

Иммобилизованная форма хлоргексидина биглюконата в комплексном лечении гнойных ран

Б.С. СУКОВАТЫХ, Т.А. ПАНКРУШЕВА, Е.Г. АНДРЮХИНА, А.А. ДУБОНОС

Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

Цель исследования Повысить эффективность местного лечения гнойно - воспалительных процессов мягких тканей, путем использования иммобилизованной формы хлоргексидина биглюконата в первой фазе раневого процесса.

Материалы и методы Материалом для исследования послужила иммобилизованная форма хлоргексидина биглюконата следующего состава: хлоргексидин биглюконат 0,05% - 100,0; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0; вода очищенная – 100,0. Данная лекарственная форма рассмотрена на заседании этического комитета Курского государственного медицинского университета и разрешена к применению в клинической практике для наружного лечения гнойных ран. Проведен анализ комплексного обследования и лечения 58 больных с гнойными ранами, которые были разделены на две статистически однородные группы. В контрольной группе местное лечение раны проводилось с помощью мази «Левомеколь», а в основной - при помощи иммобилизованной формы хлоргексидина биглюконата. Динамику течения раневого процесса изучали при помощи планиметрического, бактериологического и цитологического методов исследования.

Результаты и их обсуждение Процент уменьшения площади ран в основной группе был больше, чем в контрольной на 3-е сутки на 1,59%, на 5-е сутки – на 3,16%, на 7-е сутки – на 5,86%, на 10-е сутки – на 6,85%, на 14-е сутки – на 7,82%, на 21-е сутки – на 7,62%. В опытной группе пациентов микробная обсемененность ран (КОЕ в 1г. ткани) была меньше, чем в ранах контрольной группы пациентов на 3-и сутки лечения - на $1,6 \times 10^6$, на 5-е сутки – на $25,1 \times 10^5$, на 7-е сутки – на $76,9 \times 10^4$, на 10-е сутки – на $2,4 \times 10^4$ и на 15-е сутки – на $0,5 \times 10^3$ ($p < 0,05$). На 3-е сутки в ранах основной группы гранулоцитов было меньше на 11,8%, на 5-е сутки – на 14,2%, на 7-е сутки – на 8,8%, на 10-е сутки – на 5,2%. На тех же сроках количество фибробластов (клеток репаративного ряда) в ранах основной группы было больше соответственно на 4,55%, на 5,8%, на 3,6%, на 4,4%.

Выводы Результаты планиметрических, бактериологических и цитологических исследований свидетельствуют о более выраженном положительном эффекте лечения гнойной раны иммобилизованной формой хлоргексидина биглюконата.

Ключевые слова Гнойная рана, мазь «Левомеколь», иммобилизованная форма хлоргексидина биглюконата

Treatment of the Purulent Wounds Using Immobilized Forms of the Chlorgexedine Bigluconate

B.S. SUKOVATYKH, T.A. PANKRUSHEVA, E.G. ANDRIUKHINA, A.A. DUBONOS

Kursk State Medical University, 3 Karl Marks Str., Kursk, 305041, Russian Federation

The purpose of the study Is to achieve better results of topical wound treatment of the purulent inflammatory soft tissue processes using an immobilized form of the chlorgexedine bigluconate in the first stage of wound healing.

Materials and methods The investigated material is an immobilized form of the chlorgexedine bigluconate consisting of: chlorgexedine bigluconate 0,05% - 100,0; sodium nitrate of carboxymethylcellulose– 4,0; purified water– 100,0. An analysis of complex examination and treatment of 58 patients suffered from purulent wounds has been accomplished. All patients were randomized into two groups. The first (control) group patients were treated using “Levomecol” whereas the second (investigated) group patients received treatment with immobilized forms of the chlorgexedine bigluconate. Dynamic changes of the wound healing were monitored by parametric, bacteriologic, and cytologic investigation methods.

