

## ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПРЕПАРАТА «РЕАМБЕРИН» НА КОНТАМИНАЦИЮ ДЛИТЕЛЬНО НЕ ЗАЖИВАЮЩИХ РАН РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Микличев А.А.<sup>1,2</sup>, Варганов М.В.<sup>1</sup>, Шамшурина А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия Минздрава России», Ижевск, e-mail: Alex.miklichev@gmail.com;

<sup>2</sup> БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР», Ижевск

**Цель исследования:** изучение влияния реамберина в комплексном лечении с применением NPWT-терапии на микрофлору раневых поверхностей у больных с длительно не заживающими ранами различной этиологии при подготовке к аутодермопластике. Проанализированы результаты терапии 23 пациентов с длительно не заживающими ранами различной этиологии. В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на 2 группы: в первой (n = 13) параллельно с проведением NPWT проводилась инфузионная терапия препаратом «Реамберин» (1,5% раствор) внутривенно, капельно, со скоростью 40–60 кап./мин., 400 мл 1 раз в день, в течение 5 сут., во второй (n = 10) - в течение 5 дней проводилась только NPWT-терапия. Введение антиоксидантного/антигипоксанта препарата «Реамберин» на фоне проведения NPWT-терапии пациентам с длительно не заживающими ранами положительно влияет на метаболические процессы в организме, вследствие чего происходит более активное и быстрое очищение раневых поверхностей от условно-патогенной микрофлоры к 5-м суткам терапии. Отсутствие нежелательных явлений на введение препарата позволяет рекомендовать его включение в схемы комплексного лечения пациентов с данной патологией.

Ключевые слова: NPWT-терапия, отрицательное давление, длительно незаживающие раны, реамберин, микрофлора ран.

## EFFECTIVENESS OF NEGATIVE PRESSURE AND DRUG REAMBERIN FOR CONTAMINATED WOUNDS

Miklichev A.A.<sup>1,2</sup>, Varganov M.V.<sup>1</sup>, Shamshurina A.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, e-mail: Alex.miklichev@gmail.com;

<sup>2</sup> The First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk

**Objective:** to study the effect of Reamberin inclusion in the complex treatment using NPWT-therapy on microflora composition of wound surface in patients with slow healing wounds different etiologies when preparing for autodermoplasty. The results of treatment of 23 patients with slow healing wounds of various etiologies were analyzed. Patients were divided into 2 groups depending on the treatment regimen: in the first group (n = 13), along with NPWT, infusion therapy with reamberin 1.5% with a speed of 40 - 60 drops / min, 400 ml once a day for 5 days was carried out; in the second group (n = 10) - only NPWT-therapy was carried out for 5 days. Application of the antioxidant / antihypoxant drug reamberin on the background of NPWT-therapy in patients with slow healing wounds has a positive effect on metabolic processes, resulting in more active and rapid cleansing of wound surface from opportunistic microflora by the 5th day of therapy. Absence of adverse effects to drug application allows us to recommend its inclusion in the complex treatment scheme in patients with this pathology.

Keywords: NPWT-therapy, negative pressure, slow healing wounds, reamberin, wound microflora.

Проблемы лечения ран и течения раневого процесса занимают одно из основных мест в современной хирургии. С развитием научно-технического прогресса меняется и подход к лечению ран. Однако актуальность лечения острых, и особенно хронических, длительно не заживающих ран и трофических язв остается очень высокой. По данным Всемирной организации здравоохранения, наиболее частые осложнения течения раневого процесса - это местные инфекционные осложнения, при этом не исключается генерализация инфекции, требующая длительного лечения. Отмечается рост хронического течения раневого

