

Summary. *This article presents the ranking of the major factors affecting the level of non-combat casualty in modern armed conflict. During the study, used the method of expert evaluations. In order to improve planning of medical evacuation support troops by weighting the major factors affecting the level of non-combat casualty. The estimation accuracy of the results of expert opinion.*

Keywords: *key factors, non-combat casualty, experts.*

УДК 616.643–001.4–002.68]:615.28:576.8.06

АНТИМІКРОБНА ДІЯ АНТИСЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА КЛІНІЧНІ ШТАМИ МІКРООРГАНІЗМІВ, ЩО КОНТАМІНУЮТЬ БОЙОВІ ПОРАНЕННЯ КІНЦІВОК

В.М. Кондратюк

Військово–медичний клінічний центр центрального регіону

Резюме. *З появою значної кількості полірезистентних штамів мікроорганізмів змінюються погляди на роль антисептиків у лікуванні бойових поранень. Перспективним вважають впровадження місцевої профілактики та лікування інфекції ран за допомогою антисептиків.*

Метою роботи була оцінка ефективності сучасних антисептиків, по відношенню до основних мікроорганізмів, що виділяються з бойових поранень кінцівок. Чутливість мікроорганізмів до антисептичних препаратів (Декаметоксин, Бензалконію хлорид, Мірамістин, Хлоргексидину біглюконат, Полігексаметилен–гуанідин, Октенідин, Повідон–йод, Перекис водню) досліджували методом подвійних серійних розведень. Оцінку чутливості до препаратів проводили за показником мінімальної бактерицидної концентрації. У якісному суспензійному тесті визначали експозицію необхідну для повного знищення клінічних штамів.

Встановлено, що концентрацій серійних зразків досліджених препаратів достатньо для досягнення санаційного ефекту. Показники чутливості раних ізолятів значно нижче концентрацій антисептиків, що застосовуються у практиці. У якісному суспензійному тесті продемонстровано, що будь-який з антисептичних препаратів може приводити до повного знищення мікробних культур за рахунок збільшення експозиції прямого впливу. Для досягнення ефективного впливу на мікроорганізми необхідно використання методик, що забезпечать тривале вивільнення антисептичного препарату в рані.

Ключові слова: *мікрофлора бойових поранень, антисептики, чутливість.*

Вступ. У період проведення антитерористичної операції на сході України, основним завданням військово–польової хірургії стала ліквідація наслідків вогнепальних ушкоджень, мінно–вибухових травм. Постраждали хірургічного профілю в сучасних воєнних конфліктах складають близько 75% від загальної величини санітарних втрат. Основне місце в структурі хірургічних ушкоджень займають постраждалі з пораненнями кінцівок, кількість яких коливається в межах від 52,5% до 75% [5]. В Україні, під час проведення антитерористичної операції кількість нагноєних ускладнень складає 6–18% [4]. З появою значної кількості полірезистентних штамів мікроорганізмів змінюються погляди на роль антибіотиків у лікуванні бойових поранень, проводиться пошук нових антисептичних препаратів та вдосконалення способів застосування відомих засобів. Перспективним вважають впровадження місцевої профілактики та лікування інфекції ран за допомогою антисептиків. Для ефективної етіотропної протимікробної терапії важливо визначити чутливість виділених патогенних мікроорганізмів до антимікробних засобів.

На сьогодні найефективнішими антисептичними засобами вважають поверхнево–активні речовини, механізм дії яких ґрунтується на дифільній структурі молекули і здатності до руйнівного впливу на оболонки прокаріот. Препарати цього класу мають широкий спектр протимікробної дії, що охоплює грампозитивні й грамнегативні бактерії, гриби–дерматофіти, дріжджоподібні гриби, найпростіші, хламідії та навіть складні віруси (збудники гепатиту, ВІЛ). Резистентність до цих препаратів у мікроорганізмів формується повільно. Вони мають властивість у суббактеріостатичних концентраціях підвищувати чутливість мікроорганізмів до інших протимікробних засобів [2].

