

Разработка и применение антисептиков пролонгированного действия в хирургии

*Белорусский государственный университет,
Белорусский государственный медицинский университет*

С целью получения антисептиков пролонгированного действия использовали целлюлозу и ее производные, как полимерные носители антисептиков. Антисептики вводили в полимерные материалы при помощи физической сорбции и химическим присоединением. Установлено, что полученные соединения выделяют исходные антисептики в течение нескольких суток. Выявлен механизм пролонгированного действия полимерных антисептиков. Применение полученных антисептиков на основе полимеров способствовало ускорению заживления гнойных ран у лабораторных животных и пациентов в 1,3-1,5 раза.

Ключевые слова: антисептики, рана, инфекция, лечение.

V.E. Kaputsky, Yu. K. Abayev, A.A. Adarchenko

Working out and employment prolonged antiseptics in surgery

There were investigated cellulosa and it derivatives, as polymer bearers of antiseptics with the aim to obtain the antiseptics of prolonged action. The antiseptics were put into polymer materials with aid of physical sorption and chemical adding. There were established that obtained compounds excrete of initial antiseptics in some days. Were established the mechanism of prolonge action of polymer antiseptics. The purulent wounds of laboratory rats and patients were healed in 1,3-1,5 times faster after use the antiseptics on the base of the polymers.

Key words: antiseptics, wound, infection, treatment.

Социально-экономические и экологические изменения, происходящие в СНГ и ряде других стран в последние годы, способствовали появлению особенностей в клиническом течении ряда заболеваний (инфекционных, туберкулеза, аутоиммунных и др.) [4,6,11,18]. В результате естественной и индуцированной эволюции микробных возбудителей, антропогенного воздействия различных неблагоприятных факторов внешней среды влияющих на иммунную систему организма человека наблюдаются изменения в течении хирургической инфекции [2,14,15,16]. В течении раневого процесса все чаще отмечается удлинение его I фазы (воспаления), превалирование альтерации, уменьшение экссудативных явлений, что обуславливает более медленное очищение гнойной раны [12]. Это вызывает необходимость поиска и разработки новых лекарственных препаратов и средств для лечения локальных гнойно-воспалительных процессов (гнойные и инфицированные раны, воспалительные инфильтраты, целлюлиты и т.д.).

В настоящее время наблюдается снижение эффективности местного применения антибиотиков, что объясняется высокими темпами эволюции раневой микрофлоры с изменением её биологических свойств и быстрым развитием устойчивости к антибактериальным препаратам [8,9]. Кроме того, имеет значение трудность создания минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотиков вследствие их

инактивации за счет комплексообразования с катионами металлов, а также влияния низкого окислительно-восстановительного потенциала гнойного раневого экссудата [7]. В связи с этим, для местного лечения гнойно-воспалительных процессов более рационально использование антисептиков, обладающих по сравнению с антибиотиками более широким спектром действия и оказывающих антимикробное действие в концентрациях на 2-3 порядка ниже, благодаря способности группироваться на поверхности раздела фаз. Особый интерес вызывает применение катионных поверхностно-активных антисептиков [3,5,17]. Молекулы данных антисептиков обволакивают бактерии, проникают через их оболочки и, взаимодействуя с клеточными структурами, вызывают их гибель. Кроме того, при местном использовании антисептики имеют преимущество перед антибиотиками ввиду низкой частоты развития к ним устойчивости микрофлоры, меньшей резорбируемости и аллергизирующего действия [7].

Материалы и методы

Для определения МИК разработанных полимерных антисептиков использована оригинальная методика на основе метода серийных разведений низкомолекулярных антимикробных препаратов [5]. В качестве тест культур использовали штаммы *St. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *B. subtilis*, *Candida albicans*. Изучение продолжительности антимикробного действия полимерных антисептиков проводили колоночным методом [1,5]. Эффективность разработанных форм антисептиков изучена при лечении экспериментальных гнойных ран у лабораторных животных (половозрелые белые крысы линии Vistar), из которых 30 служили в качестве опытных и 30 - контрольных. Модель гнойной раны у животных создавали по методу Ю.К. Абаева [1].