процесса, что связано с иммуносупрессией макроорганизма и развитием устойчивости патологических микроорганизмов, при этом бактерии мутируют и получают устойчивость к различным противомикробным препаратам. Механизмов такой резистентности много, в частности выработка бактериями ферментов, разрушающих антибактериальные препараты, наличие клеточной стенки, препятствующей проникновению лекарства внутрь бактерий, поэтому наиболее устойчивыми бактериями остаются внутриклеточные микроорганизмы. Имеются и другие свойства микробов, которыми они пользуются в эволюционной борьбе (ВОЗ) [1]. Неблагоприятный преморбидный фонд с наличием макро- и микроангиопатии осложняет течение раневого процесса, переводя раны в длительно не заживающие и хронические. Имеющиеся на сегодняшнее время стандартные методики лечения ран у таких больных были малоэффективны, и требовались новые подходы для лечения таких пациентов.

Метод лечения ран отрицательным давлением (Negative Pressure Wound Treatment, NPWT) достаточно широко используется в разных странах, в России - последние 15 лет [1-3]. Для лечения данным методом необходим аппарат, создающий отрицательное давление, желательна программируемость на несколько режимов и создающий разное давление. Аппарат соединен посредством портов и дренажных трубок с повязкой на ране, которая плотно, без доступа воздуха прилежит к ране. Отделяемое из раны скапливается в дренажный контейнер, прикрепленный к аппарату. Вся система, кроме аппарата, одноразовая и снимается через 3-7 сут. Не исключается повторное применение данной методики. Размеры раны сокращаются в результате прямого физического воздействия, а также за счет краевой эпителизации, которой способствует создаваемая аппаратом влажная среда. Сама рана деформируется, ставится менее глубокой, не изъязвленной, уплощается, кроме того, разрушается биологическая пленка, препятствующая заживлению раны. Грануляции яркие, «сочные». Такие раны следует признать подготовленными к аутодермопластике, результат которой прогнозируется положительно [3]. Снижение выраженности раневой экссудации и постоянная влажная среда в ране, в свою очередь, способствуют увеличению интенсивности клеточной пролиферации, усилению синтеза коллагена [4; 5]. При использовании отрицательного давления происходит многократное (в 5 раз) усиление микроциркуляции, доказанное доплерографией. При этом наиболее эффективным режимом считается прерывистый [6]. В исследованиях Morykwas M. et al. было выявлено, что прирост интенсивности местного кровообращения при уровне отрицательного давления -125 мм ртутного столба достигал примерно 400% по отношению к исходному уровню. Наилучший результат достигается при прерывистой NPWT циклом 5-minute-on/ 2-minute-off [7; 8]. Данная методика эффективна при лечении ран любого генеза независимо от длительности существования ран. Система с отрицательным давлением накладывается на

острые раны сразу после травмы, а также на длительно существующие, порой по несколько десятков лет, язвы; противопоказаний для этого метода лечения практически нет [7; 8]. Также следует отметить, что во время проведения NPWT-терапии происходит активное удаление раневого отделяемого, а также продуктов распада мертвых тканей и продуктов жизнедеятельности патологической флоры [7; 8]. Особо следует отметить снижение бактериальной обсемененности, но это верно лишь для аэробов и факультативных анаэробов, так как в системе создается среда, бедная кислородом, поэтому анаэробы могут в этой среде размножаться как в результате благоприятных условий существования, так и за счет вытеснения аэробов на счет их гибели [7; 8]. Следует отметить также гораздо большую устойчивость анаэробов к системным антибактериальным веществам, которые нередко используются в предоперационном периоде [7; 8]. Сопоставляя вышесказанное и опираясь на опыт ученых, следует говорить о снижении микробной обсемененности раны ниже критической примерно к 5-м суткам лечения, в то время как при традиционном ведении ран аналогичная картина наблюдается лишь к 11-м суткам лечения [8].