Results and their discussion The faster rate of wound size reduction is achieved in the second group then in control one on the 3rd day by 1,59%, on the 5th day – by 3,16%, on the 7th day – by 5,86%, on the 10th day – by 6,85%, on the 14th day – by 7,82%, on the 21st day – by 7,62%. In the second group the bacterial wound colonization (BWC in 1 gram of tissue) was lower then in control one on the 3rd day by $1,6 \times 10^6$, on the 5th day – by $25,1 \times 10^5$ on the 7th day – by $76,9 \times 10^4$, on the 10th day – by $2,4 \times 10^4$ %, on the 15th day – by $0,5 \times 10^3$ ($p < 0,05$). The number of granulocytes in the second group was lower on the 3rd day by 11,8%, on the 5th day – by 14,2%, on the 7th day – by 8,8%, on the 10th day – by 5,2%. The number of fiberblasts in the second group was higher on the same terms by 4,55%, 5,8%, 3,6%, and 4,4% respectively.

Conclusion Higher positive results are achieved in treatment of the purulent wounds using immobilized forms of the chlorgexedine bigluconate what is confirmed by results of parametric, bacteriologic, and cytologic investigation methods.

Key words Purulent wound, “Levomecol” ointment, immobilized forms of the chlorgexedine bigluconate

Лечение гнойных ран остается актуальной проблемой современной хирургии. За последние годы микрофлора ран и ее биологические свойства претерпели существенные изменения, проявляющиеся быстрой потерей чувствительности к современным антибактериальным препаратам [1, 5]. Широко применяемая в практическом здравоохранении мазь «Левомеколь»

перестала служить эффективным лечением гнойной раны, в связи с тем, что микрофлора утратила чувствительность к хлорамфениколу, основному антибактериальному средству этого препарата [3]. Поэтому для лечения гнойных ран разрабатываются новые группы антисептиков, к которым сохраняется чувствительность микрофлоры. Одним из наиболее эффективных

современных антисептиков является хлоргексидин биглюконат [1]. Водные растворы антисептиков для санации ран разбавляются раневым отделяемым и высыхают в течение 3-6 ч. [6]. Действие препарата оказывается кратковременным, а необходимая для подавления микрофлоры концентрация в ране, как правило, не создается [2, 3]. Одним из условий эффективной санации гнойной раны является создание оптимальной концентрации антисептика в патологическом очаге на длительное время [7, 8]. Поэтому ряд авторов предлагает использовать иммобилизованные (полимерные) антисептики, которые способны пролонгировано высвобождать активные вещества [2, 4].

Цель исследования: повысить эффективность местного лечения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, путем использования иммобилизованной формы хлоргексидина биглюконата в первой фазе раневого процесса.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила иммобилизованная форма хлоргексидина биглюконата, разработанная на кафедре фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета следующего состава: хлоргексидин биглюконат 0,05% - 100,0; натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы – 4,0; вода очищенная – 100,0. Для решения поставленной задачи нами было обследовано 58 больных с гнойными ранами мягких тканей, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии МУЗ БСМП г. Курска. Возраст варьировал от 32 до 57 лет и в среднем составил 48,3±1,8 лет. Из них мужчин было 46 (79%), а женщин – 12 (21%). Из исследования исключались пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет и облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

Больные были разделены на две статистически однородные группы по полу, возрасту, размерам ран. Первую (контрольную) группу составили 30 пациентов, которым для местного лечения использовали многокомпонентную мазь на гидрофильной основе «Левомеколь». Во вторую (основную) группу вошли 28 больных, которым для местного воздействия на гнойную рану применили иммобилизованную форму хлоргексидина биглюконата на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы.

Всем больным проводили хирургическое лечение - частичную хирургическую обработку гнойных очагов с последующей медикаментозной терапией, которая включала: антибактериальное, дезинтоксикационное (по показаниям), общеукрепляющее и симптоматическое лечение. Разница в проводимом лечении между обследуемыми группами заключалась только в

используемом местном лечении. Изначально средняя площадь гнойных ран в контрольной группе составляла 176±1,6мм², а в опытной группе – 178±1,2 мм².