Клиническая эффективность разработанных препаратов изучена при лечении первичных гнойных ран в фазе воспаления, образовавшихся после вскрытия абсцессов и флегмон у 82 пациентов (38 - опытная группа и 44 - контрольная). В контрольной группе лечение гнойных ран проводили целлюлозными марлевыми повязками с растворами исходных низкомолекулярных антисептиков. В фазе регенерации лечение ран в обеих группах пациентов осуществляли повязками с индифферентными мазями. Площадь ран определяли по методике Л.Н. Поповой (1942). Цитологические исследования ран производили по методу М.П. Покровского с соавт. (1942). Для гистологического исследования срезы краев экспериментальных ран, фиксированных в формалине, окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Бактериоскопические исследования проводили после окрашивания материала синькой Леффлера. Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики.

Результаты исследований

На основе изучения закономерностей сорбции катионных антисептических соединений (хлоргексидин, этоний, декаметоксин), являющихся по химической природе аммониевыми соединениями разработаны способы введения их в полимерные материалы. В качестве полимерных носителей антисептиков использованы целлюлоза в виде марли, крахмал и их производные с активными карбоксильными и фосфатными группами в виде волокнистых, пленочных и гелевых структур. Данные материалы безвредны для организма человека, имеют относительно развитую удельную поверхность и, являясь дифильными соединениями, обладают сорбционно-активными свойствами.

Введение антисептиков в состав полимерных носителей осуществляли методом физической сорбции, а также химическим присоединением. Введение молекул низкомолекулярных лекарственных соединений в структуру целлюлозных препаратов путем молекулярной сорбции в виде малорастворимых форм, или по механизму электровалентного присоединения в виде катионов обеспечивает получение комплексных полимерных лекарственных средств с заданной длительностью антибактериального действия.

Изучены закономерности и разработаны экологически безопасные методы введения активных функциональных групп (-COOH) в целлюлозный волокнистый материал (марля) с целью получения производного целлюлозы ? монокарбоксилцеллюлозы (МКЦ). Разработанные методы выгодно отличается от применяемого в настоящее время медицинской промышленностью традиционного и токсичного способа получения МКЦ путем окисления целлюлозных тканевых материалов жидким тетраоксидом азота под давлением при 37?440С. Предложены методы введения в целлюлозные полимерные материалы карбоксильных групп (-COOH) путем окисления распространенными окислителями ? перекисью водорода, хлоратами, смесью нитрита с азотной кислотой, оксидами азота с инертным органическим растворителем и др., что позволяет в дальнейшем вводить в структуру полимера до 2% и более аминокислотсодержащих антисептиков (декаметоксин, этоний, хлоргексидин), а также ионы серебра и других металлов, обладающих антисептическим действием.

Длительность эффекта разработанных полимерных антисептиков обуславливается механизмом присоединения молекул исходных низкомолекулярных антисептиков к целлюлозной полимерной матрице, количеством введенного в полимер лекарственного соединения и способом стерилизации полученных материалов. При изучении антибактериального действия полученных полимерных антисептических препаратов показано, что они способны длительное время (до нескольких суток) выделять связанный антисептик в окружающую среду и создавать концентрацию, превышающую МИК для возбудителей раневой инфекции. Кроме того, установлено, что низкомолекулярные антисептики при превращении в полимерное состояние полностью сохраняют первоначальный спектр антимикробного действия, а их активность по отношению к некоторым штаммам бактерий даже возрастает.