Метою роботи була оцінка ефективності сучасних антисептиків по відношенню до основних мікроорганізмів, що виділяються з бойових поранень кінцівок.

Чутливість мікроорганізмів до антисептичних препаратів досліджували методом подвійних серійних розведень препаратів у рідкому поживному середовищі. Оцінку чутливості мікроорганізмів до препаратів проводили за показником мінімальної бактерицидної концентрації (МБцК) [Волянський, 2004]. На сьогодні діють Європейські стандарти EN 1040 та EN 1275, в яких встановлено, що ефективність дії антисептиків оцінюється також по швидкості згубного впливу на мікроорганізми. В Україні актуальним документом, що регламентує методи оцінки антисептиків є Методичні рекомендації “Визначення специфічної активності хімічних дезінфекційних та антисептичних засобів” (2013 р.). Порівняння між окремими антисептиками проводили у тих концентраціях, в яких вони

містяться у готових рідких офіційних формах, що доступні практикуючому лікарю. Метою було встановлення часу необхідного для повного знищення ранових контаміант. Оскільки саме це є необхідною умовою для створення у рані умов для її закриття. Найкраще для цієї мети підходить якісний суспензійний тест. Цим тестом визначали швидкість повної загибелі мікробної популяції в процесі контакту з антисептиками. Вибір антисептиків для дослідження обумовлений частотою використання в клінічній практиці з урахуванням відмінностей у механізмах дії на мікроорганізми. Концентрації антисептиків, що використовували у якісному суспензійному тесті були наступними: Декаметоксин 0,02%, Мірамістин 0,01%, Хлоргексидину біглюконат 0,05%, Повідон–йод 1%.

Результати дослідження та їх обговорення. Мінімальна бактерицидна концентрація препаратів для будь–якого з досліджених штамів мікроорганізмів була меншою, ніж вміст основної діючої речовини у готових лікарських формах. Однак чутливість окремих видів до кожного з вивчених препаратів мала суттєві відмінності табл. 1.

Таблиця 1

Мінімальна бактерицидна концентрація антисептиків щодо клінічних грамнегативних мікроорганізмів, мгк/мл (M ± m)

Антисептичний засіб	Acinetobacter spp. (35)	P. aeruginosa (14)	Enterobacter spp. (10)	Klebsiella spp. (6)	E. coli (9)	Staphylococcus spp. (12)	Enterococcus spp. (9)
Декаметоксин	41,6±1,7	116,5±10,2	29,5±5,4	42,4±7,2	8,25±1,3	5,5±1,5	2,8±0,4
Бензалконію хлорид	44,6±3,2	262,8±32,6	28,8±5,2	44,2±7,7	32,6±8,6	12,8±2,2	10,8±1,2
Мірамістин	37,5±1,6	292,3±51,5	113,8±41,6	143,8±61,6	62,8±41,6	45,1±14,2	23,2±4,4
Хлоргексидину біглюконат	40,7±5,2	122,5±2,8	24,2±4,6	43,8±6,8	30,1±7,8	12,6±1,8	27,6±1,8
Полігексаметилен–гуанідин	56,4±7,8	42,4±7,5	18,8±1,8	35,4±5,7	26,4±5,7	10,7±1,4	8,6±1,2
Октенідин	15,8±0,8	46,9±8,2	8,8±1,8	12,8±1,8	10,6±1,4	4,2±0,8	2,2±0,4
Повідон–йод	4657±38,9	8345±23,1	6278±222,2	3400±15,3	3987,4±11,4	1839±112,7	9382±377,4
Перекис водню	273±9,8	1289,1±210,9	117±8,9	58,5±5,6	58,5±3,7	64,2±6,2	88,7±7,9

По відношенню до клінічних штамів коагулазо–негативних стафілококів декаметоксин виявився активнішим ніж хлоргексидину біглюконат, бензалконію хлорид та мірамістин. Полігексаметилен–гуанідин

згубно діяв на коагулазо–негативні стафілококи у менших концентраціях ніж хлоргексидин, бензалконію хлорид та мірамістин. Бактерицидні концентрації поверхновоактивних антисептиків, окрім хлоргексидину, по відношенню до *E. faecalis* виявилися дещо меншими ніж у відношенні коагулазонегативних стафілококів.

