3 \times 10^5$, на 10-е сутки – на $1,1 \times 10^4$. При гистологических исследованиях раневых биоптатов на 10-е сутки эксперимента в группе сравнения дно раны выстлано грануляционной тканью без признаков эпителизации, в опытных группах отмечалось полное покрытие раны новообразованным эпителием.

Заключение. Применение пролонгированных четвертичных аммониевых антисептиков в лечении гнойных ран патогенетически обосновано и эффективно.

Ключевые слова: гнойная рана, эксперимент, мазь, «Левомеколь», иммобилизованная форма мирамистина, иммобилизованная форма бензалкония хлорида

Efficacy of Immobilized Prolonged Ammonium Antiseptics in Treatment of Purulent Wounds

B.S.SUKHOVATIH¹, A.YU.GRIGORIYAN¹, A.I.BEJIN¹, T.A.PANKRUSHEVA¹, YU.YU.BLINKOV¹,
A.S.GOROKHOVA², S.I.TIGANOV²

¹Kursk state medical university, 3 Karl Marx str., Kursk, 305041, Russian Federation

²Municipal clinical hospital of emergent medical service, 14 Pirogov str., Kursk, 305035, Russian Federation

Relevance. Purulent complications occur in 35-45% of patients with surgical diseases, lethality rate from these conditions achieves 25%. The purpose of the study. To investigate the wound process while treating the purulent wounds with immobilized forms of miramistin and benzalkonium chloride in gel of sodium salt of carboxymethylcellulose.

Materials and methods. There were analysed results of experimental study of the wound process on 108 male Wistar rats. Experimental animals were divided into 3 groups, each group included 36 rats.

In a comparison group 'Levomekol' ointment was used for treatment. In the first experimental group treatment was done by the ointment with the following composition: 0,01% solution of miramistin — 100 g, metronidazol — 1,0 g, sodium salt of carboxymethylcellulose — 4,0 g, while in the second experimental group ointment composition included benzalkonium chloride 0,02 g, metronidazol — 1,0 g, sodium salt of carboxymethylcellulose — 4,0 g, purified water — up to 100,0 g. The wound process was evaluated by planimetric, microbiological and histological methods of investigation.

Results and its discussion. The reduction of wound area in the first experimental group was higher than in a comparison group on the 3rd day of the experiment by 9,7%, on the 5th day — by 7,6%, on the 10th and 15th days — by 10,5%, while in the second experimental group the change was 37,2%, 27,3%, 13,8% and 6,9% respectively. In the first experimental group microbial contamination of the wound was less than in a comparison group by $5,8 \times 10^6$, on the 5th day — by $3,1 \times 10^5$, on the 10th day — by $6,1 \times 10^4$, while in the second experimental

group on the 3rd day there were no differences, on the 5th day — by $6,3 \times 10^5$, on the 10th day — $1,1 \times 10^4$. Histological investigations of the wound biopsies on the 10th day of experiment showed that in a comparison group the bottom of the wound was covered by granulation tissue without signs of epithelization, there was full coverage of the wound with a newly formed epithelium in experimental groups. **Conclusions.** The use of prolonged quaternary ammonium antiseptics in treatment of purulent wounds is pathogenetically justified and efficient.

Key words: purulent wound, experiment, ointment, 'Levomekol', immobilized form of miramistin, immobilized form of benzalkonium chloride

Лечение гнойных ран было, есть и будет актуальной проблемой хирургии, что обусловлено огромной распространенностью высоковирулентных, резистентных к антибиотикам и антисептикам микроорганизмов – возбудителей раневой инфекции [2, 14]. При этом отмечается возрастание доли внутригоспитальной инфекции, которая регистрируется у 12-22% больных [3]. Гнойные осложнения составляют 35-45% в структуре хирургических заболеваний, а летальность от них достигает 25% [7]. Чаще в раневом отделяемом обнаруживается не один, а множество возбудителей (микст-инфекция), что обуславливает тяжелое течение раневого процесса, вследствие изменения биологических свойств микроорганизмов с их быстрым развитием устойчивости к антибактериальным препаратам [1, 13]. Несомненно, у современного врача в арсенале имеются различные методы лечения гнойно-воспалительного процесса мягких тканей, однако некоторые из них применимы лишь в условиях стационара, другие слишком дорогостоящие.

