

дується диспансерне спостереження у ревматолога, з використанням стандартної терапії РА.

Висновки

1. У пацієнтів з генотипом СС помірний ефект від лікування РА супроводжувався вірогідним зниженням больового синдрому, тривоги і депресії, покращанням загального стану здоров'я й індексу HAQ та зниженням рівня дезадаптації, тимчасом як у пацієнтів з генотипом ТТ ефект від лікування виявився незначним або відсутнім, інтенсивність болю не змінювалася та спостерігалася наростання показників ТДР.

2. Ефективність лікування хворих на РА з різними варіантами поліморфних ділянок промоторного регіону гена 5-HTR2A A-1438-G виявилася найкращою у пацієнтів з генотипом АА, тимчасом як у пацієнтів з генотипами АG і GG ефективність лікування була низькою.

Перспективи подальших досліджень. Продовження досліджень у даному напрямку дозволить поглибити уявлення про патогенез зазначеної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Schaible H. G. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain / H. G. Schaible, G. S. von Banchet, M. K. Boettger // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2012. – Vol. 1193. – P. 60–69. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x>.
2. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome / S. Gürsoy, E. Erdal, H. Herken [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2001. – Vol. 21 (2). – P. 58–61.
3. Edwards R. R. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases / R. R. Edwards, C. Cahalan, G. Mensing // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7 (4). – P. 216–224.
4. Hanly J. G. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis / J. G. Hanly, J. D. Fisk, G. S. McCurdy // *Rheumatol.* – 2015. – Vol. 32 (8). – P. 1459–1466.
5. Protsiuk L. A. Influence of polymorphic variants of serotonin receptor 5-HTR2AT 102C gene on mental sta-

tus of patients with rheumatic arthritis depending on sex / L. A. Protsiuk, N. A. Stanislavchuk // *Curierul medical.* – 2016. – Vol. 59. – № 1. – P. 13–16.

REFERENCES

1. Schaible H.G., von Banchet G.S., Boettger M.K. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012; 1193: 60–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05301.x>.
2. Gürsoy S., Erdal E., Herken H., Madenci E., Alaşhırlı B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT2A receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol. Int.* 2001; 21(2): 58–61.
3. Edwards R.R., Cahalan C., Mensing G. Pain, catastrophizing and depression in the rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7(4): 216–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2011.2>.
4. Hanly J.G., Fisk J.D., McCurdy G.S. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2015; 32(8): 1459–1466.
5. Protsiuk L.A., Stanislavchuk N.A. Influence of polymorphic variants of serotonin receptor 5-HTR2AT 102C gene on mental status of patients with rheumatic arthritis depending on sex. *Curierul medical* 2016; 59 (1): 13–16.

Надійшла 24.06.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. П. Б. Антоненко

УДК 617-022-036.2-084

В. В. Носов¹, М. Ю. Головченко¹, Г. А. Долинский²,
Н. А. Пасмурцева², Т. П. Полторацкая², Ю. М. Самченко²

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЯ, НАСЫЩЕННОГО АНТИСЕПТИКАМИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Институт биокolloидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев, Украина

УДК 617-022-036.2-084

В. В. Носов¹, М. Ю. Головченко¹, Г. А. Долинский², Н. А. Пасмурцева², Т. П. Полторацкая²,
Ю. М. Самченко²

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА БАКТЕРИЦИДНЫХ СВОЙСТВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ГИДРОГЕЛЯ, НАСЫЩЕННОГО АНТИСЕПТИКАМИ

¹ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина,

² Институт биокolloидной химии им. Ф. Д. Овчаренко НАН Украины, Киев, Украина

Проведено исследование роста грамположительных и грамотрицательных бактерий на поверхности гидрогеля на основе N-изопропилполиакриламида, насыщенного антисептическими растворами хлоргексидина и декасана — *in vitro*, а также в клинических условиях — на поверх-



ности аналогично изготовленных гидрогелевых дренажей у 20 больных с гнойными инфекциями мягких тканей. Выраженная бактерицидная активность широкого спектра, в том числе и в отношении резистентной к антибиотикам микрофлоры, обуславливает высокую эффективность применения предложенной гидрогелевой композиции с антисептиками для профилактики нозокомиальных инфекций.

Ключевые слова: нозокомиальная инфекция, гидрогель, хлоргексидин, декасан.