Динамику течения раневого процесса изучали при помощи планиметрического, бактериологического и цитологического методов исследования.

При планиметрии гнойной раны оценивалась динамика уменьшения площади и скорость заживления. Процент уменьшения площади ран (ПУП) от исходного размера вычисляли по формуле:

$$\text{ПУП} = \frac{S_0 - S}{S_0} \times 100\%,$$

S₀-исходный средний уровень площади на начало лечения, мм²; S - средняя площадь ран на момент измерения, мм².

Скорость заживления ран (СЗ) - т. е. процент уменьшения площади раны за сутки.

$$\text{СЗ} = \frac{\text{ПУП}_1 - \text{ПУП}_0}{T},$$

ПУП₁ - процент уменьшения площади ран от исходной на момент измерения; ПУП₀ - процент уменьшения площади ран при предыдущем измерении; Т- количество дней между измерениями.

Во время бактериологического исследования определялась микробная обсеменённость раны (КОЕ/1 гр. ткани), вид возбудителя и его чувствительность к антибактериальным препаратам. Микробную обсеменённость ран пациентов обеих групп определяли на 1, 3, 5, 7, 10, 15 сутки лечения. Стерильные бакпечатки с плотной питательной средой (мясо-пептонный агар с глюкозой), площадью 4 см², прикладывали к поверхности раны на 15-20 секунд. Далее бакпечатки помещались в термостат при температуре 37°С на 24 часа. Через сутки на поверхности питательной среды отмечался рост колоний. Микробное число определяли путем подсчета колоний в 1 см². Идентификацию микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным свойствам.

При цитологическом исследовании определялся клеточный состав раневого отделяемого и характер цитограммы на 3-е, 5-е, 7-е, 10-е сутки. Для объективизации течения раневого процесса рассчитывали клеточный индекс по формуле

Клетки, расположенные в числителе, характеризуют репаративные процессы, а в знаменателе – выраженность воспалительных процессов. Чем меньше индекс, тем более выражены воспалительные процессы в ране.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ «Statistica 6,0». Полу-

$$\text{Клеточный индекс} = \frac{\text{Макрофаги} + \text{Фибробласты} + \text{Полибласты}}{\text{Гранулоциты} + \text{Лимфоциты}}$$

ченные данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий определялась с помощью критерия Манни–Уитни. Результаты статистически значимы при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На следующий день после проведения частичной хирургической обработки выраженная гиперемия краев гнойной раны была отмечена в 77,5 % случаев в первой (у 23 из 30 чел.) и в 68,4 % во второй (19 из 28 чел.) группах.

Результаты планиметрического исследования представлены в таблице 1.

Процент уменьшения площади ран в основной группе был больше, чем в контрольной на 3-е сутки на 1,59%, на 5-е сутки – на 3,16%, на 7-е сутки – на 5,86%, на 10-е сутки – на 6,85%, на 14-е сутки – на 7,82%, на 21-е сутки – на 7,62%.

Скорость заживления гнойных ран при использовании нового способа лечения в опытной группе несколько выше скорости заживления гнойных ран пациентов контрольной группы. Так, разница составила: на 3 сутки – 0,53%; на 5 сутки – 0,79%; на 7 сутки – 1,35%; на 10 суток – 0,33%; на 14 сутки – 0,25%; а на 21 сутки скорость заживления на 0,03% выше в контрольной группе.

Суммарная скорость заживления гнойных ран в опытной группе на 3,25% выше скорости заживления контрольной группы.

На основании изучения микробного числа с поверхности гнойных ран у всех 58 пациентов мы придерживались принципа отбора пациентов с микробным числом превышающим 10^5 .