Для амбулаторного же применения не теряет (и никогда не утратит) актуальности способ лечения ран под повязкой [4]. Применение водных растворов антисептиков хоть и эффективно, но кратковременно вследствие их высыхания и инактивации воспалительным экссудатом, что требует большого расхода и/или частой смены повязки, которая в свою очередь травмирует раневую поверхность [6]. Все вышеизложенное диктует необходимость постоянной разработки и внедрения в клиническую практику новых комбинаций антисептиков, противомикробных препаратов на основах, способных пролонгировано выделять в рану активное вещество, что в свою очередь сократит частоту перевязки травматизацию раневой поверхности в процессе ее заживления.

Одним из перспективных направлений лечения гнойного процесса на наш взгляд принадлежит применению четвертичных аммониевых соединений. Они обладают широким спектром антимикробного действия, включая госпитальные штаммы, резистентные к антибиотикам, их растворы легко взаимодействуют с карбоксиметилцеллюлозой (основа для иммобилизации активного вещества препарата), усиливают действие антибактериальных препаратов. В настоящее время в виде водных растворов для лечения гнойных ран широко применяются их представители: мирамистин бензалкония хлорид [9, 11]. Изучение эффективности пролонгированных иммобилизованных форм

аммониевых антисептиков в лечении гнойных ран до настоящего времени не произведено.

Цель исследования: изучение течения раневого процесса при лечении гнойных ран иммобилизованными формами мирамистина и бензалкония хлорида в геле натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили комбинации, состав которых разработан коллективом Курского государственного медицинского университета.

Комбинация 1 (патент РФ № 2542376): раствор мирамистина 0,01% - 100,0 г, метронидазол – 1,0 г, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г.

Комбинация 2: бензалкония хлорид- 0,02 г, метронидазол – 1,0 г, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0 г, вода очищенная – до 100,0 г. Для усиления формулы разработанных нами комбинаций и профилактики развития анаэробной инфекции мы так же ввели в состав противомикробный препарат метронидазол, чья эффективность в отношении анаэробных возбудителей не вызывает сомнений [8].

В качестве контроля использовали широко распространенный препарат «Левомеколь», основным антисептиком которого является хлорамфеникол.

В экспериментах *in vitro* изучали антимикробную активность мази «Левомеколь» и изучаемые комбинации иммобилизованных пролонгированных форм мирамистина и бензалкония хлорида. Было выполнено по 6 одномоментных исследований методом стандартных дисков на плотных питательных средах с использованием тест-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Bacillus cereus* ATCC 10702, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Эксперименты *in vivo* производились на 108 белых крысах-самцах породы «Вистар», разделенных на 3 группы по 36 животных. Эксперимент выполнен в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes, 18.03.1986).

Животным под наркозом в стерильных условиях моделировалась гнойная рана по методике П.И. Толстых (на выбритом от шерсти участке спины обработанном антисептиком иссекали кожу с подкожной клетчаткой размером 16×16 мм, в полученную рану

вводили марлевый шарик, содержащий 1 млрд. микробных тел суточной культуры *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P и рану ушивали. Через 48 ч после моделирования у всех животных формировался абсцесс со всеми характерными признаками воспаления. После снятия швов края раны разводили, марлевый тампон удаляли, эвакуировали гной).

В группе сравнения ежедневно производилась обработка раны 3% раствором перекиси водорода и наложение марлевой салфетки с официальной мазью «Левомеколь».

В первой опытной группе ежедневно производилась обработка раны 3% раствором перекиси водорода и наложение марлевой салфетки с иммобилизированной формой мирамистина.

Во второй опытной группе ежедневно производилась обработка раны 3% раствором перекиси водорода и наложение марлевой салфетки с иммобилизированной формой бензалкония хлорида.

Перевязки экспериментальным животным во всех группах производили один раз в день, ежедневно в течение 14 суток.

При планиметрии раневого дефекта оценивались динамика уменьшения площади и скорости заживления.

Процент уменьшения площади ран (ПУП) от исходного размера вычисляли по формуле:

$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\% \quad (1)$$

где S_0 – исходный средний уровень площади на начало лечения, мм²

S – средняя площадь ран на момент измерения, мм².

Скорость заживления ран (СЗ), т.е. % уменьшения площади раны за сутки вычисляли по формуле:

$$\text{СЗ} = \frac{\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0}{T} \quad (2)$$

где ПУП – процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения;

ПУП₀ – процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении;

T – число дней между измерениями.