Установлен механизм пролонгированного действия полимерных антисептиков, который обусловлен медленным отщеплением, выходом и растворением действующего антисептика в контактирующей биологической среде. В случае химического присоединения к полимеру антисептики в форме катионов переходят в раствор благодаря реакции ионного обмена с катионами металлов биологических жидкостей. Концентрация антисептика и длительность его антибактериального действия обусловлены типом присоединения, химической природой, количеством и активностью введенного препарата, а также химической и надмолекулярной структурой полимерного носителя. Кроме этого, методом люминолзависимой хемилюминесценции установлено, что данные соединения оказывают модифицирующее действие на кислородактивирующие системы плазматических мембран нейтрофилов в ране и ингибируют активность экзогенной миелопероксидазы, оказывая таким образом антиоксидантное действие.

Для лечения воспалительно-инфильтративных процессов мягких тканей разработаны и получены комплексы высокомолекулярных соединений ? поливинилпирролидона, производных крахмала и целлюлозы с низкомолекулярным йодом (J2) и димексидом [диметилсульфоксид ? (CH₃)₂SO], способных образовывать межмолекулярные аддукторы и соединения. Этим достигается выраженный эффект чрезкожной проницаемости лекарственного препарата и пролонгирование его противовоспалительного действия.

При использовании полимерных антисептиков для лечения экспериментальной гнойной раневой инфекции установлено, что в ранах у животных опытной группы отмечалась более ранняя, по сравнению с контрольной группой ликвидация признаков местного воспалительного процесса – перифокального отека, инфильтрации тканей, прекращение раневого отделяемого. Изучение динамики численности микрофлоры в 1 г отделяемого ран показало, что применение антисептиков пролонгированного действия обеспечивало снижение количества бактерий с lg (8,1 0,2) перед началом лечения до lg (4,0 0,5) на 14 сут с элиминацией бактерий к моменту заживления на 24 сут. При лечении ран марлевыми повязками с низкомолекулярными формами антисептиков аналогичная динамика уровня обсемененности ран наблюдалась только к 21 сут с элиминацией микроорганизмов на 30 сут. Для оценки эффективности применения антисептиков пролонгированного действия определяли также динамику численности микробов в 1 г ткани печени, легких и селезенки экспериментальных животных. Выявлено, что при использовании полученных форм антисептиков элиминация бактерий из внутренних органов животных происходила в среднем на 7 сут раньше, чем при применении марлевых повязок с исходными формами антисептиков.

При цитологическом исследовании установлено, что смена фаз воспалительного процесса от дегенеративно-воспалительного типа реакции до III-й фазы регенерации в ранах опытной группы животных происходила на 5-7 сут быстрее, чем в референтной группе. При гистологическом изучении в ранах животных опытной группы определяли более быструю (на несколько суток) ликвидацию некрозов поверхностных слоев ран с исчезновением гистиоцитарных инфильтратов и микрофлоры. Раньше наблюдалась пролиферация соединительной ткани с образованием большого количества сосудов. Таким образом, применение в эксперименте для лечения гнойных ран разработанных антисептиков пролонгированного действия в сравнении с использованием низкомолекулярных форм антисептиков, ускоряло очищение гнойных ран и обеспечивало более быструю смену фаз раневого процесса, что сокращало период заживления ран в 1,3 раза.

При изучении эффективности применения антисептиков пролонгированного действия в процессе лечения гнойных ран у пациентов установлено, что после вскрытия гнойного очага у больных основной группы через 1-2 сут исчезали признаки интоксикации и нормализовалась температура тела. В эти же сроки у пациентов контрольной группы еще сохранялись общая слабость и субфебрильная температура. Местные проявления воспалительного процесса также быстрее ликвидировались у больных основной группы. Так, прекращение отделяемого из ран наблюдалось через 3,4 0,2 сут, тогда как у пациентов референтной группы только через 5,4 0,6 сут ($p < 0,05$). Гиперемия краев ран и перифокальный отек также ликвидировались раньше у больных, для лечения которых использовали антисептики пролонгированного действия (5,2 0,3 сут и 8,4 0,6 сут соответственно) ($p < 0,05$). В результате более

раннего купирования воспалительного процесса раны у больных основной группы заживали через 7,4 0,6 сут, тогда как у пациентов контрольной группы процесс раневого заживления завершался только к 11,2 0,7 сут ($p < 0,05$).

