

Е.Е. Чепурных, С.А. Лепехова, Т.В. Фадеева, Е.В. Коваль, О.А. Гольдберг, Е.Г. Григорьев

АНТИСЕПТИК АНАВИДИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)
НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Гнойно-септические осложнения до сих пор остаются проблемой в хирургии поврежденной печени. Для профилактики и лечения таких осложнений в эксперименте использован новый антисептический препарат Анавидин. Исследование выполнено на основании хронического эксперимента на 72 белых крысах-самцах породы Вистар. Для изучения возможности профилактики и лечения инфекционных осложнений при травме печени разработана модель инфицированной раны печени. Экспериментальные исследования доказали, что антисептик анавидин позволяет снизить уровень микробной контаминации инфицированных ран печени и предотвратить развитие гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: Анавидин, инфекционные осложнения, травма, печень

ANTISEPTIC ANAVIDIN IN PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS AT LIVER INJURIES IN EXPERIMENT

Е.Е. Chepurnykh, S.A. Lepekhova, T.V. Fadeyeva, E.V. Koval, O.A. Goldberg, E.G. Grigoryev

State Medical University, Irkutsk
SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

Purulent-septic complications are still the problem in surgery of liver injuries. For prevention and treatment of these complications in experiment we used the new antiseptic preparation Anavidin. The study was performed on the ground of chronic experiment on 72 white Wistar's rat males. To study the possibilities of prevention and treatment of infectious complications at liver trauma we worked out the model of infected liver wound. Experiments proved that antiseptic Anavidin is able to lower level of microbial contamination of infected liver wounds and to prevent the development of purulent-septic complications.

Key words: Anavidin, infectious complications, trauma, liver

Частота послеоперационных осложнений при травме печени, по данным разных авторов, колеблется от 20 до 80 % [4, 6, 7]. Наиболее частыми и тяжелыми осложнениями при травме печени являются абсцессы печени, подпеченочные и поддиафрагмальные абсцессы, некроз частей печени и особенно гемобилия, которая ведет к возникновению желчных свищей и более тяжелых осложнений [3, 5, 6, 8]. Выполнение полноценной хирургической обработки раны печени с иссечением нежизнеспособных тканей, адекватная санация и дренирование зоны повреждения предупреждают развитие инфекционных осложнений [4, 6]. Но в случае обширных повреждений печени соблюдения этих принципов бывает недостаточно. В связи с этим, для профилактики и лечения инфекционных осложнений при травме печени в эксперименте использован новый антисептический препарат Анавидин (производный полигексаметиленгуанидина), синтезированный в Институте химии СО РАН, Научно-исследовательском институте медицине труда и экологии человека СО РАМН (г. Ангарск) и институте биофизики МЗ РФ (г. Ангарск).

Механизм его антибактериального действия обусловлен мембранотоксическим эффектом с разрушением сложноэфирных связей в липидах

и липополисахаридных комплексах цитоплазматической мембраны микроорганизмов, что приводит к ингибированию факторов агрессии и к гибели возбудителей гнойных процессов [2].

Широкий спектр антибактериального действия Анавидина в условиях множественной антибиотикорезистентности возбудителей, низкая токсичность позволяют считать его перспективным средством для санации гнойных полостей и местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на основании хронического эксперимента на белых крысах-самцах породы Вистар массой тела 200–250 г 6-месячного возраста.

Для изучения возможности профилактики и лечения инфекционных осложнений при травме печени нами разработана модель инфицированной раны печени (Способ моделирования инфицированной раны печени: Пат.2261482 РФ: МКИ⁶ G09 B23/28/ Е.Г.Григорьев, Е.Е. Чепурных, С.А. Лепехова и др. Заявлено 11.02.04; Опубл. 27.09.04, Бюл. № 27).

При воспроизведении инфицированной раны латеральную долю печени выводили в рану, в па-

Распределение животных на экспериментальные группы

№ группы	Характер оперативного вмешательства	Количество животных
1 (КГ)	Тампонирование раны 0,9% физ. р-ром	18
2 (ГС)	Тампонирование раны 0,02% р-ром хлоргексидина биглюконата	18
3 (ОГ-1)	Тампонирование раны 0,001% р-ром анавидина	18
4 (ОГ-2)	Тампонирование раны 0,02% р-ром анавидина	18

ренхиму печени инъекционным способом вводили 0,5 мл суспензии *E. Coli* 10⁹. Наносили повреждение доли печени по типу декапсуляции общей площадью до 1 см². Выполняли тампонирование повреждения марлевым тампоном.