Во время проведения стандартного бактериологического анализа определялась обсемененность раны микроорганизмами (КОЕ/1г ткани) путем посева фрагмента раны (с перерасчетом на один грамм веса) в чашки Петри с плотной питательной средой (агар).

Течение раневого процесса у подопытных животных анализировали с помощью гистологического метода (окраска гематоксилином и эозином).

Протоколирование показателей и выведение из эксперимента животных осуществляли на 3-и, 5-е, 8-е, 10-е и 15-е сутки от начала лечения.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Microsoft Excel 2010. Вычисляли средние величины количественных показателей (M) и среднюю ошибку средней (m).

Распределение признаков определяли по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий оценивали по критерию Манна-Уитни, Ньюмена-Кейлса. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования спектра антимикробного действия сравниваемых препаратов представлены в таблице 1.

При анализе результатов спектра антимикробного действия было выявлено, что иммобилизированная форма мирамистина достоверно превосходила левомеколь по зонам задержки роста в отношении штаммов *St. aureus* ATCC 6538-P, *Bac. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *Candida albicans* ATCC 885-653, а иммобилизированная форма бензалкония хлорида – лишь в отношении *Candida albicans* ATCC 885-653 и напротив, уступала в отношении *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027.

Таблица 1/Table 1

Антимикробная активность лекарственных препаратов в отношении госпитальных штаммов микробов, определенная по степени задержки роста, мм (метод стандартных колец); $M \pm m$ / Antimicrobial activity of drugs in relation to hospital strains of microbes, determined by the degree of growth inhibition, mm (method of standard rings); $M \pm m$

Исследуемый состав / Study composition	Левомеколь / Levomekol (n=6)	Мирамистин / Miramistin (n=6)	Бензалкония хлорид / Benzalkonium chloridi
<i>St. aureus</i> ATCC 6538-P	24,1±1,59	28,5±1,87*	26,2±0,58
<i>Bac. cereus</i> ATCC 10702	21,7±2,01	27,0±2,19*	22,8±1,21#
<i>E. coli</i> ATCC 25922	22,1±2,12	29,2±1,47*	19,7±1,45#
<i>Proteus vulgaris</i>	25,2±2,56	24,7±1,03	20,1±2,32*#
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	24,2±3,40	25,5±2,59	12,4±1,98*#
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	11,7±2,07	27,7±1,63*	23,5±1,87*

Примечание / Note: * - $p < 0,05$ при сравнении Левомеколь с иммобилизированными формами мирамистина и бензалкония хлорида. # - $p < 0,05$ при сравнении мирамистина с бензалконием хлоридом.

Динамика площади и скорости заживления ран (M±m) / Dynamics of area and speed of wound healing (M±m)

Группы / Groups	Показатель / Indicator	Сроки наблюдения, сутки / Periods of observation, days			
		3 (n=50)	5 (n=40)	10(n=20)	15 (n=10)
Сравнения / Comparison	Процент уменьшения площади раны / Percentage of wound area reduction	21,2±4,84	44,9±3,52	78,4±3,07	88,9±2,13
	Скорость заживления раны, %/сут. / Speed of wound healing, %/day	10,5±0,51	12,0±0,69	10,1±0,54	2,0±0,12
1-я опытная / 1st experimental	Процент уменьшения площади раны / Percentage of wound area reduction	30,9±4,36	52,5±3,39	88,9±2,29*	99,5±0,05*
	Скорость заживления раны, %/сут. / Speed of wound healing, %/day	12,5±1,43	11,1±1,03	12,9±1,21*	1,4±0,30
2-я опытная / 2nd experimental	Процент уменьшения площади раны / Percentage of wound area reduction	58,4±1,03*#	72,2±1,21*#	92,2±0,60*	95,8±0,62*#
	Скорость заживления раны, %/сут. / Speed of wound healing, %/day	28,9±0,53*#	6,3±0,69*#	2,1±0,37*#	0,6±0,14*#

Примечание / Note: * - $p \leq 0,05$ при сравнении группы сравнения с первой и второй опытной. # - $p \leq 0,05$ при сравнении первой опытной группы со второй.