На основании микробиологических исследований установлено значительное снижение численности микроорганизмов в ранах у больных, основной группы в процессе лечения. Так, на 3?5 сутки количество стафилококков в 1 г отделяемого ран уменьшалось с 9,6 2,4 ? 10⁶ до 8,2 6,6 ? 10³, а грамотрицательных бактерий с 3,0 3,0 ? 10⁵ до 1,1 2,2. В эти же сроки в ранах пациентов контрольной группы численность стафилококков изменялась мало – с 9,5 2,3 ? 10⁶ до 7,8 2,5 ? 10⁶, а содержание грамотрицательных бактерий с 0,6 0,4 ? 10⁵ до 1,2 1,7 ? 10⁵. При индивидуальном анализе состава микрофлоры гнойных ран в динамике у каждого пациента установлено, что в процессе лечения у 79,4?6,3% больных основной группы и у 68,2?7,5% больных референтной группы происходили изменения в составе микрофлоры. Однако, если у пациентов основной группы имело место преимущественно исчезновение исходных видов из ассоциаций, то у больных контрольной группы чаще отмечалась смена и дополнительное появление новых видов. Данные изменения состава микрофлоры у больных леченых целлюлозными марлевыми повязками с растворами антисептиков, свидетельствуют о вторичном инфицировании и способствовали поддержанию воспалительного процесса в ранах.

При проведении цитологических исследований ран у больных основной группы на 3?5 сут лечения в ранах обнаруживали небольшое количество полиморфно-ядерных лейкоцитов (5?7 в поле зрения), отсутствие микрофлоры, группы одноядерных клеток, единичные макрофаги и нежно-волоконистые структуры промежуточного вещества. В эти же сроки в ранах у пациентов референтной группы выявлялись более выраженные воспалительные изменения ? обнаруживали микрофлору (++) , полиморфноядерные лейкоциты (20?25 в поле зрения) с разной степенью дегенерации, небольшое количество одноядерных клеток. Промежуточное вещество имело зернистый вид.

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что при применении для лечения гнойных ран антисептиков пролонгированного действия на полимерных носителях у больных быстрее исчезают признаки интоксикации и наступает снижение численности популяций микроорганизмов в ранах, по сравнению с использованием низкомолекулярных форм антисептиков. Кроме того, имеет место ускорение смены фаз раневого процесса, быстрее ликвидируются признаки местного воспалительного процесса, что способствует ускорению раневого заживления в 1,3?1,5 раза за счет более быстрого завершения фазы воспаления.

Исследование свойств полученных антисептиков пролонгированного действия выявило ряд преимуществ перед другими антибактериальными препаратами, применяющимися для лечения раневой инфекции: широкий спектр антибактериального действия – все грамположительные бактерии и многие грамотрицательные – энтеробактерии, большинство видов псевдомонад, некоторые виды грибов; снижение минимальной подавляющей концентрации в расчете на низкомолекулярные формы антисептиков; более медленную инактивацию полимерных форм антисептиков, в результате чего длительно сохраняется терапевтическая концентрация антисептика на раневой поверхности, что невозможно при использовании водных растворов исходных антисептиков из-за быстрого капиллярного отсасывания лекарственных препаратов перевязочным материалом;

более медленное развитие устойчивости госпитальной микрофлоры; меньшую возможность развития сенсбилизации, вследствие значительного увеличения молекулярной массы антисептика и уменьшения его всасывания в кровь и лимфу. Кроме того, при применении МКЦ в качестве носителя лекарственных препаратов, данный полимер, обладая развитой внутренней поверхностью, усиливает антимикробное действие вследствие сорбции микроорганизмов, а также уменьшения рН среды [1,10,13].