Выбор микроорганизмов (*E. Coli* 10⁹ КОЕ/мл) определялся актуальностью проблемы для хирургической клиники.

Животные были распределены на группы так, что в контрольной группе (КГ) использовали марлевый тампон с 0,9% физиологическим раствором, в опытной группе № 1 (ОГ-1) и ОГ-2 использовали 0,001% и 0,02% водные растворы Анавидина. В группе сравнения (ГС) — 0,02% раствор хлоргексидина биглюконата — он в отличие от Анавидина в своей химической структуре вместо фосфатных ионов содержит хлорфенильные радикалы.

Животных во всех группах выводили из эксперимента на 1, 3, 7-е сутки после операции. После эвтаназии в асептических условиях осуществляли забор ткани печени и крови для оценки выбранных цитологических и иммунологических показателей.

При статистической обработке данных для каждой выборки проверяли гипотезу о нормальности распределения тестами Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Вилкса и Лиллиефорса. При малом (менее 30) количестве наблюдений в выборке и при ненормальном распределении данные представляли в виде медианы с верхним и нижним квартилями (25-й и 75-й процентиля). При нормальном распределении в выборке данные представлены в средних величинах со средней квадратической ошибкой [1].

Графическое представление данных включало построение эллипса размаха для 95%-го доверительного интервала. Определение значимости различий полученных данных (*p*) в сравниваемых выборках проводили по критерию Манна-Уитни (*U*) и с помощью точного метода Фишера [1].

Корреляционный анализ данных в выборках с ненормальным распределением проводили с применением непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (*r_s*). Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0. for Windows [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При бактериологическом исследовании (рис. 1) на 1-е сутки эксперимента в ОГ-1 и ОГ-2 микробная контаминация снизилась с 10⁹ КОЕ/мл

до 10³ и 10⁴ КОЕ/мл соответственно, причем максимальное снижение имело место в ОГ-2 по сравнению с КГ (*p_U* = 0,015), ГС (*p_U* = 0,002). На 3-и сутки эксперимента количество микроорганизмов так же продолжало снижаться по сравнению с исходной контаминацией. Статистически достоверное снижение отмечалось в КГ по сравнению с 1-ми сутками (*p_w* = 0,043), первичной обсемененностью в КГ, ОГ-1, ОГ-2, ГС (*p_w* = 0,027). Кроме того, значимые различия в снижении количества микроорганизмов обнаружены в ГС по отношению к КГ (*p_U* = 0,002), в ОГ-1 и ОГ-2 по отношению к ГС (*p_U* = 0,002). На 7-е сутки эксперимента у животных ОГ-1 и ОГ-2 послеоперационные раны были стерильны.

У животных КГ количество микроорганизмов не существенно изменялось по сравнению с 3-ми сутками, в отличие от ГС (*p_w* = 0,027). Таким образом, на протяжении всего эксперимента микробная контаминация в ране снижалась более выражено в группах с использованием антисептика Анавидина (ОГ-1, ОГ-2).

Для оценки неспецифической резистентности организма на индукцию гнойного процесса в послеоперационной ране печени были изучены показатели лейкоцитоза венозной крови и лейкоцитарной формулы животных экспериментальных групп.

При исследовании лейкоцитоза венозной крови выявлено, что максимальное проявление системной воспалительной реакции на 1-е сутки имело место у животных КГ и ОГ-1, при этом уровень лейкоцитов в ОГ-2 и ГС мало отличался от нормы. На 3-и сутки в ОГ-1, ОГ-2 и ГС наблюдали повышение данного показателя, причем в ОГ-1 за счет

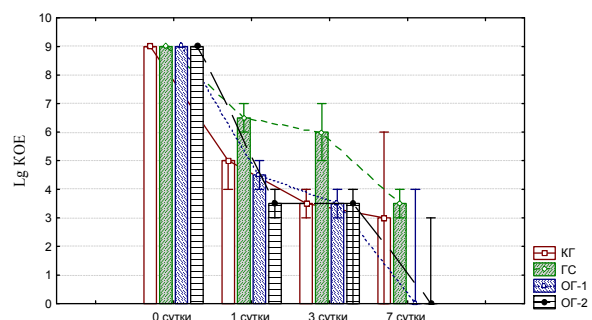


Рис. 1. Динамика микробной контаминации послеоперационных ран у экспериментальных животных (медиана, верхний и нижний квартили).