Грамнегативні умовно–патогенні мікроорганізми родини ентеробактерій виявили дещо меншу чутливість до досліджуваних препаратів, ніж стафілококи. Так, кишкові палички гинули в присутності $8,25 \pm 1,3$ мкг/мл декаметоксину, мірамістину — $62,8 \pm 41,6$ мкг/мл, хлоргексидину — $30,1 \pm 7,8$ мкг/мл. Така сама тенденція зберігалася і для клебсіел, і лише штами *E. cloacae* виявили дещо вищу чутливість до хлоргексидину біглюконату, ніж до інших препаратів. Оцінюючи чутливість ентеробактерій до антисептиків з групи поверхнево–активних речовин, найактивнішим слід визнати декаметоксин.

Досліджені штами псевдомонад були значно витривалішими до дії антисептиків, ніж стафілококи й ентеробактерії. МБцК хлоргексидину біглюконату для них становила $122,5 \pm 2,8$ мкг/мл. Найвищу чутливість представники цього роду виявили до мірамістину (МБцК = $78,13 \pm 46,88$ мкг/мл). Акінетобактерії були однаково чутливі до мірамістину і декасану, безалконію хлориду та до хлоргексидину (МБцК = $37 - 45$ мкг/мл).

Перекис водню чинив згубний вплив на всі досліджені групи мікроорганізмів. Привернув увагу широкий діапазон міжштамових відмінностей у чутливості акінетобактерій до цього препарату, який коливався у межах від $58,5$ мкг/мл до 468 мкг/мл. Стійкість псевдомонад до високих концентрацій перекису водню може пояснюватись каталазною активністю цих бактерій.

Найвищі концентрації для знищення клінічних ізолятів визначались для повідон–йоду. Йод у цьому препараті знаходиться у комплексі з полівінілпіролідом, що уповільнює його вивільнення. Готова лікарська форма цього препарату (1 – 10 % розчин, або 1000 – 10000 мкг/мл) навіть у межах стандартних відхилень у чутливості окремих штамів містить достатню концентрацію препарату для забезпечення згубної дії на будь–якого представника. Слід зазначити, що до йодофорів стійкість не розвивається [6].

Катіоноактивні антисептики октенідину дигідрохлорид та полігексаметилен–гуанідин згубно діяли на всі досліджені мікроорганізми у найменших концентраціях. Але необхідно зазначити, що вивчення активності октенідину дигідрохлориду проводили у вигляді готової лікарської форми «Октенісепт», оскільки у чистому вигляді ця речовина недоступна. До її складу окрім октенідину входить ще один компонент –

2-феноксіетанол. Певна річ, що низькі значення бактерицидних концентрації октенідину обумовлені потенціуючим впливом 2-феноксіетанолу. Серед поверхнево-активних речовин найактивнішими слід визнати декаметоксин та хлоргексидину біглюконат, оскільки ці препарати чинили вплив на весь спектр раневих ізолятів.

Рідкі лікарські форми антисептиків необхідно застосовувати з урахуванням того, що при внесенні їх у рану, концентрація активної речовини знижується у 2 – 4 рази [3]. З урахуванням механізму руйнівної дії антисептиків повного знищення мікробіоти в окремих локусах можливо досягти не тільки збільшуючи концентрацію діючої речовини, а і шляхом подовження експозиції препарату. Тому важливою характеристикою ефективності антисептичного препарату є час, необхідний для знищення мікроорганізмів в період прямого контакту.