Одним из наименее изученных механизмов NPWT-терапии является гипоксия тканей, развивающаяся в ране под воздействием различных механизмов и факторов. Она может носить экзогенный и эндогенный характер, быть обусловленной нарушениями дыхательной системы, носить циркуляторный и метаболический характер [9]. У раневой гипоксии, вызванной NPWT-терапией, описаны как преимущества, так и недостатки. Результаты экспериментальных исследований гипоксии противоречивы: отдельные авторы указывают на положительное влияние гипоксии на ангиогенез и синтез коллагена в культуре *in vitro*, другие - на увеличение ангиогенеза, но замедление заживления при создании локальной гипоксии области раны при сохранении нормооксии окружающей среды [10-12]. Локальное снижение парциального давления приводит к неоангиогенезу за счет увеличения как количества вновь образующихся сосудов, так и увеличения объема существующих. Однако прямое физическое воздействие обедненной кислородом раневой среды может вызывать ишемию и некроз тканей [11; 12].

Возможным решением этих проблем может стать включение в схемы терапии препаратов, обладающих антиоксидантным / антигипоксантным действием, например – «Реамберина» (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», г. Санкт-Петербург). Обладая вышеуказанными свойствами, этот препарат нивелирует патологические процессы в ране изнутри, действуя внутриклеточно. Через каскад химических реакций он восстанавливает энергетический потенциал клеток, ведет к восстановлению гемостаза, что в конечном итоге приводит к активной пролиферации клеток, способствуя более ранней подготовке раны к аутодермопластике [13].

Цель исследования: изучение влияния реамберина в комплексном лечении с применением NPWT-терапии на микрофлору раневых поверхностей у больных с длительно не заживающими ранами различной этиологии при подготовке к аутодермопластике.

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленной задачи были проанализированы результаты терапии 23 пациентов (11 мужчин и 12 женщин в возрасте от 40 до 75 лет), находившихся на лечении в ожоговом отделении БУЗ УР «Первая Республиканская клиническая больница МЗ УР».

У всех пациентов диагностированы длительно незаживающие раны различной этиологии: вследствие термической травмы, открытого перелома или трофической язвы. Кроме того, у пациентов имелась различная сопутствующая патология: сахарный диабет, посттромбофлебитический синдром, заболевания сосудов.

Всем пациентам в предоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия с применением цефалоспоринов 1-3 поколения. Выбор противомикробного препарата основывался на чувствительности микрофлоры у больных, находившихся на лечении в ожоговом отделении за последние 3 года, то есть эмпирически, и его сменой по результатам идентификации видовой принадлежности возбудителя и его чувствительности. До начала вакуумной терапии местное лечение ран проводилось стандартно, с учетом стадии раневого процесса, с применением туалета ран, тангенциальной некрэктомии, тщательного гемостаза, гидрофобных мазей, современных раневых покрытий.

Местное воздействие отрицательного давления проводилось путем помещения на рану вакуум-ассистированной повязки, которую на 5-е сутки лечения снимали в операционной и проводили туалет раны растворами антисептиков, после чего выполнялась аутодермопластика. Подготовительные мероприятия включали следующие этапы: на предварительно очищенную от некрозов, струпа и твердых частиц экссудата и промытую физиологическим раствором рану накладывалась повязка Vivano Med Foam и вырезанная по размерам раны губка Vivano Med, после чего она герметично закрывалась пленкой Hydrofilm через отверстие, в которой подсоединялся порт VivanoTecPort и к нему - контейнер для экссудата. В качестве источника отрицательного давления использовали аппарат S042NPWT VivanoTec® (Hartmann, Германия). Устанавливался прерывистый режим работы с диапазоном -120 по минимальному значению, поддерживаясь на этом уровне в течение 3 мин., затем давление поднималось до -70 мм рт. ст. и поддерживалось в этих пределах также в течение 3 мин. Затем такие циклы повторялись в круглосуточном режиме в течение 5 сут.

