

6. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Кригер А.Г. // Эфферентные методы в медицине: Тез. докл. науч.-практ. конф. Ч.1. – Ижевск, 1992. – С.158-159.
7. Andrus C., Doering M., Herrmann V.M., Kaminski D.L. // Am.J.Surg. – 1986. – V.152, №6. – P. 682-686.
8. Garsia-Sabrido J.L., Tallado J.M. Christou N.V. // Arch.Surg. – 1988. – V.123, №2. – P.152-156.
9. Kujath P., Arbogast R., Kern E., Dammrich J. // Chirurg. – 1985. – V.56. – P. 170.
10. Sieberth H.G., Kierdorf H. // Adv. Exp. Med. Biol. – 1989. – V.260. – P. 181-192.
11. Teichmann W., Wittmann D.H., Andreone P.A. // Arch. Surg. – 1986. – V. 121, №2. – P. 147-152.
12. Wittmann D.H. // World J. Surg. – 1990. – V.14, №14. – P. 145-147.
13. Wittmann D.H., Aprahamian C., Bergstein J.M. // World J. Surg. – 1990. – V.14, №14. – P. 218-226.

ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ ПОРОШКООБРАЗНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НАГНОЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКИХ РАН

А.В.Воленко, В.В.Бровкин

НИИ скорой помощи им.Н.В.Склифосовского

В подавляющем большинстве случаев для профилактики и лечения гнойных осложнений в хирургии и травматологии применяют антибиотикотерапию с парентеральным, реже пероральным назначением антибиотиков. Для достижения терапевтического эффекта принято использовать большие, максимальные дозы препаратов, что нередко сопровождается рядом осложнений. Для антибиотикотерапии характерны дисбактериоз, подавление иммунитета, бактерицидной активности лейкоцитов, различные аллергические проявления, появление антибиотикорезистентных штаммов, проблемы госпитальной инфекции и т.п. [2,3].

Перспективность местного введения антибактериальных средств непосредственно в рану или патологический очаг связана непосредственно с целенаправленностью действия лекарственных средств. Местное применение антибиотиков и антисептиков в терапевтических дозах не нарушает процессы регенерации, снижает выраженность воспалительных реакций, стимулирует активацию фибробластов, созревание рубцовой ткани, процессы клеточного деления. Немаловажным свойством местного лечения является снижение дозы препарата, сокращение неблагоприятного общего воздействия антибиотиков на макроорганизм в целом [1,4].

Однако, ввиду растворимости большего числа стандартных лекарственных форм антибиотиков, местное воздействие их непродолжительно. Местное же применение больших доз антибактериальных препаратов может привести к цитотоксическому действию, увеличить количество раневого экссудата, к некрозу тканей.

Для эффективной местной антибактериальной терапии необходимы новые лекарственные формы, обладающие целенаправленной местной пролонгированной антибактериальной активностью. Одним из путей решения данной проблемы является иммобилизация лекарственных средств на различных матрицах и гото-

вых изделиях. Это позволяет существенно уменьшить суммарную дозу лекарственных препаратов, вводимых в организм, непосредственно вводить препараты в зону патологического очага, создавать местно высокие концентрации антибиотиков, т.е. целенаправить действие лекарств и снизить возможность осложнений антибактериальной терапии.

Для этих целей нами, совместно с отделом биополимеров медицинского назначения ВНИИМТ (руководитель лаборатории – проф. С.И. Белых) разработана специальная лекарственная форма антибактериальных препаратов, в которой последние иммобилизованы в биосовместимом сополимере. На препараты получен патент РФ.

Полимерную основу препарата получают путем сополимеризации раствора винилпирролидона с метилметакрилатом и бутилметакрилатом. Сополимер нерастворим в воде, обладает как гидрофобными, так и гидрофильными свойствами, рассасывается при имплантации в рану с запрограммированной скоростью, не вызывает в местах имплантации деструктивной тканевой реакции, биологически инертен. Сополимер, медленно рассасываясь, одновременно обеспечивает такую же медленную десорбцию лекарственных средств [1].

Разработанные препараты получили название амбипор – антимикробный биосовместимый порошок. Амбипор представляет собой мелкодисперсный порошок с размерами частиц 100-300 мк. Такой размер частиц не создает в ране крупных включений, препятствующих срастанию краев раны, и легко рассасывается. Амбипор расфасован в стеклянные флаконы и выпускается в стерильном виде.