UDC 617-022-036.2-084

V. V. Nosov¹, M. Yu. Golovchenko¹, G. A. Dolinskiy², N. A. Pasmurtseva², T. P. Poltoratskaya², Yu. M. Samchenko²

CLINICAL-AND-EXPERIMENTAL STUDY OF BACTERICIDAL PROPERTIES IN ANTISEPTIC-SATURATED FUNCTIONAL HYDROGEL

¹ The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,

² F. D. Ovcharenko Institute for Biocolloid Chemistry NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine

The antiseptic-carrying hydrogel was formed for postoperative wound care considering the potential risk of nosocomial infection.

The objective of the work presented was to study bactericidal properties of the hydrogel saturated with antiseptic solutions.

Materials and methods. Samples of poly(N-isopropylacrylamide/laponite) hydrogel nanocomposition were autoclaved and then saturated with Chlorhexidine or Decasan. In vitro experiments were performed using the samples contamination with Lab strains of *S. aureus* or *E. coli*. In clinical study 20 patients with purulent infection of soft tissues were observed, whose incisional wounds were drained with antiseptic-saturated hydrogel strips. Washouts from hydrogel samples were used to estimate bacterial growth reduction rate after 24 h incubation on plain agar at 37 °C.

Results and discussion. *In vitro* suppression of bacterial growth appeared to be both in gram-positive and gram-negative bacteria with Log₁₀ Reduction Factor 2.16–2.35 and 1.85–1.93, respectively. In clinical study plentiful growth of *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *Enterococcus spp.* was revealed in reference cases, though significant suppression of pathogen microflora during the hydrogel using with both Chlorhexidine (*S. epidermidis* — 100%, n=4; *Streptococcus spp.* — 100%, n=4; *Enterococcus spp.* — 90%, n=2) and Decasan (Methicillin-resistant *S. aureus* — 85%, n=6; *S. epidermidis* — 70%, n=3; *E. coli* — 55%, n=1).

Conclusion. Thus, the proposed hydrogel nanocompositions have good prospects for restricting nosocomial infection risk in postoperative patients.

Key words: nosocomial infection, hydrogel, Chlorhexidine, Decasan.

Глобальной медико-социальной, экономической и юридической проблемой в отделениях хирургического профиля, в частности, отделениях интенсивной терапии, являются нозокомиальные инфекции. Развитие инфекционных осложнений у пациентов этих отделений существенно повышает летальность, увеличивает длительность и стоимость стационарного лечения [1]. Не менее остро стоит эта проблема и перед здравоохранением стран постсоветского пространства, где частота гнойно-воспалительных осложнений только после лапаротомий составляет 9,4–27,3 %, причем отсутствие снижения числа послеоперационных осложнений связывают с увеличением общего объема сложных оперативных вмешательств на фоне роста резистентности и вирулентности нозокомиальной микрофлоры [2].

Одним из основных факторов риска развития нозокомиальных инфекций является частое применение инвазивных лечебных и диагностических методик, в том числе, создание постоянного венозного доступа, длительное дренирование органов и полостей. Внутригоспитальное перекрестное обсеменение зачастую происходит при смене повязок, дренажей, катетеров и т. п., чем создаются условия для селекции антибиотикорезистентной микрофлоры [3]. Источники внутригоспитального инфицирования могут быть как эндогенными (микробная флора больного), так и экзогенными (медицинское оборудование, предметы ухода, перевязочный и шовный материал, а также различные типы дренажей), в связи с чем антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальных инфекций варьирует в зависимости

ти от микробного профиля конкретного отделения и больницы в целом, существенно усложняя задачу выбора эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии, когда требует учитывать моно- или полимикробную этиологию инфекции, ее локализацию, наличие сопутствующих заболеваний и др. Установлено, что неадекватный выбор эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии увеличивает летальность больных с внутрибольничной инфекцией более чем в 4 раза [4]. Не менее важными аспектами хирургической профилактики инфекций в области послеоперационных ран являются эффективный гемостаз, бережное обращение с тканями, предупреждение гипотермии, адекватное применение шовного материала и дренажей. Для борьбы с хирургической раневой инфекцией, вызываемой метициллин-резистентным *Staphy-*



lococcus aureus (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* и др., масштабы которой носят эпидемический характер, необходимо применение инновационных средств, обеспечивающих эффективный дренаж экссудата и препятствующих развитию патогенной микрофлоры [5]. Особенно интересны в этом отношении различные гидрогелевые композиции, обладающие бактерицидными свойствами [6].

