

УДК 616-001-089

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО НАНОСЕРЕБРОМ ПЕРОКСИДА ВОДОРОДА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОБШИРНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ РАНАХ

*Э.Х. Акрамов, В.Х. Габитов, С.К. Сулайманкулова,
А.А. Бейсембаев, Омурбек у. Улукмырза*

В настоящее время проводится множество исследований по разработке бактерицидных материалов на основе наноструктур серебра. Цель работы – изучить результаты применения перекиси водорода с наносеребром для профилактики и ограничения распространения гнойного процесса на всем протяжении обширной хирургической раны. Работа состояла из экспериментального и клинического разделов. Материалом для экспериментального исследования были мягкие ткани крыс после создания модели обширной асептической раны. При клинических исследованиях проведен сравнительный анализ традиционного метода лечения (n = 40) и предложенного способа курации послеоперационных хирургических ран в клинических условиях (n = 40) комплексом наночастиц серебра в 0,01%-й концентрации в 3%-м растворе перекиси водорода. На основании проведенного морфологического исследования нами показано положительное влияние наночастиц серебра в пролонгации действия перекиси водорода в виде ускорения заживления обширной асептической хирургической раны. У пациентов, которым применили предложенный бактерицидный коктейль, ускорялась регенерация тканей, уменьшалось количество гнойных осложнений в 1,8 раза, сокращалось пребывания больных в стационаре.

Ключевые слова: наноструктуры серебра; перекись водорода; обширная хирургическая рана; гнойные осложнения; экспериментальная обширная асептическая рана; лечение пациентов.

КЕҢИРИ ХИРУРГИЯЛЫК ЖАРАТ АЛУУДА ИРИҢДЕП КЕТҮҮНҮН АЛДЫН АЛУУ ҮЧҮН НАНОКҮМҮШ МЕНЕН БАЙЫТЫЛГАН СУУТЕК КЫЧКЫЛЫН КОЛДОНУУ

*Э.Х. Акрамов, В.Х. Габитов, С.К. Сулайманкулова,
А.А. Бейсембаев, Омурбек у. Улукмырза*

Азыркы учурда күмүштүн нано түзүмдөрүнүн негизинде бактерициддик материалдарды иштеп чыгуу боюнча көптөгөн изилдөөлөр жүргүзүлүүдө. Бул эмгектин максаты – кеңири хирургиялык жаратта айыкканга чейин ириңдеп кетүү процессинин жайылышынын алдын алуу жана чектөө үчүн нано күмүш кошулган суутектин кычкылын колдонуунун жыйынтыктарын изилдөө болуп эсептелет. Эмгек эксперименталдык жана клиникалык бөлүмдөрдөн турат. Эксперименталдык изилдөө жүргүзүү үчүн кеңири асептикалык жараттан кийинки келемиштин жумшак ткандары материал катары алынды. Клиникалык изилдөөлөрдү жүргүзүүдө салттуу дарылоо ыкмасына (n = 40) жана сунушталып жаткан клиникалык шартта операциядан кийинки хирургиялык (n = 40) жаратты суутек кычкылынын 3%дык эритиндисинде 0,01% күмүштүн нано бөлүкчөлөрүнүн аралашмасы менен дарылоо ыкмасына салыштырма талдоо жүргүзүлгөн. Жүргүзүлгөн морфологиялык изилдөөлөрдүн негизинде нано күмүш менен байытылган суутек кычкылынын кеңири асептикалык хирургиялык жараттын айыгуусун тездетүүдөгү оң таасири көрсөтүлдү. Сунушталган бактерициддик коктейлди колдонгон бейтаптардын ткандарынын калыбына келүүсү тездеген, ириңдеп кетүүлөрдүн саны 1,8 эсеге азайган, оорулуулардын стационарда болуу мөөнөтү кыскарган.

Түйүндүү сөздөр: күмүштүн нано түзүмдөрү; суутек кычкылы; кеңири хирургиялык жарат; ириңдеп кетүү; эксперименталдык кеңири асептикалык жарат; бейтаптарды дарылоо.