Первое поколение препаратов марки амбипор А содержит в своем составе гентамицин – амбипор АГ, диоксидин – амбипор АД и т.д. Антибактериальные препараты в амбипоре А не связаны с сополимером химической связью и легко выделяются при контакте с жидкостями. Для амбипора марки А характерны те же антибактериальные свойства, что и для иммобилизованных в нем антибактериальных препаратов, в том числе и антибиотикорезистентность микроорганизмов.

Во втором поколении амбипора в качестве антибактериального агента использован молекулярный йод. Как известно, йод обладает выраженным бактерицидным действием по отношению к бактериям, вирусам, грибкам, дрожжам, и к нему не отмечено появления резистентности. Спиртовые растворы йода десятилетиями использовались для обработки мелких ссадин и ран, обработки операционного поля и т.п. В последние годы чаще используют йодсодержащие растворы – йодонат, йодпиррон, йодиол, обладающие меньшими прижигающими и раздражающими свойствами.

При разработке новой марки амбипора были использованы возможности связывания свободного йода полимером. Связываясь с поливинилпирролидоном сополимера, йод утрачивает свои прижигающие и местнораздражающие свойства, не меняя антибакте-

риальных. Новая лекарственная форма с йодом получила название йодопор.

Как амбипор А, так и йодопор, успешно прошли клинические испытания, получено разрешение Минздрава РФ на их промышленное производство и использование в медицинской практике.

Для демонстрации перспектив использования новых лекарственных препаратов с целью профилактической антибактериальной терапии нами проведены экспериментальные и клинические исследования.

Экспериментальные исследования проведены у 405 белых крыс линии Wistar. У всех животных был моделирован раневой процесс, а у части из них – в условиях экспериментального заражения. Исследования показали, что нанесение амбипора на рану не оказывает токсического действия на ткани и не препятствует срастанию краев раны. В местах имплантации гранул амбипора развивается реактивная макрофагальная реакция, стихающая по мере рассасывания препарата. Использование амбипора для местной антибиотикопрофилактики предупреждает нагноение, в ранах при этом ускоряются процессы регенерации, фибриллогенез, предотвращается абсцедирование вокруг лигатур. Заживление инфицированных ран мало чем отличается от заживления первично асептических экспериментальных ран.

После контакта с тканями частички амбипора активно сорбируют не менее 100% веса жидкости, происходит разрыхление поверхностных слоев гранул и начинается активная десорбция иммобилизованного антибактериального препарата.

Антибактериальные свойства амбипора проявляются на жидких и на плотных питательных средах и полностью соответствуют иммобилизованным в нем антибиотикам.

Исследование антимикробных свойств амбипора с использованием более чем 100 штаммов *S.aureus*, *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella*, выделенных от больных с гнойными заболеваниями, показали, что свойства иммобилизованных антибиотиков не меняются по сравнению с официальными формами этих лекарственных препаратов.

Экспериментальные исследования фармакокинетики показали, что после нанесения амбипора Г на рану, концентрация гентамицина в паравульнарных тканях составила через 2 часа после операции $50,8 \pm 1,9$ мкг/мл, через 6 часов $30,1 \pm 1,4$, через 24 часа $24,0 \pm 2,1$, через 48 часов $3,8 \pm 0,4$ и через 72 часа после операции $3,6 \pm 0,8$ мкг/мл. Одновременно в сыворотке крови и печени концентрация гентамицина была значительно меньше.

При парентеральном введении однократной (как и амбипор) сравнимой дозы гентамицина, концентрация его в паравульнарной ткани составила через 2 часа после операции $6,4 \pm 0,7$ мкг/мл, а через 6 часов уже не определялась. Наоборот, в крови и печени гентамицин определялся в значительно больших концентрациях, что составило через 2 часа после введения $21,5 \pm 2,4$ мкг/мл, а через 6 часов $16,0 \pm 3,1$ мкг/мл. При местном введении сравнимой дозы ген-

тамицина в рану в конце операции в крови концентрация гентамицина была выше, составляя через 2 часа $20,0 \pm 1,8$ и через 6 часов после операции – $11,1 \pm 2,6$ мкг/мл.

Таким образом, использование амбипора при проведении профилактической местной антибактериальной терапии оказывает воздействие антибиотиков на ткани раны. При парентеральном введении традиционных форм антибиотиков их концентрация значительно выше в крови и печени, чем в ране.

Длительность антимикробного действия при однократной обработке раны для амбипора Г составила 3 суток, для амбипора Д и амбипора ДХ – 2 суток и для амбипора Р – более 7 суток.