Учитывая нетоксичность и хорошие сорбционные свойства гидрогелей на основе N-изопропилакриламида, а также возможность их использования для целенаправленной доставки фармакопрепаратов [7], актуальным, на наш взгляд, представляется внедрение в клиническую практику насыщенных антисептиком гидрогелевых дренажей для санирования послеоперационных полостей.

Целью нашей работы было клинично-экспериментальное исследование бактерицидных свойств гидрогеля на основе N-изопропилполиакриламида, насыщенного антисептическими растворами хлоргексидина и декасана.

Материалы и методы исследования

Синтез гидрогеля осуществляли методом физической сшивки N-изопропилакриламида с использованием наночастиц лапонита, как было описано нами ранее [8]. Для насыщения антисептиком образцы гидрогеля стерилизовали автоклавированием и помещали на 24 ч при 4–8 °С в 0,05 % раствор хлоргексидина биглюконата («Здоровье», Харьков, Украина) или 0,02 % раствор декасана («Юрия-Фарм», Киев, Украина). Для исследо-

ваний *in vitro* насыщенные антисептиком образцы гидрогеля в виде дисков диаметром 10 мм помещали в стерильные 35-мм чашки Петри, нанесли на них по 20 мкл культуры *S. aureus* или *E. coli*, разведенной *ex tempore* физиологическим раствором до $5 \cdot 10^6$ КОЕ в 1 мл, и инкубировали при 37 °С в течение 1 ч. Затем с каждого диска делали смывы 60 мкл стерильного физиологического раствора, из которых по 20 мкл высевали на три 35-мм чашки Петри с мясо-пептонным агаром. Учет проводили через 24 ч инкубации при 37 °С, вычисляя степень подавления роста (Log_{10} Reduction Factor, Log_{10} RF [www.microchemlab.com]) по сравнению с контролем (аналогично сделанные посевы с контаминированных гидрогелевых дисков без антисептика).

С целью клинического исследования полоски гидрогеля 2·12÷15 см, приготовленные и насыщенные хлоргексидином либо декасаном по описанной выше методике, использовали для дренирования послеоперационных ран у 20 больных с гнойными инфекциями мягких тканей (постинъекционные абсцессы, флегмоны, инфицированные пролежни). Больным контрольной группы (n=6) устанавливали обычные стерильные латексные «перчаточные» дренажи. Посевы делали при установке дренажей

(первичные) и через 2–3 сут., после их удаления (вторичные). Проводили типирование микроорганизмов в смывах и определяли степень подавления роста антисептиками, пользуясь процентным критерием (Percent Reduction Factor, %RF [www.microchemlab.com]).

Количественные показатели обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета Data Analysis MS Excel 2010.

Результаты исследования и их обсуждение

Стерильный гидрогель создавал среду, лишь незначительно снижающую рост микроорганизмов, — до 67,2 и 89,6 % от исходной концентрации в использованной для контаминации культуре *S. aureus* и *E. coli* соответственно (табл. 1).

При посеве смывов с контаминированного гидрогеля, насыщенного антисептиками, наблюдалось существенное подавление роста как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры (рис. 1).

Из приведенных в табл. 1 данных также следует, что грамположительный *S. aureus* более чувствителен к использованному для насыщения гидрогеля антисептиком, особенно к декасану, чем грамотрицательная *E. coli*. Тем не менее, чувствительность последней достаточно высока, причем декасан несколько актив-

Таблица 1

Рост микроорганизмов *in vitro* на гидрогеле, насыщенном антисептиками

Бактериальная культура	Контаминированный гидрогель	Хлоргексидин	Декасан
<i>S. aureus</i> , КОЕ/мл	$(3,35 \pm 0,28) \cdot 10^6$	$(2,29 \pm 0,14) \cdot 10^4$	$(1,48 \pm 0,11) \cdot 10^4$
p	—	< 0,01	< 0,01
Log_{10} RF	—	2,16	2,35
<i>E. coli</i> , КОЕ/мл	$(4,48 \pm 0,31) \cdot 10^6$	$(6,27 \pm 0,38) \cdot 10^4$	$(5,23 \pm 0,34) \cdot 10^4$
p	—	> 0,05	> 0,05
Log_{10} RF	—	1,85	1,93



нее, чем хлоргексидин, подавлял рост и грамотрицательных бактерий, хотя разница между ними не была статистически значимой.