APPLICATION OF NANOSILVER HYDROGEN PEROXIDE FOR PREVENTION OF PURULENT COMPLICATIONS IN EXTENSIVE SURGICAL WOUNDS

E.Kh. Akramov, V.Kh. Gabitov, S.K. Sulaimankulova, A.A. Beisembaev, Omurbek u. Ulukmyrza

Introduction Currently, many studies are underway to develop bactericidal materials based on silver nanostructures. Objective to study the results of the use of hydrogen peroxide with nanosilver in preventing and limiting the spread of purulent process on vast surgical wounds. The work consisted of experimental and clinical sections. The soft tissue of rats after creating a model of an extensive aseptic wound was the material for the experimental study. Clinical research: a comparative analysis of the traditional treatment method (n = 40) and the proposed method for curing postoperative surgical wounds in clinical conditions (n = 40) with a complex of silver nano particles at 0,01 % concentration in a 3 % hydrogen peroxide solution was carried out. Based on the morphological study, we have shown the positive effect of silver nano particles in prolonging the effect of hydrogen peroxide in the form of accelerated healing of an extensive aseptic surgical wound, which determined further clinical studies. In patients who used the proposed bactericidal cocktail, tissue regeneration was accelerated, the number of purulent complications was reduced by 1.8 times, and most importantly, reducing the days of patients in hospital.

Keywords: silver nanostructures; hydrogen peroxide; vast surgical wounds; purulent complications; experimental extensive aseptic wound; patient treatment.

Введение. В настоящее время проводится множество исследований по разработке бактерицидных материалов на основе наноструктур серебра [1–3]. Известный способ лечения ран мазью “Гидропент” обладает широким спектром воздействия одновременно на грамположительные и грамотрицательные патогенные микроорганизмы, включая стафилококки и анаэробные штаммы [4]. Однако данный метод имеет ряд недостатков. Так, в состав мази включен антисептик метронидазол, который, как показывают последние токсикологические исследования, небезопасен для центральной нервной системы, органов кроветворения и желудочно-кишечного тракта. Коллоидное серебро, входящее в ее состав, проявляет антибактериальную активность в отношении полиассоциата патогенной микрофлоры. Тем не менее сравнительно большой размер частиц серебра (1–10 мкм) и, следовательно, недостаточно развитая поверхность массопереноса не позволяют максимально проявить антисептические свойства указанной активной субстанции.

Обработка ран перекисью водорода (действующее вещество – водорода пероксид, содержит до 3,3 % перекиси водорода) также широко используется для профилактики нагноения хирургических ран. При контакте перекиси водорода с поврежденной кожей или слизистыми оболочками высвобождается активный кислород, при этом происходит механическое

очищение и инактивация органических веществ (протеины, кровь, гной) и поэтому препарат считается одним из лучших антисептиков.

Однако антисептическое действие не является стерилизующим, при его применении происходит лишь временное уменьшение количества микроорганизмов. Кроме того, при наличии больших хирургических ран, и особенно у пожилых пациентов с пониженным иммунитетом, необходима дополнительная и многократная обработка раны пероксидом водорода. Использование перекиси водорода в качестве антисептика часто не позволяет достичь быстрого и эффективного заживления обширных хирургических ран, что, вероятно, связано с разложением перекиси водорода и быстрым удалением молекулярного кислорода.

Цель исследования – ускорение регенерации для профилактики и ограничения распространения гнойного процесса на всем протяжении обширной хирургической раны.

Материалы и методы. Работа состояла из экспериментального и клинического разделов.

Эксперименты проводились на 150 лабораторных крысах средним весом 180 г, которые были разделены на три группы. Материалом для исследования стали мягкие ткани в норме и после создания модели обширной асептической раны межфасциального пространства в области спины путем туннельного отсепаивания кожи с подкожной жировой клетчаткой

и поверхностной фасции от прилежащих мягких тканей площадью до 6 см², с последующим ушиванием раны только по краю разреза кожи (первая группа – спонтанное заживление, n = 50). Во второй группе (n = 50) перед ушиванием обширной хирургической раны межфасциальное пространство обрабатывалось наночастицами серебра в 0,01%-й концентрации. В третьей (основной, n = 50) группе использовалась комбинация наночастиц серебра в 3%-м растворе перекиси водорода. Для придания дополнительных бактерицидных свойств пероксиду водорода был использован нанораствор серебра, полученный в результате энергонасыщения массивного серебра в импульсной плазме (ИПЖ), создаваемой между электродами из металлического серебра чистотой 99,99 %, помещенными в дистиллированную воду. Для удобства использования и более точной дозировки наночастицы серебра были переведены в нанораствор [5] с концентрацией по серебру 1 %. Оценка состояния процессов заживления раны и эффективности лечения проводилась до 7 суток. Во всех группах опытов мягкие ткани исследовались общепринятыми макро-, микроскопическими, гистологическими и морфометрическими методами. Критерием эффективности служили два основных морфометрических показателя – ускорение эпителизации раны и скорость снятия интерстициального отека.