Динамика микробной обсемененности ран (КОЕ в 1 г ткани) (M±m) / Dynamics of microbial contamination of wounds (CFU in 1 g of tissue) (M±m)

Группы / Groups	КОЕ в 1 г ткани / CFU in 1 g of tissue				
	1 сут / 1st day	3 сут / 3rd day	5 сут / 5th day	8 сут / 8th day	10 сут / 10th day
	n=10 (в каждом исследовании) / n=10 (in every study)				
Сравнения / Comparison	14,7±1,09x10 ⁷	19,2±2,55x10 ⁶	16,6±1,29x10 ⁵	15,5±0,38x10 ⁴	7,3±0,60x10 ⁴
1-я опытная / 1st experimental	14,6±1,95x10 ⁷	13,4±2,84x10 ⁶	12,9±1,57x10 ⁵	9,0±2,15x10 ⁴ *	1,2±0,35x10 ⁴ *
2-я опытная / 2nd experimental	14,2±0,18x10 ⁷	19,3±0,72x10 ⁶	10,3±0,77x10 ⁵ *	8,3±1,08x10 ⁴ *	6,2±1,91x10 ⁴ #

Примечание / Note: * - $p \leq 0,05$ при сопоставлении группы сравнения с первой и второй опытной. # - $p \leq 0,05$ при сравнении первой опытной группы со второй.

Между иммобилизованными формами изучаемых антисептиков статистически значимые различия были выявлены в отношении *Vac. cereus* ATCC 10702, *E. coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 в пользу мирамистина.

Таким образом, иммобилизованные формы мирамистина и бензалкония хлорида показали достаточно высокий противомикробный результат, что позволило продолжить их исследование в эксперименте на животных.

Результаты динамики планиметрического исследования гнойных ран представлены в таблице 2.

С течением времени во всех группах происходило уменьшение площади ран (увеличение ПУП). Так, процент уменьшения площади раны в первой опытной группе был больше, чем в группе сравнения на 3-е сутки эксперимента на 9,7%, на 5-е сутки – на 7,6%, на 10-е и 15-е сутки – на 10,5%, а во второй опытной соответственно на 37,2%, 27,3%, 13,8% и 6,9%.

Следует отметить, что статистически более высокие значения ПУП отмечались во второй опытной группе на сроке 3 и 5 суток, однако к 15 суткам наблюдения максимальные значения были отмечены в первой опытной группе.

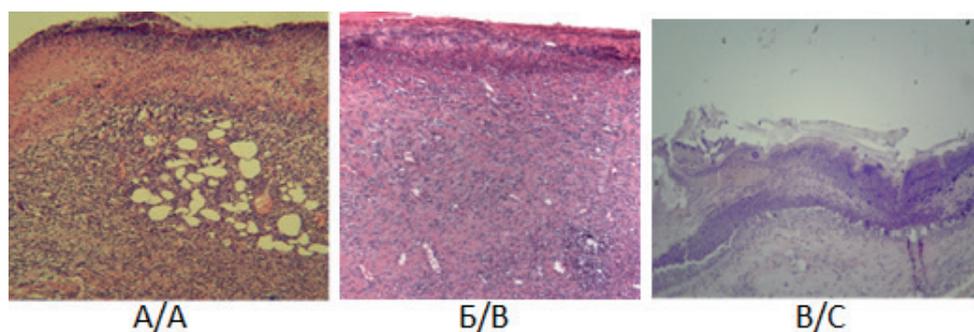


Рис. 1. Микрофотографии поперечных срезов экспериментальных ран на 3-е сутки. Окраска Г-Э. Примечание: А. Группа сравнения. Отек дермы. Ув. $\times 100$. Б. 1-я опытная группа. Покрытие раневого дефекта грануляционной тканью. Ув. $\times 100$. В. 2-я опытная группа. Рана покрыта лейкоцитарно-некротическим струпом, под струпом грануляционная ткань инфильтрирована полиморфноядерными лейкоцитами. Ув. $\times 100$. / Fic. 1. Microphotographs of experimental wound cross sections on the 3rd day. Coloring of G-E. Note: A. Comparison group. Inflammation of derma. Incr. $\times 100$. B. 1st experimental group. Coverage of wound defect by granulation tissue. Inc. $\times 100$. C. 2nd experimental group. Wound is covered by leucocytic-necrotic scab, under which granulation tissue is infiltrated with polymorphonuclear leucocytes. Inc. $\times 100$.