Количественные микробиологические исследования показали, что нанесение амбипора на инфицированную рану быстро снижает степень ее обсемененности с 5,0 до $2,6-1,1 \log \text{КОЕ/мл}$, при этом длительность выделения микроорганизмов из ран и раневого отделяемого не превышает 3 суток при использовании амбипора Г и 7 суток при использовании амбипора ДХ.

Методика местной антибиотикопрофилактики заключается в обработке раны амбипором в конце операции. Для этого содержимое флакона высыпает на сухую 4-слойную марлевую салфетку. Амбипор равномерно просыпается через марлевую салфетку при легком встряхивании. После завершения всех этапов операции ткани раны – предбрюшинный жир, апоневроз, мышцы, подкожную клетчатку, последовательно обрабатывают (посыпают) *несплошным* рассеянным слоем препарата, стараясь избежать сплошного покрытия тканей порошком и *насыпания его горкой*, т.к. сплошное, густое покрытие тканей нерастворимым лекарственным препаратом создаст на ее поверхности пленку, способную препятствовать нормальному слипанию и сращению краев раны.

Гранулы амбипора и йодопора гигроскопичны, обладают выраженной адгезией к тканям, хорошо визуализируются и приклеиваются к тканям. На раны небольшого размера, например, при аппендэктомии из типичного доступа, вполне достаточным бывает использование 300 мг (т.е. одной дозы) амбипора, для амбипора Г эта доза содержит всего 60 мг гентамицина. При хирургических ранах более значительной площади, как правило, достаточно 300-600 мг препарата.

После обработки ран амбипором, их чаще всего ушивают послойно наглухо. Однако мы считаем, что представленная местная антибиотикопрофилактика не является противопоказанием к использованию любых других методов профилактики раневой инфекции, в том числе и к дренированию ран.

Местная антибиотикопрофилактика раневых осложнений с использованием различных марок амбипора применялась в клинике у 496 больных. Из них 298 операций выполнено в экстренном и 198 – в плановом порядке. Пациентов женского пола было 51,3%, мужского – 48,7%. Чаще всего были использованы амбипор Г и ДХ (у 396 больных) и йодопор (у 100). У всех больных, получавших местную антибиотикопрофилактику с использованием амбипора и йо-

допора, нагноение ран отмечено в 1,8% случаев, негнойные раневые осложнения – в 2,6%. Общая частота раневых осложнений составила 4,4%.

Нагноения ран отмечены чаще у больных, оперированных по поводу острого деструктивного аппендицита и гнойного перитонита, а негнойные раневые осложнения чаще встречались у тучных больных при отказе хирургов от показанного дренирования ран. В контрольной группе аналогичных больных частота нагноений ран составила 11,7%, негнойных раневых осложнений – 8,8%, а общая частота раневых осложнений – 20,5%.

В целом заживление ран, обработанных с профилактической целью амбипором, протекало благополучно, отсутствовала гиперемия кожных краев раны, практически не было отека и инфильтрации тканей, даже в случаях нагноения. Нагноения ран в основной группе носили ограниченный характер и локализовались в подкожно-жировом слое хирургических ран.

Существенных различий в эффективности различных марок амбипора и йодопора мы не отметили. Аллергических реакций не было, хотя мы избегали применения того или иного вида амбипора и йодопора при наличии анамнестических данных за их вероятность. Развитие большей части раневых осложнений мы связываем с неправильной методикой местной антибиотикопрофилактики на первых этапах нашей работы, за счет использования слишком больших количеств препарата.

Таким образом, местная профилактическая антибактериальная терапия и препараты марки амбипор для ее осуществления является эффективным методом предупреждения послеоперационных раневых осложнений. Применение этого метода в клинике позволило сократить частоту раневых осложнений более чем в 4 раза по сравнению с контрольной группой больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воленко А.В. Послеоперационные раневые осложнения: частота, причины и методы хирургической профилактики / Автореф. докт. дисс. – М., 1992.
2. Никифоров А.Н. Влияние антибиотиков и витаминов на заживление ран // Вопросы теории и практики медицины. – Минск, 1971. – С.44-45.
3. Хлебников Е.П., Блатун Л.Н., Макаренкова Р.В. // Вопросы антибактериальной терапии инфекционных осложнений в неинфекционной клинике. – М., 1987. – С.186-187.
4. Ashe G., Kleem K. // Acta Traumatol. – 1978. – Bd.8. – S.387-391.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНИУИТА

А.А. Ворожцов, А.Н. Наседкин, Н.В. Герасименко
МОНИКИ

Число больных хроническими полипозными риносинуситами имеет тенденцию к росту, что объясняется комплексным воздействием вредных факторов окружающей среды, которые поддержи-