При клинических исследованиях в контрольной группе больных (смывы с перчаточных дренажей) были обнаружены метициллин-резистентный *S. aureus*, *S. epidermidis* и *Enterococcus spp.*, а при повторном посеве (через двое суток) отмечался обильный рост указанной микрофлоры.

Результаты бактериологических исследований смывов у больных с гидрогелевыми дренажами приведены в табл. 2.

Совершенно очевидно, что, в отличие от обычных «перчаточных», гидрогелевые дренажи, насыщенные антисептиком, препятствовали росту микрофлоры. Как и в экспериментах *in vitro*, более чувствительными к антисептику оказались грамположительные бактерии, однако степень подавления роста микроорганизмов хлоргексидином в клинических условиях была выше по сравнению с декасаном. Следует учесть, что на поверхности имплантатов образуются биопленки микроорганизмов, полимеры матрикса которых служат молекулярным фильтром, защищающим бактериальные клетки от воздействия антисептика [9]. Поэтому даже периодическое промывание латексного дренажа антисептическим раствором не приведет к элиминации возбудителя, тогда как насыщенный гидрогель может при контакте с раневым экссудатом длительное время поддерживать эффективную концентрацию антисептика за счет диффузии. Хлоргексидин имеет в молекуле большое количество N^+ , способных взаимодействовать с отрицательными зарядами