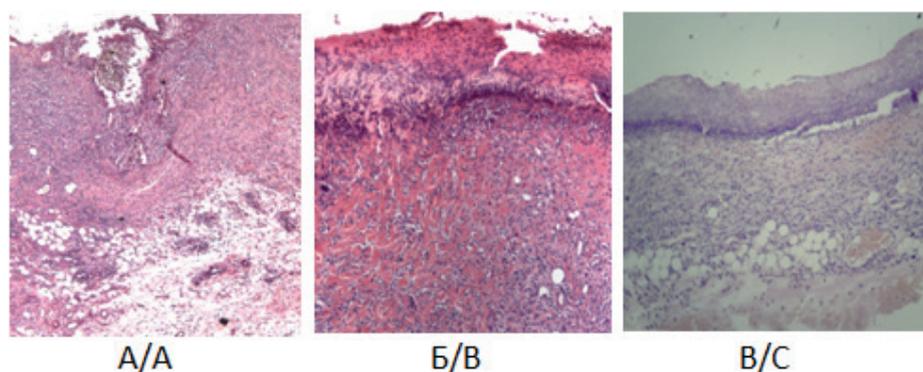


Рис. 2. Микрофотографии поперечных срезов экспериментальных ран на 5-е сутки. Окраска Г-Э. Примечание: А. Группа сравнения. Уменьшение раневого дефекта. Частичное сохранение струпа. Ув. $\times 100$. Б. 1-я опытная группа. Сохранение признаков отека и кровенаполнения сосудов интактной кожи. Ув. $\times 100$. В. 2-я опытная группа. Начало формирования молодой незрелой соединительной ткани под струпом на месте раневого дефекта. Ув. $\times 100$. / Fic. 2. Microphotographs of experimental wound cross sections on the 5th day. Coloring of G-E. Note: A. Comparison group. Reduction of wound defect. Partial remain of scab. Incr. $\times 100$. B. 1st experimental group. Remain of intact skin inflammation and hyperemia signs. Inc. $\times 100$. C. 2nd experimental group. Start of young immature connective tissue formation under the scab in the place of wound defect. Inc. $\times 100$.

Скорость заживления в группе сравнения была максимальной на 5 сутки наблюдения, в первой опытной группе – на 10 сутки наблюдения, а во второй опытной группе – на 3 сутки. Данные обстоятельства могут указывать в какой период данные комбинации оказывали максимальный лечебный эффект.

Динамика микробного обсеменения ран в процессе лечения представлена в таблице 3.

При анализе результатов микробиологического исследования по определению микробной обсеменности ран было обнаружено, что на 1 сутки обсеменность микроорганизмами составила $14,5 \pm 1,07 \times 10^7$ КОЕ/г. С течением времени происходило снижение показателя обсеменности.

Так, в первой опытной группе микробная обсеменность раны была меньше чем в группе сравнения на 3-е сутки на $5,8 \times 10^6$, на 5-е сутки – на $3,1 \times 10^5$, на 10-е сутки – на $6,1 \times 10^4$, а во второй опытной группе соответственно на 3-е сутки различий нет, на 5-е сутки – $6,3 \times 10^5$, на 10-е сутки – $1,1 \times 10^4$. Достоверные отличия между первой опытной группой и контролем были отмечены на 8 и 10 сутки, а между второй опытной группой и контролем – 5 и 8 сутки.

Статистически значимые различия между опытными группами были отмечены лишь на 10 сутки наблюдения в пользу первой опытной группы. Таким образом, обсеменность ран в первой опытной группе сокращалась в среднем в $2,6 \pm 1,16$ раза быстрее, а во второй опытной группе – в $1,4 \pm 0,2$ раза быстрее, чем в группе сравнения.

При гистологических исследованиях раневых биоптатов во всех группах животных к первым суткам после моделирования раневого дефекта кровеносные и лимфатические сосуды рядом с раневым дефектом расширены, вся поверхность раны была покрыта массивными фибринозно-гнойными массами, в которых обнаруживалось большое количество погибших лейкоцитов. Отек тканей и инфильтрат в сочетании с пропитыванием эритроцитами распространялся за пределы раневого дефекта по всей толщине дермы и переходил на гиподерму. Подлежащие ткани резко отечны и инфильтрированы полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами на разных стадиях дифференцировки, пучки коллагеновых волокон разрыхлены и разделены друг от друга очагами инфильтрата. Каких-либо

