

А.Б. Давыдов, С.И. Белых, В.В. Кравец

## ЙОДОСОДЕРЖАЩЕЕ АНТИМИКРОБНОЕ ПОКРЫТИЕ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ ВОДОНЕРАСТВОРИМОЙ ПОЛИМЕРНОЙ МАТРИЦЫ

### Аннотация

Методом УФ-спектроскопии доказано образование комплекса йода с сополимером винилпирролидона и бутилметакрилата в среде неполярного органического растворителя – этилового спирта. Комплекс хорошо растворим в спирте и нерастворим в воде.

После нанесения на раневую поверхность или кожу спиртового раствора комплекса образуется водонерастворимое, паропроницаемое, антимикробное покрытие, способствующее быстрому заживлению ран. Покрытие обеспечивает местное антимикробное действие в течение от 1 до 3 суток.

Применение разработанной композиции марки «Иодполиком» для лечения послеоперационных и бытовых ран позволило отказаться от использования марлевых бинтовых повязок и сократить количество послеоперационных гнойных осложнений с 34 до 5 % по сравнению с контрольной группой пациентов.

Разработана промышленная технология, и освоен серийный выпуск композиции «Иодполиком».

Одним из важнейших условий успешного хирургического лечения, проведения предоперационной и послеоперационной обработки ран, первичной обработки бытовых и производственных травм и во многих других случаях является использование антисептических средств [1]-[3].

Антисептические (антимикробные) средства различной природы угнетают микроорганизмы или задерживают их развитие (бактерицидные или бактериостатические средства), широко применяются в медицинской технологии для обработки помещений, предметов ухода за больными, хирургических материалов, лечебных приборов и инструментов. С этой целью применяют галоиды (йод, хлорамин), окислители (перманганат калия, перекись водорода), кислоты (борная, салициловая), щелочи (бикарбонат), соли металлов (препараты ртути, цинка, висмута), спирты, альдегиды, фенолы и др. В последние годы для целей дезинфекции созданы специальные антибиотики и детергенты [4], [5], [8].

Одними из самых широко распространенных антимикробных средств являются составы, содержащие йод, в первую очередь спиртовые растворы йода и его солей. Это объясняется широким спектром антимикробного действия йода, в определенной степени – положительными физиологическими свойствами йода [4], невысокой стоимостью.

Недостатками растворов йода как средств обработки кожных покровов являются их раздражающее действие, кратковременность стерилизующего эффекта из-за летучести йода. Особенно негативно это проявляется при обработке кожных покровов в ходе длительных хирургических операций, во время которых возникает реальная угроза потери стерильности операционного поля и, как результат, частые послеоперационные нагноения.

Нами проведены исследования возможности устранения недостатков антимикробных йодсодержащих композиций хирургического назначения. С этой целью была разработана оригинальная технология получения комплексных соединений йода

с водонерастворимой полимерной матрицей, в качестве которой был использован один из биосовместимых сополимеров винилпирролидона с бутилметакрилатом марки ППБ-1, промышленный выпуск которого в настоящее время организован ООО «Инплимед-В».

Ранее предпринимавшиеся попытки улучшения свойств композиций на основе йода путем введения в их состав водорастворимых полимеров [9] решали проблему устранения недостатков лишь частично. Введение в растворы йода поливинилового спирта, поливинилпирролидона, а также глицерина снижало обжигающий эффект йодсодержащих растворов, что позволило создать ряд композиций для обработки внутренних ран и поверхностей (йодиол, йодопирон, йодповидон, аквазан, раствор люголя и др.) [2]. Водорастворимые матрицы, использованные в этих составах, практически не повышали длительность антимикробного действия; образующиеся на обрабатываемых поверхностях пленки не оказывали изолирующего действия, легко разрушались и удалялись с поверхности под влиянием орошающих жидкостей или сред организма. Применение в качестве модифицирующей матрицы сополимера ППБ-1 существенно улучшило устойчивость полимерных пленок к воздействию жидких сред и соответственно повысило их пролонгирующее антимикробное воздействие на микробную флору.