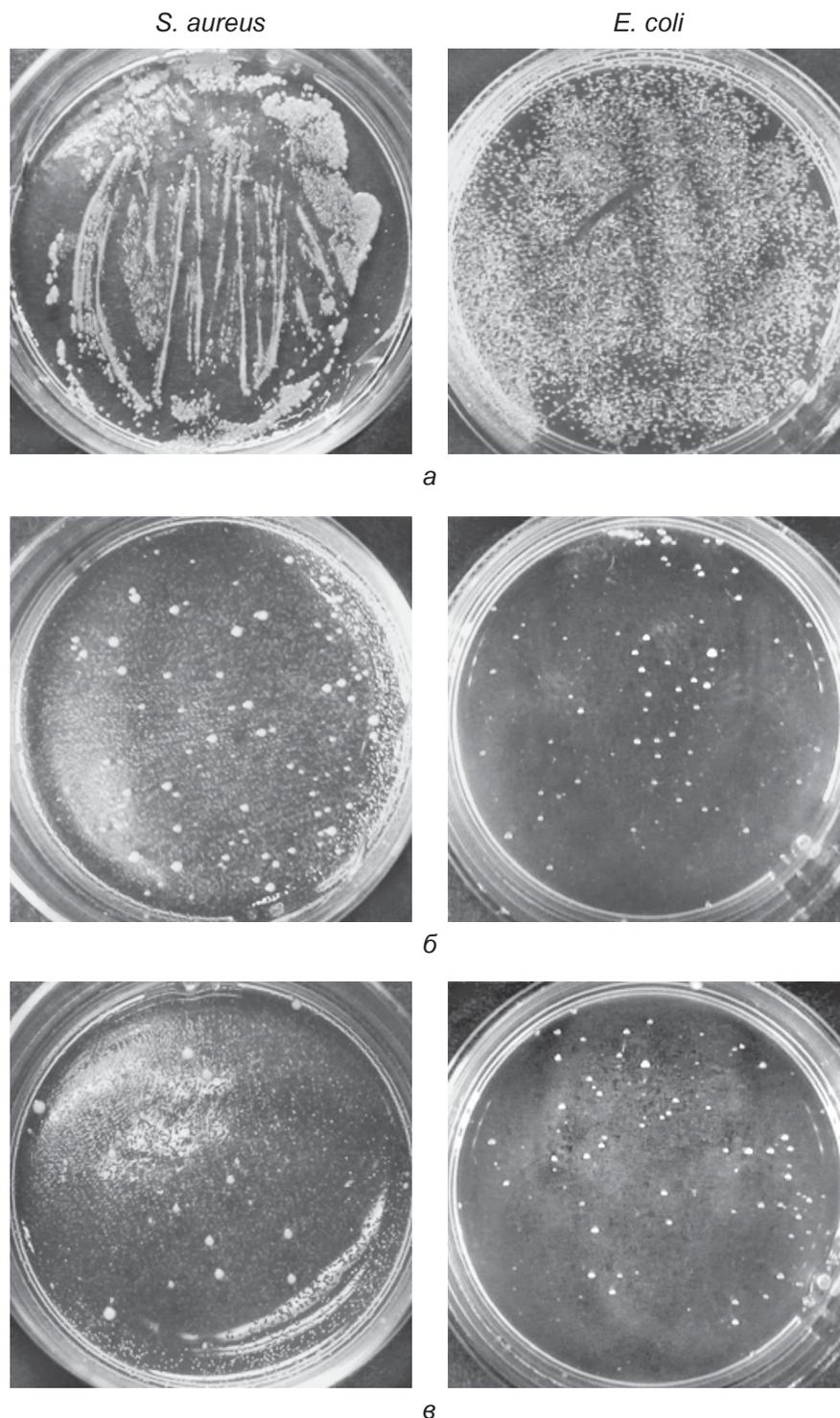


Рис. 1. Рост колоний микроорганизмов через 24 ч после посева смывов с гидрогелей, контаминированных $5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл *S. aureus* и *E. coli*: а — со стерильного; б — с насыщенного хлоргексидином; в — с насыщенного декасаном

на поверхности наполнителя гидрогеля (лапонита) и обуславливающих нелинейную кинетику его десорбции, подобно тому, что мы наблюдали ранее для фенотиазиновых красителей [10]. По-видимому, большая эффективность дре-

нажей с хлоргексидином объясняется лучшим, по сравнению с декасаном, его депонированием в гидрогеле.

Выводы

Таким образом, существенное подавление роста микро-



Таблица 2

**Результаты бактериологических исследований смывов
у больных с гидрогелевыми дренажами**

Микрофлора	Насыщающий антисептик			
	Хлоргексидин		Декасан	
	Первичный посев	Вторичный посев	Первичный посев	Вторичный посев
<i>S. aureus (MRSA)</i>	—	—	n=6	%RF=85
<i>S. epidermidis</i>	n=4	—	n=3	%RF=70
<i>Streptococcus spp.</i>	n=4	—	—	—
<i>Enterococcus spp.</i>	n=2	%RF=90	—	—
<i>E. coli</i>	—	—	n=1	%RF=55

флоры на поверхности гидрогеля на основе N-изопропил-полиакриламида, насыщенного антисептическими растворами хлоргексидина и декасана, сохраняется в течение нескольких суток при контакте с раневым экссудатом. Это подтверждает высокую эффективность его применения в отделениях хирургического профиля, что значительно повысит эффективность интенсивной терапии и значимо позволит снизить процент нозокомиальных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sandy-Hodgetts K. Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review / K. Sandy-Hodgetts, K. Carville, G. D. Leslie // *Int. Wound J.* – 2015. – Vol. 12, N 3. – P. 265–275.

2. *Современные* механические способы интраоперационной профилактики инфекций области хирургического вмешательства / В. И. Логинов, В. В. Паршиков, Р. Р. Касимов, А. Б. Бабуринов // *Новости хирургии.* – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 559–565.

3. *Bacterial* contamination of the hospital environment during wound dressing change / A.-P. Sergent, C. Slekovec, J. Pauchot [et al.] // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* – 2012. – Vol. 98. – P. 441–445.

4. Гельфанд Б. Р. Системная воспалительная реакция и органная дисфункция / Б. Р. Гельфанд, В. А. Руднов // *Интенсивная терапия : нац. руководство* / ред. Б. Р. Гельфанд, А. И. Салтанов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 732–736.

5. Stout E. I. Glycerin-based hydrogel for infection control / E. I. Stout,

A. McKessor // *Advances in wound care.* – 2012. – Vol. 1, N 1. – P. 48–51.

6. *Injectable* bioadhesive hydrogels with innate antibacterial properties / M. C. Giano, Z. Ibrahim, S. H. Medina [et al.] // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 4095–4117.

7. *Thermoresponsive* platforms for tissue engineering and regenerative medicine / H. Tekin, J. G. Sanchez, T. Tsinman [et al.] // *AIChE J.* – 2011. – Vol. 57, N 12. – P. 3249–3258.