В зависимости от схемы терапии пациенты были разделены на 2 группы: в первой (n = 13) проводилась инфузионная терапия препаратом «Реамберин» (1,5%): внутривенно, капельно, со скоростью 40–60 кап./мин., по 400 мл 1 раз в день, в течение 5 сут., параллельно

с проведением NPWT, во второй (n = 10) проводилась только NPWT-терапия в течение 5 дней. Группы были репрезентативны по половозрастному составу и характеру основной патологии (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту и нозологической форме основного заболевания

Показатели	I группа (n = 13)	II группа (n = 10)
Мужчины	6 (46,2%)	5 (50,0%)
Женщины	7(53,8%)	5 (50,0%)
Средний возраст (лет)	53,4±6,1	51,5±4,6
Нозологическая форма основного заболевания		
Трофическая язва	4 (30,8%)	3 (30,0%)
Термический ожог 3А-3Б степени	8 (61,5%)	7 (70,0%)
Инфицированная рана после открытого перелома	1 (7,7%)	-

Помимо стандартного клинико-лабораторного обследования, у всех пациентов проводилось бактериологическое исследование микробиоценоза раневой поверхности в динамике: до начала NPWT-терапии и курса реамберина и на 6-й день, когда система отрицательного давления снималась, а реамберин отменялся.

Для проведения вакуум-терапии производится наложение специальных повязок, герметично закрывающих всю поверхность раны в течение всего периода лечения. У больных основной группы проводилось лечение с использованием NPWT-терапии в течение 5 дней. В это время, начиная с 1-х суток лечения, в основной группе больным проводились ежедневные инфузии препарата «Реамберин» по 200 мл внутривенно. Исходя из этого в работе исследовано состояние микробиологического пейзажа раны до и после наложения герметичных повязок и создания вакуума в области раны, т.е. на первые сутки начала лечения до наложения аппарата и после его снятия, т.е. на 5-е сутки, в обеих группах. Взятие материала для микробиологического исследования в течение NPWT-терапии технически невозможно. Согласно методике достоверного обоснования метода были проведены исследования в группе сравнения в те же сутки лечения, но без инфузии препарата

«Реамберин». Таким образом, сравнение результатов данных микробиологических исследований проводилось на 1-е и 5-е сутки лечения в основной группе и группе сравнения.

Исследование предусматривало проведение качественного (видового) состава микрофлоры и количественное определение степени обсемененности ран, с выделением 5 степеней (1-4 степень и сплошной рост). Посев осуществлялся с помощью стерильных ватных тампонов со дна раны. Перед взятием материала для исследования проводилась обработка кожи вокруг раны антисептическими растворами, удалялся детрит, некротические массы и гной. Затем с помощью тампона проводился сбор материала от центра к периферии раны. Далее тампон помещался в контейнер с транспортной средой и отправлялся на исследование в бактериологическую лабораторию. Количественная и качественная идентификация патологических штаммов проводилась на основании видовой дифференциации организмов [14]. Уровень бактериальной обсемененности определяли в расчете на 1 г ткани раны на 1 см<sup>2</sup> раневой поверхности по методике, разработанной Terplitz S. et al. (1964). Для анализа использовался количественный показатель микробной обсемененности, представленный виде десятичного логарифма числа колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 см<sup>2</sup> раневой поверхности (Lg КОЕ/г ткани или на 1 см<sup>2</sup>). Спектр чувствительности к антимикробным препаратам определяли в соответствии с Правилами EUCAST (2014) [15]. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Statistica 6.0, с применением непараметрических методов статистики, по критерию Стьюдента при вероятности нулевой гипотезы  $P < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Анализ результатов бактериологического исследования качественного и количественного состава микрофлоры раневой поверхности в динамике выявил более выраженный положительный эффект у пациентов, получивших лечение по сочетанной схеме (реамберин + NPWT-терапия). У них отмечено существенное снижение количественного состава как Грам (+), так и Грам (-) микрофлоры с изменением качественного состава Грам (-) части: эрадикации *P. aeruginosa* на фоне существенного снижения титров *K. pneumoniae* и *A. haemolyticus*. В то же время в контрольной группе (моно NPWT-терапия) снижение количественного показателя было менее выражено, по качественному показателю отмечено сохранение преобладания Грам (+) флоры, что может быть связано с фенотипическими особенностями микроорганизмов данной группы и их приспособительными свойствами (в частности, *S. aureus* обладает способностью быстро перестраивать свой метаболизм с аэробноза на анаэробноз) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика степени обсемененности ран в зависимости от схемы лечения