В результате идентификации микроорганизмов выявлено, что наиболее часто встречались единичные колонии грамположительных кокков (*Staph. Epidermidis*, *Staph. aureus*) у 98,2% пациентов, грамотрицательная флора высевалась в 1,8% случаев. Динамика микробной обсемененности ран представлена в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что в опытной группе пациентов микробная обсемененность ран (КОЕ в 1 г ткани) была меньше, чем в ранах контрольной группы пациентов на 3-и сутки лечения – на $1,6 \times 10^6$, на 5-е сутки – на $25,1 \times 10^5$, на 7-е сутки – на $76,9 \times 10^4$, на 10-е сутки – на $2,4 \times 10^4$ и на 15-е сутки – на $0,5 \times 10^3$ ($p < 0,05$).

В опытной группе пациентов отмечается тенденция к более быстрому снижению микробного числа в первые 10 суток лечения, что по срокам соответствует воспалительной фазе раневого процесса. После 10-х суток лечения показатели микробной обсемененности ран в обеих группах пациентов выравниваются.

Для возможности динамического наблюдения за течением раневого процесса во время комплексного лечения мы исследовали цитологические отпечатки с поверхности гнойных ран.

На момент поступления анализ результатов проведенных цитологических исследований показал, что у 56 (96,56%) пациентов, цитологическая картина соответствовала воспалительному типу цитограмм, у 3 (5,16%) пациентов (2 пациента основной и 1 пациент контрольной группы) воспалительно-регенераторному.

В мазках отпечатках клеточный состав при воспалительном типе цитограмм был представлен лей-

Таблица 1

Динамика изменений площади и скорости заживления ран

Срок наблюдения	Контрольная группа (n = 30)		Основная группа (n = 28)	
	% уменьшения площади раны	Скорость заживления раны (%/сут.)	% уменьшения площади раны	Скорость заживления раны (%/сут.)
3 сутки	8,52±0,7	2,84±1,4	10,11±1,0	3,37±1,8
5 сутки	18,75±0,5	5,11±1,7	21,91±0,7	5,90±1,2
7 сутки	28,40±0,7	4,82±1,3	34,26±1,0*	6,17±1,1*
10 сутки	40,34±0,9	3,98±1,9	47,19±0,5*	4,31±1,6*
14 сутки	53,97±0,8	3,40±1,6	61,79±0,8*	3,65±1,4*
21 сутки	72,15±0,5	2,59±1,2	79,77±0,5*	2,56±1,2

Примечание: * $p < 0,05$ между показателями больных основной и контрольной группы

Таблица 2

Динамика микробной обсемененности ран (КОЕ в 1 г ткани)

Группа	Сутки раневого процесса				
	3-и сут	5-е сут	7-е сут	10-е сут	15-е сут
Контрольная (n=30)	$16,8 \pm 2,1 \times 10^6$	$4,3 \pm 1,9 \times 10^6$	$9,0 \pm 1,6 \times 10^5$	$10,2 \pm 0,9 \times 10^4$	$13,2 \pm 1,3 \times 10^3$
Опытная (n=28)	$15,2 \pm 1,7 \times 10^6^*$	$17,9 \pm 2,0 \times 10^5^*$	$13,1 \pm 1,8 \times 10^4^*$	$7,8 \pm 1,2 \times 10^4^*$	$12,7 \pm 1,6 \times 10^3$

Примечание: * $p < 0,05$ между показателями больных основной и контрольной группы

Динамика клеточного состава раневого отделяемого

Показатели	Группы больных	Сроки лечения			
		3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Гранулоциты	контрольная	84,5±1,2	81,4±1,4	69,2±1,3	63,7±1,9
	основная	72,7±2,0*	67,2±1,6*	60,4±1,3*	58,5±1,5*
Фибробласты	контрольная	3,4±0,6	4,5±0,9	9,7±1,8	11,7±1,5
	основная	6,1±0,8*	10,3±1,6*	13,3±1,1*	16,1±0,9*
Макрофаги	контрольная	3,8±0,7	4,7±1,2	8,6±2,2	10,3±1,7
	основная	8,3±0,4*	10,1±0,4*	11,3±2,1*	10,4±1,2
Лимфоциты	контрольная	3,7±0,5	3,6±0,1	3,2±0,6	2,9±0,4
	основная	4,7±0,1	3,4±0,1	2,4±0,1	2,1±0,8
Полибласты	контрольная	5,6±1,1	5,8±1,7	9,3±1,4	11,4±1,9
	основная	7,2±1,4	9,0±1,1*	12,6±0,8*	12,9±1,5
Клеточный индекс	контрольная	0,15	0,17	0,38	0,5
	основная	0,28*	0,41*	0,59*	0,65*

Примечание: * $p < 0,05$ между показателями больных основной и контрольной группы.