С целью выбора оптимального состава антимикробной композиции и разработки технологии ее промышленного выпуска были проведены всесторонние технические, медико-экспериментальные и предварительные клинические испытания ряда композиций. Особое внимание было уделено изучению особенности процесса образования поликомплексов йода с полимерной матрицей, поскольку очевидно, что именно они ответственны за основные функциональные свойства выбранной композиции.

Ранее было показано, что йод может образовывать в водной среде устойчивый водорастворимый комплекс [9].

Проведенные исследования показали, что йод может образовывать комплексы и с сополимерами винилпирролидона с алкилакрилатами, и образование такого комплекса может осуществляться не только в сильно полярной водной среде, но и в слабо полярной среде органического растворителя – этилового спирта.

Спектральные исследования в УФ-области поглощения показали, что образование комплекса происходит уже при комнатной температуре и не сопровождается сдвигом полосы поглощения в области  $(290 + 3)$  нм, характерной для поглощения йода в спиртовом растворе. При хранении спиртового раствора комплекса йода с сополимером было установлено, что через три месяца начинается постепенный и протекающий с постоянной скоростью в течение последующих трех месяцев до наступления равновесного состояния подъем величины оптической плотности поглощения в области 290 нм. Это свидетельствует о том, что комплексообразование при данной температуре протекает очень медленно и образование комплекса между сополимером и йодом происходит по механизму, приводящему не к сдвигу полосы поглощения йода, а к увеличению экстинкции поглощения в этой области.

Увеличение температуры процесса комплексообразования приводит к резкому увеличению скорости комплексообразования и сокращению времени достижения равновесного состояния (рис. 1). Оптимальным температурным режимом следует считать интервал  $60...65\text{ }^{\circ}\text{C}$ , так как в этом случае скорость образования комплекса близка к максимальной, а при температуре  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  и выше уже через  $30...40$  мин наблюдается выпадение осадка, который не растворяется в избытке спирта или ацетона после его выделения из реакционной среды.

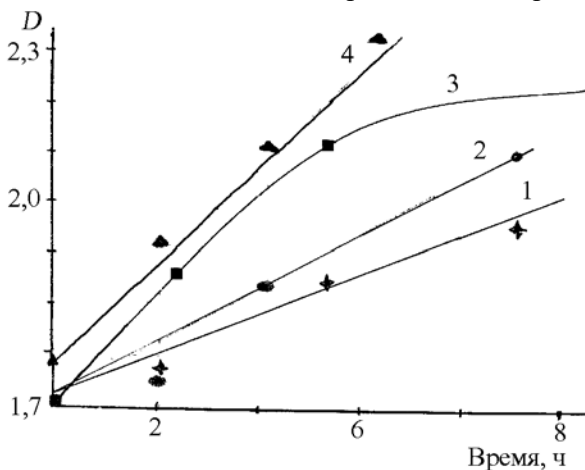


Рис. 1. Изменение оптической плотности поглощения комплекса в области 290 нм при прогреве реакционной смеси при температурах 40, 50, 60 и  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1-4 соответственно)

Изучение влияния концентрации сополимера в композиции и соотношения сополимера и йода на свойства конечного продукта показало, что оптимальной концентрацией сополимера в растворе

является концентрация 6 %. При концентрации менее 5 % формируемое защитное покрытие становится слишком тонким и не обладает необходимой сплошностью. При концентрации сополимера более 7 % замедляется процесс сушки при формировании защитного покрытия и снижается эластичность пленки, а в некоторых случаях наблюдается ее отслоение от кожной поверхности.