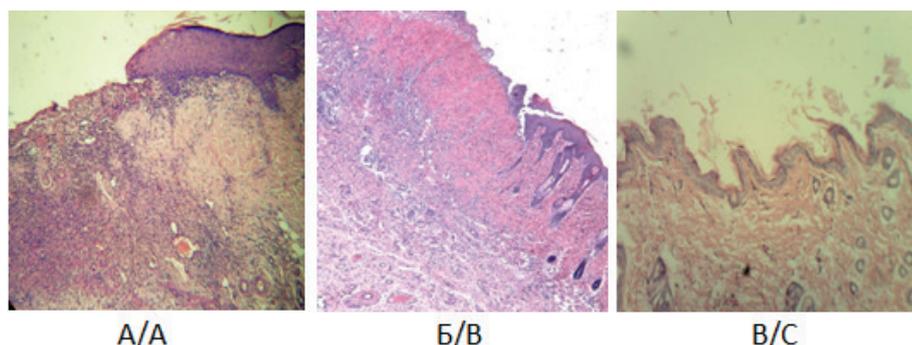


Рис. 3. Микрофотографии поперечных срезов экспериментальных ран на 10-е сутки. Окраска Г-Э. Примечание: А. Группа сравнения. Частичное закрытие раневого новообразованным утолщенным эпидермисом. Ув. $\times 100$. Б. 1-я опытная группа. Краевое нарастание эпидермисом. Ув. $\times 100$. В. 2-я опытная группа. Закрытие раневого дефекта новообразованным эпидермисом. Ув. $\times 100$. / Fig. 3. Microphotographs of experimental wound cross sections on the 10th day. Coloring of G-E. Note: A. Comparison group. Partial closure of the wound by newly developed thickened epidermis. Incr. $\times 100$. B. 1st experimental group. Edge coverage by epidermis. Inc. $\times 100$. C. 2nd experimental group. Closure of wound defect by newly developed epidermis. Inc. $\times 100$.

характерных изменений в течение раневого процесса между группами экспериментальных животных нет.

К 3 суткам животных в группе сравнения поверхность раны покрыта струпом. Под ним начинается процесс формирования грануляционной ткани, инфильтрированной гранулоцитами, определяется отек дермы (рис. 1А.)

В первой опытной группе рана была покрыта фибрином, с нечетким грануляционным валом, инфильтрированного полиморфноядерными нейтрофилами. Присутствуют участки грануляционной ткани. В дерме и гиподерме инфильтрация и явления отека слабо выражены (рис. 1Б). Во второй опытной группе рана покрыта лейкоцитарно-некротическим струпом, под струпом грануляционная ткань, инфильтрированная нейтрофилами (рис. 1В).

На 5 сутки в группе сравнения гнойно-воспалительный дефект был покрыт лейкоцитарно-некротическим струпом, под которым располагалась грануляционная ткань, признаки эпителизации не были обнаружены. Глубокие слои дермы пастозны (рис. 2А). В первой опытной группе грануляционная ткань выстлана фибрином и достаточно четко отделена грануляционным валом. В юной грануляционной ткани отмечались хорошо выраженные процессы неангиогенеза. Грануляционная ткань пропитана нейтрофилами, лимфоцитами и макрофагами (рис. 2Б). Во второй опытной группе так же активно протекали процессы грануляции с некоторым пропитыванием их гранулоцитами (рис. 2В).

На 10 сутки в группе сравнения происходила организация эпителиального вала на границе дефекта. Грануляционная ткань резко отделена от интактной дермы и пропитана лейкоцитами (рис. 3А). В первой опытной группе достаточно хорошо заметны признаки эпителизации дефекта. Пропитывание поверхностных слоев дермы лейкоцитами сохранено. Вновь образовавшаяся соединительная ткань достаточно васкуляризована, признаков пастозности нет. Реактивные изменения выражены слабее, чем в группе сравнения.

Участки регенерировавшего эпителия без выраженных морфологических изменений (рис. 3Б). Во второй опытной группе наблюдалось полное покрытие раны новообразованным эпидермисом, (рис. 3В).

Современное понимание течения раневого процесса заключается в том, что патогенные микроорганизмы образуют на поверхности раны биопленку, которая стимулирует воспаление, увеличивает проницаемость сосудов, образование раневого экссудата и формирование фибринового струпа [5]. Эффективность современных антисептических средств зависит от их способности разрушать биопленку, образованную микроорганизмами [10].