коцитами 87,4±2,8%, лимфоцитами 3,7±1,20%, макрофагами 4,5±1,2%, полибластами 3,9±1,5%, отмечалось отсутствие фибробластов и эпителиальных клеток.

При воспалительно-регенераторном типе количество лейкоцитов уменьшалось до 72±2,8%, макрофагов увеличивалось до 12±0, полибластов до 9±1,4, наблюдались отдельные скопления соединительнотканых элементов - фибробластов.

Динамика изменений клеточного состава раневого отделяемого на 3-и сутки лечения представлена в таблице 3.

Из таблицы видно, что основной клеточный показатель воспаления (гранулоциты) на всех сроках лечения были достоверно ниже в основной группе. Так на 3-е сутки гранулоцитов в основной группе было меньше на 11,8%, на 5-е сутки – на 14,2%, на 7-е сутки – на 8,8%, на 10-е сутки – на 5,2%. На тех же сроках количество фибробластов (клеток репаративного ряда) в основной группе было больше соответственно на 4,55%, на 5,8%, на 3,6%, на 4,4%. Клеточный индекс в основной группе был выше на 3-е сутки в 1,9 раза, на 5-е сутки – в 2,4 раза, на 7-е сутки – в 1,6 раза, на 10-е сутки - в 1,3 раза.

Уже с третьих суток у некоторых пациентов опытной группы наблюдался переход цитогрaмм из воспалительного в воспалительно-регенераторный тип. Клинически это проявлялось уменьшением гиперемии и количеством серозно-гнояного отделяемого с поверхности гнойной раны, регрессированием отека.

В контрольной группе пациентов на 3-и сутки лечения существенного различия цитогрaмм по сравнению с исходными не отмечали. Цитогрaммы по-прежнему носили воспалительный характер. Сохранялись гиперемия, отек в области раны, значительное количество серозно-гнояного отделяемого.

В дальнейшем, на протяжении лечения, переход воспалительно-регенераторного типа цитогрaмм в регенераторный наблюдался в опытной группе на 15 сутки, в то время как в контрольной группе регенераторный тип цитогрaммы был отмечен лишь на 20 сутки; что свидетельствовало о более медленных процессах регенерации и эпителизации.

Переход воспалительно-регенераторного типа цитогрaмм в регенераторный наблюдался у пациентов обеих групп при уменьшении площади раневого дефекта $\geq 60 \pm 1,7\%$ от исходной площади, что характеризовалось снижением количества лейкоцитов, и скоплением клеток молодого плоского эпителия по всем полям зрения.

Каких либо негативных последствий во время лечения опытной группы больных иммобилизированной формой хлоргексидина биглюконата не зарегистрировано.

Таким образом, результаты планиметрических, бактериологических и цитологических исследований гнойных ран свидетельствуют о более выраженном положительном эффекте санации раны иммобилизированной формой хлоргексидина биглюконата, чем стандартной мазью «Левомеколь». Применение антисептиков на гелевой основе обладает рядом преимуществ: они легко наносятся, долгое время остаются на поверхности за счет хорошей адгезии, обладают крайне низкой летучестью. Механизм противомикробного действия заключается в том, что адсорбируясь на поверхности микробной клетки хлоргексидин нарушает структуру клеточной мембраны и как хлорсодержащее соединение, вызывает хлорирование белка микробной клетки, что приводит к ее гибели.