8. *Гідрогелеві* нанокompозити для термоініційованого вивільнення фотосенсибілізаторів / Ю. М. Самченко, Г. А. Долинський, Н. О. Пасмурцева [та ін.] // *Наукові записки НаУКМА.* – 2015. – Т. 170 : Хімічні науки і технології. – С. 34–39.

9. Ковальчук В. П. Результаты порівняльного дослідження чутливості до антисептиків плівкових та планктонних форм бактерій / В. П. Ковальчук, В. М. Кондратюк, Ю. Ю. Трофіменко // *Biomedical and biosocial anthropology.* – 2014. – № 22. – С. 92–95.

10. *Фотобактерицидные* свойства термочувствительного гидрогелевого нанокompозита с метиленовым синим / Г. А. Долинский, Ю. М. Самченко, Н. А. Пасмурцева [и др.] // *Фотобиология та фотомедицина.* – 2014. – Т. 12, № 3/4. – С. 86–91.

REFERENCES

1. Sandy-Hodgetts K., Carville K., Leslie G.D. Determining risk factors for surgical wound dehiscence: a literature review. *Int. Wound J.* 2015; 12 (3): 265-275.

2. Loginov V.I., Parshikov V.V., Kasimov R.R., Baburin A.B. *Sovremennyye mekhanicheskiye sposoby intraoperatsionnoy profilaktiki infektsiy oblasti khirurgicheskogo vmeshatelstva* [Modern approaches to infections prophylaxis on surgical procedure area]. *Novosti khirurgii.* 2015; 23 (5): 559-565.

3. Sergent A.-P., Slekovec C., Pauchot J., Jeunet L., Bertrand X., Hocquet D., Pazart L., Talon D. Bacterial contamination of the hospital environment during wound dressing change. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research.* 2012; 98: 441-445.

4. Gelfand B.R., Rudnov V.A. *Sistemnaya vospalitel'naya reaktsiya i organ'naya disfunktsiya* [Systemic inflammatory reaction and organ dysfunction]. *Intensivnaya terapiya: Natsionalnoe rukovodstvo* [Critical Care Medicine: National Manual]. B.R. Gelfand, A.I. Saltanov, eds. Moscow, GEOTAR-Media, 2012: 732-736.

5. Stout E.I., McKessor A. Glycerin-based hydrogel for infection control. *Advances in wound care* 2012; 1 (1): 48-51.

6. Giano M.C., Ibrahim Z., Medina S. H., Sarhane K.A., Christensen J.M., Yamada Y., Brandacher G., Schneider J.P. *Injectable* bioadhesive hydrogels with innate antibacterial properties. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4095-4117.

7. Tekin H., Sanchez J.G., Tsinman T., Langer R., Khademhosseini A. *Thermoresponsive* platforms for tissue engineering and regenerative medicine. *AIChE J.* 2011; 57(12): 3249-3258.

8. Samchenko Yu.M., Dolynskiy G.A., Pasmurtseva N.O., Poltoratska T.P., Ulberg Z.R., Gamaleia M.F. *Hidrohelevi nanokompозити dlia termoinitsiiovanoho vyvilnennia fotosensibilizatoriv* [Hydrogel nanocomposites for thermoinitiated release of photosensitizers]. *Naukovi zapysky NaUKMA* [Proceedings of NaUKMA]. 2015; 170 (*Khimichni nauky i tekhnologii* [Chemical sciences and technologies]): 34-39.

9. Kovalchuk V.P., Kondratiuk V.M., Trofimenko Yu.Yu. *Rezultaty porivnial'nogo doslidzhennia chutlyvosti do antyseptyviv plivkovykh ta planktonnykh form bakterii* [Results of the comparative study of antibiotic sensitivity in film and planktonic bacteria forms]. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014; 22: 92-95.

10. Dolynskiy G.A., Samchenko Yu.M., Pasmurtseva N.A., Poltoratska T.P., Ulberg Z.R., Kislukhina M.A., Gamaleia N.F. *Fotobakteritsidnyie svoystva termochuvstvitelnogo gidrogelevogo nanokompозита s metilenvym sinim* [Photobactericidal properties of thermosensitive hydrogel nanocomposite with methylene blue]. *Fotobiologiya ta Fotomeditsyna* [Photobiology and Photomedicine]. 2014; 12 (3/4): 86-91.

Поступила 8.07.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Я. В. Рожковский