Проведенные исследования показали, что пролонгированные четвертичные аммониевые соединения обладают более выраженной эффективностью при лечении гнойных ран, чем хлорсодержащие антисептики, содержащиеся в мази «Левомеколь». Четвертичные аммониевые соединения эффективно разрушают биопленку, высокоактивны в отношении большинства микроорганизмов-возбудителей раневой инфекции, что нашло подтверждение в данном исследовании. Данные планиметрического исследования указали на то, что во второй опытной группе максимальная скорость заживления была отмечена в первые 5 суток, а в первой опытной группе с 5 по 15 сутки.

Таким образом, можно заключить, что комбинация с бензалкония хлоридом наиболее эффективна в первую фазу раневого процесса, а комбинация с мирамистином - во вторую фазу, что так же соотносится с литературными данными о том, что мирамистин обладает местным иммуноадаптивным действием [12].

Эффективность разработанных нами комбинаций так же подтверждается микробиологическим и гистологическим исследованиями.

Учитывая наличие метронидазола в обеих комбинациях, можно заключить, что он вносит свою лепту в ранозаживляющий процесс, однако отличия в первой и второй опытной группе обусловлены, содержащимися в комбинациях антисептиками.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать разработанные нами комбинации пролонгированных четвертичных аммониевых соединений для дальнейших клинических испытаний.

Список литературы

1. Бабушкина И.В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011; 2: 530–533.
2. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия*. 2011; 4: 51–59.
3. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2013; 1: 18–24.
4. Кузнецов Н.А., Никитин В.Г. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран. *CONSILIUM medicum: Хирургия (прилож.)*. 2006; 2: 39–46.
5. Плотников Ф.В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку. *Новости хирургии*. 2014; 5: 575–582. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.575>
6. Халилов М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2009; 3: 31–37.
7. Чекареева И.А., Блатун Л.А., Терехова Р.П., Захарова О.А., Кочергина Е.В., Агафонов В.А. Морфофункциональные аспекты регенерации ран при лечении йодсодержащими мазями. *Хирургия*. 2014; 1: 54–58.
8. Юшков А.Г., Шульгина Н.А., Гушина А.А., Юшков Г.Г., Расулов М.М., Бенеманский В.В., Бун М.М. К возможности выявления побочных явлений препарата «Метронидазол» (раствор для инфузий 0,5% 100 мл) в условиях эксперимента. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; 4-2: 216–219.
9. Яремчук А.А., Хишова О.М., Половко Н.П. Микробиологическое обоснование использования бензалкония хлорида в мягкой лекарственной форме для наружного применения. *Вестник фармации*. 2012; 2: 39–45.
10. Carlos JS. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58: 4353–4361
11. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuiet AF, Bauchet A, Feldmann G, Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 3: 619–630.
12. Epstein S, Ahdoot M, Marcus E, Asbell P. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 5: 415–424. DOI: 10.1089/jop.2008.0140
13. George K. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52: 2753–2756.
14. Tanaka K. Lipid-Colloid Dressing Shows Improved Reepithelialization, Pain Relief, and Corneal Barrier Function in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2014; 13: 220–225. DOI: 10.1177/1534734614541544

Информация об авторах

1. Суковатых Б.С. - д.м.н., проф., зав. кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. Григорьян А.Ю. –к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени проф. А.Д. Мясникова Курского государственного медицинского университета, e-mail: GrigorjanAu@kursksmu.net
3. Бежин А.И. - д.м.н., проф., зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии имени проф. А.Д. Мясникова Курского государственного медицинского университета, e-mail: BezhinAI@kursksmu.net
4. Панкрушева Т.А. - д.ф.н., проф., зав. кафедрой фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета, e-mail: PankrushevaTA@kursksmu.net
5. Блинков Ю.Ю. – д.м.н., доцент кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета, e-mail: BlinkovUU@kursksmu.net

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Работа поддержана грантом Президента РФ для молодых кандидатов наук МК-5245.2016.7.