Выводы

1. Имобилизованная форма хлоргексидина биглюконата в геле натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы обладает выраженным противовоспалительным и антимикробным действием, биологически инертна, ускоряет сроки заживления гнойных ран.

2. Способ приготовления предлагаемого состава препарата оптимален для получения максимального терапевтического эффекта, прост и доступен для аптечных сетей ЛПУ.

3. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать имобилизованную форму хлоргексидина биглюконата для лечения первой фазы течения гнойной раны.

Список литературы

1. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007: 761.
2. Воленко А.В., Менищиков А.Л., Титова Г.П. и др. Профилактика раневой инфекции имобилизованными антибактериальными препаратами Хирургия 2004; 10: 54-58.
3. Ерюхин И.А. Хирургические инфекции: новый 5 уровень познания: и новые проблемы Инфекции в хирургии. 2003; 1: 2-7.
4. Коган А.С., Григорьев Е.Г. Хирургия тяжелых гнойных процессов. Новосибирск: Наука, 2000; 313.
5. Кузин М.И., Костиuchenok Б.М. Раны и раневая инфекция М.: Медицина, 1990; 592.
6. Халилов М.А. Вопросы оптимизации местного лечения гнойных ран Курский науч.- практ. вестн. Человек и его здоровье. 2009; 3: 31-37.

Поступила 06.07.13 г.

References

1. Gostishchev V.K. *Infektsii v khirurgii: rukovodstvo dlia vrachei* [Infection in surgery: a guide for physicians]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2007; 761. (In Russ.).
2. Volenko A.V., Menshchikov A.L., Titova G.P. Prevention of wound infection by immobilized antibacterial agents. *Khirurgiia*. 2004; 10: 54-58. (In Russ.).
3. Eriukhin I.A. Surgical infections: new 5 level of cognition and new problems. *Infektsii v khirurgii*. 2003; 1: 2-7. (In Russ.).
4. Kogan A.S., Grigor'ev E.G. *Khirurgiia tiazhelykh gnoinykh protsessov* [Surgery of severe purulent processes]. Novosibirsk: Nauka Publ., 2000; 313. (In Russ.).
5. Kuzin M.I., Kostiuchenok B.M. *Rany i ranevaia infektsiia* [Wounds and wound infection]. Moscow: Meditsina Publ., 1990; 592. (In Russ.).
6. Khalilov M.A. Questions of optimization of local marking of purulent wounds. *Kurskii nauch.- prakt. vestn. Chelovek i ego zdorov'e*. 2009; 3: 31-37. (In Russ.).

Received 06.07.2013

Информация об авторах

1. Суковатых Борис Семенович – д.м.н., проф. зав. кафедрой общей хирургии Курского государственного медицинского университета. E-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. Панкрушева Татьяна Александровна – докт. фармацевтических наук, проф., зав. кафедрой фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета. e-mail: PankrushevaTA@kursksmu.net
3. Андриухина Елена Геннадьевна – к.м.н., асс. кафедры общей хирургии Курского государственного медицинского университета. e-mail: obhirurgiya@gmail.com
4. Дубонос Александр Анатольевич – к.м.н., зав. отделением гнойной хирургии ОБУЗ ГКБ СМП г. Курска. e-mail: obhirurgiya@gmail.com

Information about the Authors

1. Sukovatykh B. – MD, Professor, the head of the department of General Surgery, Kursk State Medical University, e-mail: SukovatykhBS@kursksmu.net
2. Pankrusheva T. – Doctor of pharmaceutical science, Professor, the Head of the department of Pharmaceutical Technology, Kursk State Medical University; e-mail: PankrushevaTA@kursksmu.net.
3. Andriukhina E. – Ph.D., the assistant of the department of General Surgery, Kursk State Medical University; e-mail: obhirurgiya@gmail.com
4. Dubonos A. – Ph.D., the head of the department of Purulent Surgery, Regional Budget Health Care Facility “Kursk City Clinical Hospital of Emergency Medical Service”, Kursk; e-mail: obhirurgiya@gmail.com