Результати досліджень цієї характеристики для серійних зразків хлоргексидину, декасану, мірамістину та 1% повідон-йоду наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Результати порівняння різних антисептиків у якісному суспензійному тесті

Антисептичний препарат, концентрація	Тест – культури							
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>S. epidermidis</i>
Експозиція	30 хвилин				60 хвилин			
Декаметоксин, 0,02%	+	-	-	-	-	-	-	-
Мірамістин, 0,01%	-	-	-	-	-	-	-	-
Хлоргексидину біглюконат, 0,05%	-	-	-	-	-	-	-	-
Повідон – йод, 1%	-	-	-	-	-	-	-	-

- відсутність росту тест – культури

+ наявність росту тест – культури

Тривалість експозиції для досягнення санаційного ефекта широко відрізнялась між антисептиками у відношенні різних видів мікроорганізмів. Найшвидше діяли декасан і хлоргексидин на епідермальні стафілококи, знешкодження яких відбувалося за 15 с. Для 0,01 % розчину мірамістину цей час становив 10 хв. Для повного знищення грамнегативних паличок

вимагалось до 30 хвилин. За такої експозиції тільки *P. aeruginosa* виживала в розчині декаметоксину.

Обговорення. За результатами цього дослідження встановлено, що значення мінімальних бактерицидних концентрацій відрізнялись між окремими препаратами. Слід визнати, що концентрації серійних зразків перевірених препаратів достатньо для досягнення санаційного ефекту. Встановлені показники чутливості досліджених ранових ізолятів значно нижче концентрацій антисептиків, що містяться у сучасних лікарських формах і застосовуються у практиці. Враховуючи падіння робочої концентрації антисептика при внесенні в біотоп, існує вірогідність виживання мікроорганізмів з підвищеною стійкістю до антисептиків, наприклад псевдомонад до поверхнево – активних речовин. Проте у якісному суспензійному тесті продемонстровано, що будь-який з антисептичних препаратів може приводити до повного знищення мікробних культур за рахунок збільшення експозиції прямого впливу. Слід пам'ятати, що згубний вплив антисептика на бактеріальні клітини відбувається під час безпосереднього контакту, тобто в момент промивання рани. Промивання рани це обмежена в часі маніпуляція, яка у випадку значної площі при застосуванні великої кількості рідини може поглиблювати охолодження пораненого. Отже, для досягнення ефективного впливу на мікроорганізми необхідно використання методик, що забезпечать тривале вивільнення антисептичного препарату в рані. Другий чинник, який слід враховувати при виборі антисептичного препарату це здатність зберігати протимікробну дію в біологічних рідинах організму людини. Протимікробна активність антисептиків інактивується білками крові, ферментами, змінами рН. Найменшу втрату протимікробної активності у таких несприятливих умовах встановлено для декаметоксину, а найбільшу для йодофорів [1].

Висновки

1. Антисептичні лікарські препарати з групи поверхнево-активних речовин володіють високими антимікробними властивостями до збудників гнійно-запальних процесів (*Staphylococcus* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.). Декасан чинив згубну дію на грампозитивні коки та ентеробактерії у менших концентраціях ніж мірамістин та хлоргексидин. Не виявлено переваг між цими антисептиками по впливу на неферментуючі грамнегативні палички.

2. У якісному суспензійному тесті продемонстровано, що будь-який з антисептичних препаратів може приводити до повного знищення мікробних культур за рахунок збільшення експозиції прямого впливу. Для досягнення ефективного впливу на мікроорганізми необхідно використання

методик, що забезпечать тривале вивільнення антисептичного препарату в рані.

Перспективи дослідження. Застосування антисептиків у лікуванні хірургічних інфекцій, що ускладнюють перебіг бойових поранень кінцівок виглядає перспективним з огляду на широкий наявний арсенал ефективних засобів. Проте при виборі конкретного антисептика слід враховувати зміни біологічної активності окремих препаратів після внесення у рановий біотоп. У перспективі доцільно продовжити дослідження чутливості до антисептиків мікрофлори, ізольованої з організму постраждалих з вибуховою, мінно-вибуховою травмою для підвищення ефективності лікування.