Литература

1. Абаев Ю.К. Капуцкий В.Е., Адарченко А.А., Собещук О.П. Механизм антибактериального действия монокарбоксилцеллюлозы и других ионообменных производных целлюлозы //Антибиотики и медицинская биотехнология. ? 1986. ? Т. 31, № 8. ? С.624?628.
2. Абаев Ю.К., Катько В.А., Зафранская М.М., Адарченко А.А. Хирургическая инфекция в детском возрасте: анализ и прогноз //Белорусский медицинский журн. – 2003. ? № 2. – С.4?8.
3. Афиногенов Г.Е. Принципы антисептики в системе борьбы с раневой инфекцией //Стратегия и тактика применения антисептиков в медицине: Материалы междунар. конф. ? Винница, 2000. ? С.267.
4. Вельтищев Ю.Е. Экопатология детского возраста //Педиатрия. ? 1995. ? № 4. ? С.26?33.
5. Капуцкий В.Е., Собещук О.П., Слабко И.Н., Адарченко А.А. Изучение антимикробных свойств полимерного антисептика на основе целлюлозы и хлоргексидина //Стратегия и тактика применения антисептиков в медицине: Материалы междунар. конф. ? Винница, 2000. ? С.304?305.
6. Кондратьев К.Я. Глобальные изменения на рубеже тысячелетий. //Вестн. Рос. АН. ? 2000. ? Т. 70, № 9. ? С.788?796.
7. Красильников А.П., Адарченко А.А., Абаев Ю.К. Современные проблемы антисептики //Здравоохранение Белоруссии. ? 1990. ? № 11. ? С.52?58.
8. Красильников А.П., Гудкова Е.И., Рябцева Н.Л. Некоторые аспекты применения современных антисептиков //Стратегия и тактика применения антисептиков в медицине: Материалы междунар. конф. ? Винница, 2000. ? С.315?316.
9. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И., Романова Ю.М. Обратимый переход патогенных бактерий в покоящееся (некультивируемое) состояние: экологические и генетические механизмы //Вестн. Рос. АМН. ? 2000. ? № 1. ? С.8?13.
10. Мишарев О.С., Абаев Ю.К., Капуцкий В.Е. Препараты монокарбоксилцеллюлозы в гнойной хирургии //Хирургия. – 1988. ? № 4. – С.50?53.
11. Серов В.В. Учение о патоморфозе: прошлое и настоящее //Архив патологии. ? 1997. ? Т. 59, № 4. ? С.3?5.
12. Симбирцев С.А., Бегишев О.Б., Коньчев А.В. и др. Социальные аспекты гнойных хирургических заболеваний //Хирургия. ? 1993. ? № 2. ? С.53?56.
13. А.С. № 1360148 (СССР), МКИЗ С 08 В 15/04. Соль монокарбоксилцеллюлозы и 1,6-ди /N5-п-хлорфенилбигуанидино/-гексана и способ ее получения /В.Е. Капуцкий, С.А. Мечковский, О.С. Мишарев, А.П. Красильников, Ю.К. Абаев, А.А. Адарченко, О.П. Собещук. – Заявлено 5.11.1984 г. Зарегистр. 15.08.1987 г.
14. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о защите организма от инфекции //Иммунология. ? 2000. ? № 1. ? С.61?64.

15. Черешнев В.А., Кеворков Н.Н., Бахметьев Б.А. и др. Физиология иммунной системы и экология //Иммунология. ? 2001. ? № 3. ? С.12?16.
16. Шевченко Ю.Л., Онищенко Г.Г. Микроорганизмы и человек. Некоторые особенности их взаимосуществования на современном этапе //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. ? 2001. ? № 2. ? С.94?104.
17. Lambert P.M, Morris H.F., Ochi Sh. The influence of 0,12% chlorhexidine digluconate rinses on the incidence of infectious complications and implants success //J. Oral Maxillofac. Surg. ? 1997. ? Vol. 55, N 12. ? Suppl. 5. ? P.25?30.
18. Patz J.A., Epstein P.R., Burke Th.A., Balbus J.M. Global climate change and emerging infectious diseases //JAMA. ? 1996. ? Vol. 275, N 3. ? P.217?223