References

1. Babushkina IV. Metal Nanoparticles in treatment of experimental purulent wounds. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2011; 2: 530–533. (in Russ.)
2. Blatun LA. Mestnoe medikamentoznoe lechenie ran. *Khirurgiya*. 2011; 4: 51–59. (in Russ.)
3. Vinnik IuS, Markelova NM, Tiuriumin VS. Modern methods of treatment of purulent wounds. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013; 1: 18–24. (in Russ.)
4. Kuznetsov N.A., Nikitin V.G. Shchadiashchie khirurgicheskie vmeshatel'stva i interaktivnye poviazki v lechenii infitsirovannykh ran. *CONSILIUM medicum: Khirurgiya (prilozh.)*. 2006; 2: 39–46. (in Russ.)
5. Plotnikov FV. Complex treatment of patients with purulent wounds depending on the ability of microbial pathogens to form biofilm. *Novosti khirurgii*. 2014; 5: 575–582. DOI: <http://dx.doi.org/10.18484/2305-0047.2014.5.575> (in Russ.)
6. Khalilov MA. Optimization of the local treatment of purulent wounds. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2009; 3: 31–37. (in Russ.)
7. Chekmareva IA, Blatun LA, Terekhova RP, Zakharova OA, Kochergina EV, Agafonov VA. Morpho-functional aspects of regeneration of wounds in the treatment of iodine-containing ointments. *Khirurgiya*. 2014; 1: 54–58. (in Russ.)
8. Iushkov AG, Shul'gina NA, Gushchina AA, Iushkov GG, Rasulov MM, Benemanskii VV, Bun MM. To identify side effects of the drug "Metronidazole" (solution for infusion 0,5% 100 ml) under experimental conditions. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2012; 4-2: 216–219. (in Russ.)
9. Iaremchuk AA, Khishova OM, Polovko NP. Microbiological rationale for the use of benzalkonium chloride in soft dosage form for external use. *Vestnik farmatsii*. 2012; 2: 39–45. (in Russ.)
10. Carlos JS. D-Amino Acids Enhance the Activity of Antimicrobials against Biofilms of Clinical Wound Isolates of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58: 4353–4361
11. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuiet AF, Bauchet A, Feldmann G, Baudouin C. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 3: 619–630.
12. Epstein S, Ahdoot M, Marcus E, Asbell P. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 5: 415–424. DOI: 10.1089/jop.2008.0140
13. George K. Are Quantitative Bacterial Wound Cultures Useful? *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52: 2753–2756.
14. Tanaka K. Lipid-Colloid Dressing Shows Improved Reepithelialization, Pain Relief, and Corneal Barrier Function in Split-Thickness Skin-Graft Donor Wound Healing. *International Journal of Lower Extremity Wounds*. 2014; 13: 220–225. DOI: 10.1177/1534734614541544

Information about the Authors

1. B.S. Sukovatykh - M.D., Professor, the head of the department of General Surgery Kursk State Medical University, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. A.Y. Grigoryan - Ph.D., Ass. Professor of department of operative surgery and topographic anatomy Kursk State Medical University, e-mail: GrigorjanAu@kursksmu.net
3. A.I. Bezhin - M.D., Professor, Head of department of operative surgery and topographic anatomy Kursk State Medical University, e-mail: BezhinAI@kursksmu.net
4. T.A. Pankrusheva - Dr.Sci. (Pharmacy), Professor, Head of the pharmaceutical technology department Kursk State Medical University, e-mail: PankrushevaTA@kursksmu.net
5. Yu.Yu. Blinkov - Ph.D., ass. of department of General Surgery Kursk State Medical University, e-mail: BlinkovUU@kursksmu.net
6. A.S. Gorohova - Head of the surgical unit of Tim Central Regional Hospital, e-mail: GrigorjanAu@kursksmu.net
7. S.I. Tiganov - intern in the surgical department of City Clinical Emergency

6. Горохова А.С. – заведующая отделением хирургии Тимской центральной районной больницы, e-mail: GrigorjanAu@kursksmu.net Hospital of Kursk, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
7. Тиганов С.И. – ординатор отделения гнойной хирургической инфекции городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Курска, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net

Цитировать:

Суковатых Б.С., Григорьян А.Ю., Бежин А.И., Панкрушева Т.А., Блинков Ю.Ю., Горохова А.С., Тиганов С.И. Эффективность иммобилизованных пролонгированных аммониевых антисептиков в лечении гнойных ран. Вестник экспериментальной и клинической хирургии 2017; 10: 4: 269-276. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-269-276.

To cite this article:

Sukhovatih B.S., Grigoriyan A.Yu., Bejin A.I., Pankrusheva T.A., Blinkov Yu.Yu., Gorohova A.S., Tiganov S.I. Efficacy of Immobilized Prolonged Ammonium Antiseptics in Treatment of Purulent Wounds. Journal of experimental and clinical surgery 2017; 10: 4: 269-276. DOI: 10.18499/2070-478X-2017-10-4-269-276.