Література

1. Коваленко І. М. Вплив несприятливих умов на протимікробні властивості декаметоксину / І. М. Коваленко // Вісник ВНМУ. – 2009. – № 13. – С. 272 – 273.
2. Ковальчук В. П. Посилення протимікробної активності антибіотиків сполуками четвертинного амонію / [В. П. Ковальчук, Ю. Ю. Трофіменко, Н. С. Фоміна та ін.] // Українські медичні вісті : XV конгрес СФУЛТ, 16–18 жовт. 2014 р.: тези доп. – Чернівці, 2014. – Том. 11. – С. 406.
3. Красильников А. П. Справочник по антисептике. – Минск: Вышш. шк., 1995.
4. Лакша А. М. Оптимізація лікування поранених з вогнепальними ушкодженнями кінцівок / А. М. Лакша // Наука і практика: міжвідомчий мед. журнал. – 2015. – №1 – 2 (5 – 6). – С.35.
5. Лакша А. М. Лікування постраждалих з вогнепальними пораненнями м'яких тканин кінцівок / А. М. Лакша, Д. В. Лось // Літопис травматол. та ортопедії. – 2015. – №1 – 2 (31 – 32). – С.31.
6. Fleischer W, Reimer K. Povidone–iodine in antisepsis – state of the art / W. Fleischer, K. Reimer // Dermatology. – 1997 – Vol.195. – Suppl 2. – P. 3 – 9.

Резюме. *С появлением значительного количества полирезистентных штаммов микроорганизмов меняются взгляды на роль антисептиков в лечении боевых ранений. Перспективным считают внедрение местной профилактики и лечения инфекции ран с помощью антисептиков.*

Целью работы была оценка эффективности современных антисептиков, по отношению к основным микроорганизмам, выделяемым из боевых ранений конечностей. Чувствительность микроорганизмов к антисептическим препаратам (Декаметоксин, Бензалкония хлорид, Мирамистин, Хлоргексидина биглюконат, Полигексаметилен–Гуанидин, Октенидин, Повидон–йод Перекись водорода) исследовали методом двойных серийных разведений. Оценку чувствительности к препаратам проводили по показателю минимальной

бактерицидной концентрации. В качественном суспензионном тесте определяли экспозицию необходимую для полного уничтожения клинических штаммов.

Концентраций серийных образцов исследованных препаратов достаточно для достижения санационного эффекта. Установленные показатели чувствительности раневых изолятов значительно ниже концентраций антисептиков, применяемых в практике. В качественном суспензионном тесте показано, что любой из антисептических препаратов может приводить к полному уничтожению микробных культур за счет увеличения экспозиции прямого воздействия. Для достижения эффективного воздействия на микроорганизмы необходимо использование методик, обеспечивающих длительное высвобождение антисептического препарата в ране.

Ключевые слова: микрофлора боевых ранений, антисептики, чувствительность.

Summary. Approach to the role of antiseptics in the treatment of war wounds changes with the emergence of a significant number of multi-drug resistant strains of microorganisms. Local application of antiseptics for prevention and treatment of infections of wounds looks promising.

The aim of the study was to evaluate the efficiency of modern antiseptics against microorganisms allocated from combat injuries. The sensitivity of microorganisms to an antiseptic (Decamethoxin, Benzalkonium Chloride, Miramistin, Chlorhexidine Digluconate, Polyhexamethylene Guanidine, Octenidine, Iodine-Povidone Hydrogen Peroxide) was examined by serial double dilutions. Minimal bactericidal concentration was used for assessment of sensitivity to the drugs. The qualitative slurry test determines the exposure time needed for the complete destruction of the clinical strains.

Concentrations of tested drugs in the current dosage forms are sufficient to achieve the effect of sanitation. Susceptibility levels of investigated microorganisms to antiseptics are significantly lower than concentrations of antiseptics usually used in practice.

The slurry qualitative tests have shown that any of the antiseptic can lead to the complete destruction of microbial cultures by increasing the time of direct exposure. In order to achieve an effective impact on microorganisms is necessary to use techniques that provide sustained release of the antiseptic in a wound.

Keywords: battle wounds microorganisms, antiseptics, sensitivity.