Клинические исследования. Проведен анализ лечения 80 пациентов хирургического профиля, находящихся на стационарном лечении в хирургических отделениях Научного центра реконструктивно-восстановительной хирургии МЗ КР и Чуйской областной объединенной больницы. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ и КР. Проведен сравнительный анализ традиционного метода лечения (n = 40) и предложенного способа курации послеоперационных хирургических ран в клинических условиях (n = 40)

комплексом наночастиц серебра в 0,01%-й концентрации в 3%-м растворе перекиси водорода. Во всех случаях хирургические раны по длине превышали 30 см.

В качестве методов исследования были использованы: 1) клинический осмотр, включающий подробный сбор анамнеза и объективный осмотр; 2) бактериологическое исследование; 3) цитологическое исследование с помощью методики “мазков-отпечатков” в день поступления, на 3-й и на 7-й дни после операции; 4) сонографические исследования на наличие отека тканей региона раны.

Пациенты всех исследуемых групп получали одинаковую антибактериальную терапию широкого спектра действия. Местное лечение обширной хирургической раны начиналось на следующие сутки после операции. перевязки выполнялись ежедневно. В динамике изучались следующие показатели: характер раневого отделяемого, наличие отека и гиперемии тканей вокруг раны, сроки очищения раневого дефекта, температурная реакция организма, лейкоцитарная реакция, результаты посева на микрофлору и чувствительность к антибактериальной терапии на 1-е, 3-и, 7-е и 10-е сутки после операции; сроки госпитализации.

Результаты исследования и обсуждение. В первой группе животных после моделирования асептической раны гистологически при спонтанно протекающем заживлении на 1-е сутки эксперимента наблюдалась обширная зона некротизированной клетчатки и прилежащих мышечных волокон, инфильтрированных лейкоцитами и внесосудистыми эритроцитами, ткани в состоянии выраженного интерстициального отека. Общая площадь интерстиция в 2,7 раза превышает показатель нормы.

Во второй и третьей группах животных на 1-е сутки эксперимента также наблюдалась зона некротизированной клетчатки инфильтрированной лейкоцитами и внесосудистыми эритроцитами, но интерстициальный отек превышает показатель нормы только в 1,9 и 1,8 раза, соответственно.

На 7-е сутки эксперимента при использовании наночастиц серебра в 3%-м растворе перекиси водорода наблюдается раннее восстановление

структуры стромального компонента соединительной ткани и её сосудистой сети. Применение наносеребра с перекисью водорода способствует раннему стиханию воспаления, отека мягких тканей, более раннему развитию грануляционной ткани и эпителизации. Все это способствует полному заживлению ран в 1,5 раза быстрее, чем при традиционном лечении. Следовательно, при обработке экспериментальных ран был отмечена пролонгация действия перекиси водорода.

Поскольку в процессе приготовления наносеребра в результате воздействия высоких температур и давлений в нанореакторе серебро диспергируется до парогазового состояния, последующее формирование наночастиц серебра имеет иную химическую активность. Такое явление, как пролонгация действия перекиси водорода, мы можем объяснить тем, что вследствие выхода электронов на поверхность химическая активность энергонасыщенных наночастиц серебра повышается и происходит образование пероксида серебра Ag_2O_2 , устойчивость которого гораздо выше, чем устойчивость пероксида водорода.

Более высокая устойчивость пероксида серебра, способствует более медленному выделению молекулярного кислорода, т. е. пролонгации асептического процесса. Более того, функциональная активность наночастиц серебра придает существенные бактерицидные свойства коктейлю “пероксид водорода – наносеребро”.

Следует также подчеркнуть, что наночастицы серебра из ИПЖ мельче, чем полученные растворной химией, например, восстановлением на поверхности полистирольных микросфер, т. е. активность наночастиц Ag из ИПЖ на два-три порядка выше, чем у традиционных наночастиц, используемых в нанобиопрепаратах.

Пероксид водорода нами был модифицирован наночастицами серебра в концентрации по серебру $2,5 \cdot 10^{-4}$ %. Наночастицы серебра, как и любые другие наночастицы, характеризуются уникальными свойствами, связанными с высоким отношением их поверхности к объему, что определяет большую эффективность их биологического и химического действия.

В последнее время исследователями [1, 2] большое внимание уделяется функциональной

активности наночастиц серебра с точки зрения придания как бактерицидных, так и бактериостатических свойств различным соединениям, материалам и изделиям. Считается, что наиболее эффективны для уничтожения болезнетворных микроорганизмов частицы серебра размером 9–15 нм. Они имеют чрезвычайно большую удельную площадь поверхности, что увеличивает область контакта серебра с бактериями или вирусами, значительно улучшая его бактерицидные действия. Применение серебра в виде наночастиц позволяет в сотни раз снизить концентрацию серебра с сохранением всех бактерицидных свойств.