Микроорганизмы		I группа(n=13)		II группа(n=10)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Грам(+)	Staphylococcus aureus	IV	II*	IV	IV
	Enterococcus faecium	III	I*	II	IV
	Corynebacterium spp.	II	I*	III	II*
Грам(-)	Pseudomonas aeruginosa	IV	-	III	II
	Acinetobacter haemolyticus	IV	II	IV	III
	Klebsiella pneumoniae	III	I*	III	III

Примечания: степень обсемененности соответствует: I ст. – единичный рост, Пост.-скудный рост, III ст. - умеренный рост и IVст. – сплошной рост. \* P< 0,05.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что введение антиоксидантного / антигипоксанта препарата «Реамберин» на фоне проведения NPWT-терапии положительно влияет на метаболические процессы в организме пациента, при этом происходит более активное очищение раневых поверхностей от условно-патогенной микрофлоры. При окончании курса NPWT-терапии с реамберином (1-я группа) и без него (2-я группа) субъективно раны выглядят готовыми к аутодермопластике, то есть имеются ярко-красные грануляции, отделяемого скудное, детрита нет, стерильная салфетка хорошо липнет к ране, но при объективном бактериологическом обследовании выявляется снижение степени обсемененности, особенно грамположительной микрофлоры (табл. 2). Провести динамическое наблюдение микрофлоры во время NPWT-терапии нельзя, так как рана плотно запечатана и доступа к ней нет. Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что скорейшее снижение обсемененности раны ведет к уменьшению риска развития инфекционных осложнений и способствует ускорению репаративных процессов. Нежелательных явлений на введение препарата «Реамберин» выявлено не было.

### **Заключение**

В работах ряда авторов было доказано, что сукцинат натрия улучшает микроциркуляцию и, как следствие, приток кислорода к тканям, что приводит к снижению ацидоза. А так как сукцинат натрия или янтарная кислота входит в состав реамберина, то мы можем наблюдать эти эффекты в виде улучшения клинической картины раны. Кроме этого, внутри эндотелиоцитов активизируется цикл дикарбоновых кислот, что ведет к скорейшей

утилизации солей молочной и виноградной кислоты, что в конечном итоге ведет к нормализации кислотно-щелочного равновесия и нормализует тканевое дыхание.

Под действием препарата «Реамберин» снижается интенсивность процессов перекисного окисления липидов, повышаются антиоксидантные возможности организма и тем самым гуморальной системы детоксикации и антимикробной резистентности. Вследствие этого включение в схему лечения пациентов с длительно не заживающими ранами, наряду с NPWT-терапией, субстратного антигипоксанта опосредованно способствует как изменению качественного состава микробного пейзажа раневой поверхности со снижением уровня контаминации Грам (-) микрофлорой (элиминацией *P. aeruginosa* и существенным снижением *A. haemolyticus* и *K. pneumoniae*), так и количественного уровня условно-патогенных микроорганизмов, тем самым ускоряя процесс очищения раны от потенциальных возбудителей инфекции. Результаты проведенного исследования подтверждают накопленные клинические данные [16] и являются основанием для дальнейших исследований в этом направлении.

### **Выводы**

Введение антиоксидантного/антигипоксанта препарата «Реамберин» на фоне проведения NPWT-терапии пациентам с длительно не заживающими ранами положительно влияет на метаболические процессы в организме пациента, вследствие чего происходит более активное и быстрое очищение раневых поверхностей от условно-патогенной микрофлоры к 5-м суткам терапии. Отсутствие нежелательных явлений на введение препарата позволяет рекомендовать его включение в схемы комплексного лечения пациентов с данной патологией.