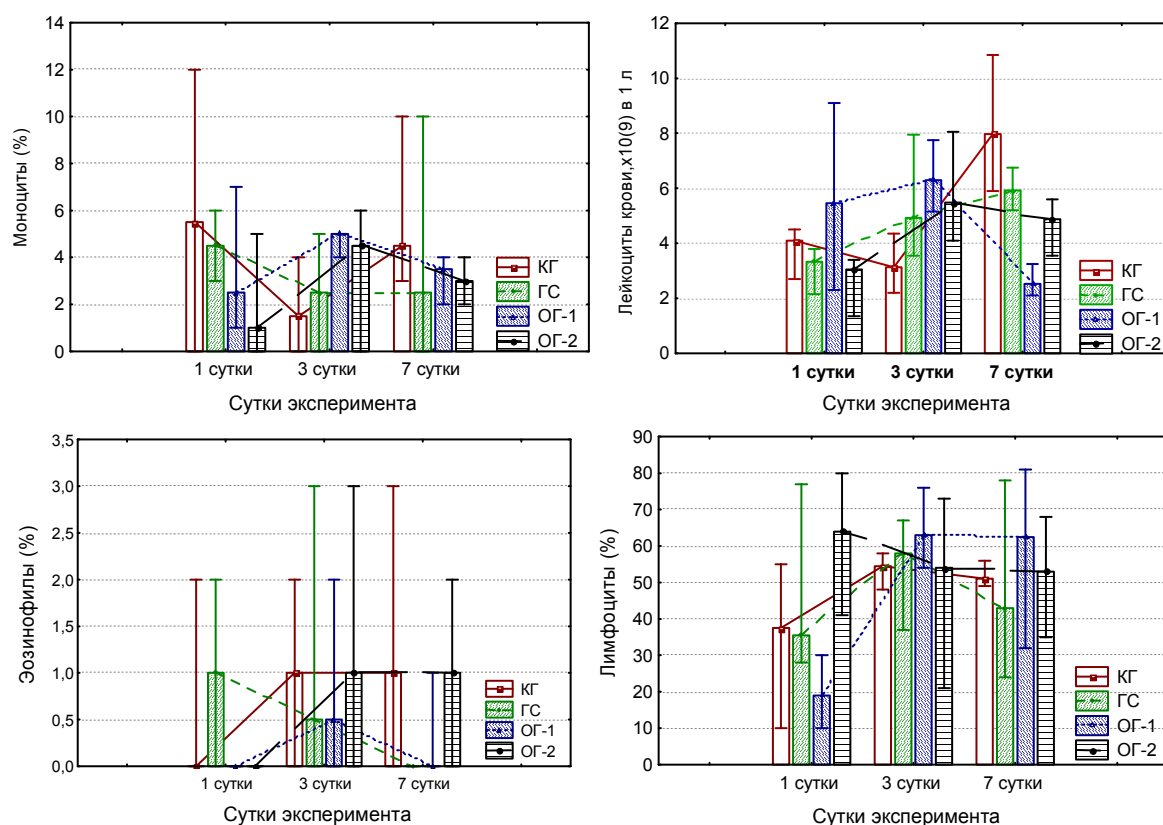


Рис. 2. Динамика уровней лейкоцитов венозной крови и относительного количества моноцитов, эозинофилов, лимфоцитов (медиана, верхний и нижний квартили).

увеличения количества моноцитов, в ОГ-2 за счет повышения уровня сегментоядерных нейтрофилов. Однако в КГ наблюдали снижение уровня лейкоцитов за счет понижения числа сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов.

На 7-е сутки снижение уровня лейкоцитов наблюдали в ОГ-1, ОГ-2, причем в ОГ-1 он приближался к нормальным величинам и не отличался от нормы, в то время как в КГ и GS наблюдали увеличение лейкоцитов за счет повышения числа моноцитов в КГ и сегментоядерных нейтрофилов в GS. При исследовании уровня эозинофилов в течение всего эксперимента каких-либо достоверных различий между группами мы не наблюдали.

Увеличение относительного количества лимфоцитов (рис. 2) у экспериментальных животных на 1-е сутки эксперимента наблюдали в ОГ-2, в отличие от КГ, ОГ-1, GS, что свидетельствует о более выраженном иммунном ответе.

К 3-им суткам относительное количество лимфоцитов в КГ, ОГ-2, GS мало отличалось от нормальных величин, в то время как в ОГ-1 отмечали увеличение данного показателя. На 7-е сутки сохранялся высокий уровень лимфоцитов в ОГ-1, что вероятнее всего связано с цитотоксической функцией лимфоцитов.