Таким образом, на основании проведенного морфологического исследования, нами показано положительное влияние наночастиц серебра в пролонгации действия перекиси водорода в виде ускорения заживления обширной асептической хирургической раны, что и определило дальнейшие клинические исследования.

Известно, что при пластических операциях на передней брюшной стенке, когда разрез по длине превышает 30 см, даже в асептических условиях (пластика грыж у тучных) имеются участки гиповаскуляризированной отечной ткани с последующим её инфицированием [6, 7], и 40 % больных увеличивают своё пребывание в стационаре до 4-х недель.

При клиническом исследовании нами проведен сравнительный анализ традиционного метода лечения и предложенного способа послеоперационных хирургических ран комплексом $H_2O_2 + Ag$.

В основной группе, после завершения пластики переднебоковой стенки живота и ушивания обширного лапаротомного разреза, местное лечение хирургической раны начиналось сразу после операции. Рана дополнительно обрабатывалась перекисью водорода с наночастицами серебра в виде 0,01%-го раствора. Перевязки выполнялись ежедневно.

В динамике изучались следующие показатели: характер раневого отделяемого, наличие отека и гиперемии тканей вокруг раны, сроки заживления раневого дефекта, температурная реакция организма, лейкоцитарная реакция и результаты посева на микрофлору.

Таблица 1 – Число гнойных осложнений у пациентов с обширными хирургическими ранами в зависимости от способа послеоперационной курации

Группа	Способ лечения	Количество осложнений (% нагноений)
Первая, (n = 40)	Традиционное лечение	7 (17,5 %)
Вторая (n = 40)	Перекись водорода с наночастицами серебра	4 (10 %)

В динамике сонографически изучалось наличие отека тканей региона раны. Так, при сонографических исследованиях у больных в условиях обработки комплексом $H_2O_2 + Ag$ на 5-е сутки после операции отмечено отсутствие отека интерстиция в регионе обширной хирургической раны, тогда как при традиционном лечении отечность мягких тканей и гиперемия присутствовали до 10 суток. Данные бактериологического анализа свидетельствовали о снижении гнойных осложнений в 1,8 раза у пациентов (таблица 1), которым применили предложенный бактерицидный коктейль.

Выводы

Применение *предложенного препарата* (бактерицидный коктейль – комплекс $H_2O_2 + Ag$) для профилактики инфекций области хирургического вмешательства приводит к выраженному снижению отечных явлений, что свидетельствует об ускорении регенерации и восстановлении полноценной структуры региона. Предлагаемый способ профилактики нагноительных осложнений обширных хирургических ран является надежным и простым в техническом выполнении. Преимуществом его является сохранение послеоперационного поля в асептическом состоянии, что тем самым ускоряет регенерацию тканей, а самое главное способствует снижению койко-дней пребывания больных в стационаре.

Литература

1. Букина Ю.А. Антибактериальные свойства и механизм бактерицидного действия наночастиц и ионов серебра / Ю.А. Букина, Е.А. Сергеева // Вестник технологического университета. 2012. Т. 15. В. 14. С. 170–172.
2. Привольнев В.В. Препараты серебра в местном лечении инфицированных ран / В.В. Привольнев, В.С. Забросаев, Н.В. Даниленков // Вестник Смоленской гос. мед. академии. 2015. Т. 14. № 3. С. 85–91.
3. Смотрин С.М. Влияние перевязочного материала, содержащего наночастицы золота или серебра, на заживление экспериментальной раны / С.М. Смотрин, Р.И. Довнар, А.Ю. Васильков [и др.] // Журнал Гродненского гос. мед. ун-та. 2012. № 1. С. 75–80.
4. Блажитко Е.М., Родионов П.П., Бугайченко Н.В., Шорина Г.Н., Ильина В.Н., Раевский В.П., Михайлов Ю.И. Мазь “Гидропент” для лечения инфицированных ран // Патент RU 2233652, 2003 г.
5. Сулайманкулова С.К., Маметова А.С., Гаффарова Х.И. Способ получения нанорастворов // Патент КР. Бишкек, 2012. № 1502.
6. Акрамов Э.Х. Очерки клинической анатомии и оперативной хирургии: в 4 т.: монография / Э.Х. Акрамов, В.Х. Габитов, И.О. Кудайбергенова. Бишкек: Изд. НЦРВХ, 2015. Т. 3. 398 с., 309 ил.
7. Габитов В.Х. Способ ускорения регенерации хирургических ран комплексом перекиси водорода с наносеребром и хитозаном / В.Х. Габитов, Омурбек у. Улукмырза, С.К. Сулайманкулова // Евразийский союз ученых. 2019. № 7 (64). С. 32–34.