### **Список литературы**

1. Оболенский В.Н., Ермолов А.А., Аронов Л.С., Родоман Г.В., Серов Р.А. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. №1. С. 50-55.
2. Якубов Р.А., Бекетов Д.А., Халтурин И.В., Анисимов А.Ю. NPWT-терапия в комплексной лечебной программе панкреатогенного сепсиса // Практическая медицина. 2017. № 4(105). С. 21-26 .
3. Часнойть А.Ч., Жилинский Е.В., Серебряков А.Е., Лещенко В.Т. Механизмы действия вакуумной терапии ран // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015. №4. С. 25 - 35.

4. Часнойть А.Ч., Подгайский В.Н., Кошельков Я.Я. Мазолевский Д.М., Жилинский Е.В. Вакуумная терапия ран с использованием генератора «Water Lily»: учеб.-метод. пособие. Минск: БелМАПО, 2014. С. 59.
5. Brady R.A., Jason H. Calhoun, J. William Costerton, Mark E. Shirtliff. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection *Med. Microbiol. Immunol.* 2008. Vol. 52. P. 13-22.
6. Steingrimsson S., Gottfredsson M., Gudmundsdottir I., Sjögren J., Gudbjartsson T. Negative-pressure wound therapy for deep sternal wound infections reduces the rate of surgical interventions for early re-infections. *Interact Cardiovasc Thorac. Surg.* 2012. Vol.15. No.3 P. 406 - 410.
7. Винник Ю.С., Маркелов Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // *Сиб.мед.обозрение.* 2013.№1. С. 18-24.
8. Ахунзянов А.А., Митронин М.И., Пикуза А.В., Герасимов С.Г. Опыт лечения ран местным отрицательным давлением // *Вакуумная терапия ран у детей и взрослых. Российский и международный опыт: сборник трудов Международной научно-практической конференции.* М., 2018. С. 6-8.
9. Lokmic Z., Musyoka J., Hewitson T.D., Darby I.A. Hypoxia and hypoxia signaling in tissue repair and fibrosis *International Review of cell and molecular biology* 2012.Vol. 296. P. 39 – 85. DOI: 10.1016/B978-0-12-394307-1.00003-5.
10. Krock B., Skuli. L. N., Simon M. C. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil *Genes Cancer* 2011 Dec. Vol. 2 (12). P.1117 – 1133.
11. Morykwas M., Faller B., Pearce D., Argenta L.C. Effects of varying levels of subatmospheric pressure on the rate of granulation tissue formation in experimental wounds in swine. *Ann Plastic Surg* 2001. Vol. 47. No.5. P. 547 - 551.
12. Sano H., Ichioka S., Sekiya N. Influence of oxygen on wound healing dynamics: assessment in a novel wound mouse model under a variable oxygen environment. *PloS.One.* 2012. Vol. 7 (11). P. 502-512. DOI: 10.1371/journal.pone.0050212.
13. Реамберин: клинические и экспериментальные исследования / Реферативный сборник научных работ, процитированных в PubMed / Под. ред. Белова В.Г. СПб., 2013. С. 288.
14. Приказ МЗ РФ № 535 от 22.04.1987 г. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. [Электронный ресурс]. URL: [http://online.zakon.kz/Document/?doc\\_id=35328366](http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=35328366) (дата обращения: 18.01.2019).
15. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» // EUCAST экспертные правила по определению чувствительности к антимикробным препаратам. М., 2014. 154 с.

16. Вакуумная терапия ран у детей и взрослых. Российский и международный опыт: материалы междунар. научно-практич. конф. (Москва, 18-19 мая 2018 г.). М.: Изд-во «Перо», 2018. 128 с.