Динамика уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы периферической крови согласуется с данными микробиологического исследования, где максимальное снижение КОЕ прослеживалось

в ОГ-1 и ОГ-2, в меньшей степени в КГ и GS в течение всего эксперимента.

При оценке неспецифической резистентности организма, а именно фагоцитоза, отмечено, что во всех экспериментальных группах происходило увеличение фагоцитарной активности нейтрофилов, причем в ОГ-2 она была выше, чем в КГ, ОГ-1, GS. Отмечалось увеличение фагоцитарного индекса (ФИ) в ОГ-1 и ОГ-2 к 7-ым суткам эксперимента, но он был ниже, чем в GS и КГ.

Для определения влияния антисептических препаратов на эритроцитарный росток кроветворения была проведена оценка количества эритроцитов венозной крови (рис. 3). На 1-е сутки эксперимента количество эритроцитов в КГ, ОГ-1 было выше нормы. На 3-и и 7-е количество эритроцитов во всех экспериментальных группах приближалось к нормальным величинам и не отличалось от нормы. Таким образом, используемые антисептики — Анавидин и хлоргексидина биглюконат — не оказывали отрицательного влияния на количество эритроцитов.

При морфологическом исследовании в течение всего эксперимента отмечается общая закономерность процессов, связанных с повреждением паренхимы печени. Различия заключаются в количественных взаимоотношениях клеток продуктивной фазы воспаления, а именно фибробластов. Следует отметить, что процессы заживления протекают быстрее в экспериментальных группах

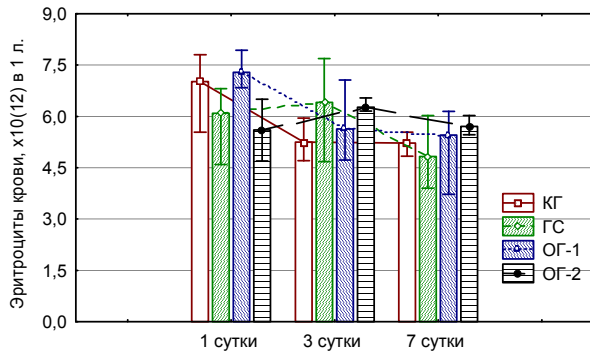


Рис. 3. Динамика уровня эритроцитов венозной крови (медиана, верхний и нижний квартили).

с использованием в качестве антисептика Анавидина (ОГ-1, ОГ-2). Продуктивная реакция в виде групп фибробластов более выражена в данных группах. При исследовании легочной паренхимы в КГ и ГС на протяжении всего эксперимента наблюдались явления межлунговой пневмонии, в ОГ-1 и ОГ-2 воспалительные изменения в легочной паренхиме минимальны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антисептик Анавидин позволяет снизить уровень микробной контаминации инфицированных ран печени и предотвратить развитие гнойно-септических осложнений.

Все изложенное выше дает основание полагать, что новый препарат Анавидин в перспективе может быть использован как универсальный антисептик для профилактики послеоперационных

инфекционных осложнений при повреждениях печени, что подтверждено данными бактериологического, иммунологического и морфологического методов исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровиков В.П. STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. – М.: Информ.-изд. дом «Филинь», 1997. – 608 с.
2. Григорьев Е.Г. Хирургия тяжелых гнойных процессов / Е.Г. Григорьев, А.С. Коган. – Новосибирск: Наука, 2000. – 314 с.
3. Кошелев В.Н. Причины летальности при повреждениях печени и селезенки / В.Н. Кошелев, Ю.В. Чалык // Вестн. хир. – 1996. – № 2. – С. 51 – 53.
4. Маринов А.И. Хирургия травм печени / А.И. Маринов, А.К. Ревской. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. – 144 с.
5. Тюрюмина Е.Э. Диагностика и миниинвазивное хирургическое лечение последствий травматических повреждений печени: Дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН. – Иркутск, 1999. – 131 с.
6. Шапкин В.С. Закрытые и открытые повреждения печени / В.С. Шапкин, Ж.А. Гриненко. – М.: Медицина, 1977. – 183 с.
7. Электронный учебник по статистике. StatSoft, Inc. (1999). Москва, StatSoft. WEB: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/default.htm>.
8. Haemobilia after blunt hepatic trauma: a sometimes delayed complication / A. Rousseau, J.M. Regimbeau, E. Vibert, M.P. Vullierme et al. // Ann. Chir. – 2004. – Vol. 129, N 1. – P. 41 – 45.