Соотношение компонентов также оказывает существенное влияние на свойства и качество композиции. При использовании йода в концентрации 2,5...3,5 % (при концентрации сополимера 6 %) наблюдается выпадение осадка при хранении композиции. Последнее, по-видимому, связано с возможностью образования комплексов макромолекул, в которых большинство звеньев винилпирролидона связаны с йодом, что приводит к уменьшению растворимости таких макромолекул и соответственно к выпадению осадка. Уменьшение концентрации йода до 1,0...1,5 %, как показало последующее изучение сформированных защитных покрытий, приводит к снижению антимикробной активности по отношению к большинству наиболее распространенных штаммов. Поэтому оптимальной концентрацией йода была выбрана концентрация  $(2,25 + 0,25)\%$  вес.

Изучение антимикробной активности защитных покрытий на основе оптимальной композиции «Йодполикком» осуществлялось в условиях *in vivo* & *in vitro*.

Исследования *in vitro* были проведены совместно с МНИИСП им. В.Н. Склифосовского (проф. Д.Д. Меньшиков, Е.Д. Меньшикова) на стандартных штаммах методом определения величин зон задержки роста культур (табл. 1).

Таблица 1

#### Исследование антибактериального действия антимикробной композиции «Йодполикком» с содержанием йода 2 и 2,5 %

Микроорганизмы	Диаметр зон задержки роста микроорганизмов, мм			
	Композиция с 2 % йода		Композиция с 2,5 % йода	
	Исходный	После 24 ч экстракции водой	Исходный	После 24 ч экстракции водой
<i>S. aureus</i> 1556	19	16	23	18
<i>E. coli</i> 8678	12	–	17	–
<i>K. pneumoniae</i> 7213	30	16	16	16
<i>P. aeruginosa</i> 27853	18	13	19	14

Исходный сополимер содержит 10...15 % водорастворимой фракции. Поэтому была проведена оценка антимикробной активности как всей композиции, так и композиции после удаления из нее водорастворимой фракции. Результаты испытаний (табл. 1) позволили сделать вывод, что оптимальным должно быть содержание йода  $(2,25 + 0,25)\%$ .

При таком содержании йода антимикробное действие проявляется как у составов в исходном состоянии, так и после удаления из них водорастворимых фракций.

Оценка антимикробной активности в условиях *in vitro* была проведена совместно с сотрудниками кафедры оториноларингологии Ярославской медицинской академии (проф. А.Л. Ключихин и А.Л. Чистяков) в хирургии рака гортани.

Оценка изменения степени обсемененности операционного поля при использовании оптимальной композиции в процессе лечения была проведена по обычной методике [10]. Для исследования брали мазки до операции, сразу после операции и через 5...7 дней после операции. Первоначально высокие проценты отсутствия обсемененности были установлены в обеих группах по 15 больных в каждой до и сразу после операции. Существенные отличия были зафиксированы на 5...7 сутки после операции.

Процент случаев отсутствия роста микрофлоры в группе с применением оптимальной композиции и в контрольной группе составил соответственно 36,3 и 8,3 %, а процент выделения микроорганизмов в количестве  $10^5$  КОЕ/см и более, которое по литературным данным [4] является исходным для развития инфекционного процесса, в группе с применением оптимальной композиции было в 5 раз меньше, чем в контрольной группе (соответственно 18,2 и 83,4 %). Процесс заживления ран в основной группе составил 66,7 %, а в контрольной – 53,3 %. Одновременно с этим в основной группе реже встречались осложнения в виде нагноения ран (13,3 и 33,4 % соответственно) и формирования фарингостомы (6,7 и 13,3 % соответственно).

В связи с тем, что йод в композиции находится в связанном состоянии, он не оказывает обжигающего действия на прилегающие ткани, что подтверждено данными медико-экспериментальных исследований, проведенных в МНИИСП им. В.Н. Склифосовского, и данными токсикологических исследований, проведенных в Национальном центре токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий (заключение № 5-10 от 11.01.2012).

После нанесения на поверхность композиция высыхает в течение 1,5...2 мин, образуя защитное покрытие (рис. 2), которое обладает высокой паропроницаемостью, что исключает «намокание» ран под герметичным покрытием.

Защитное покрытие сохраняется на раневой поверхности в течение 1...5 суток и обеспечивает антимикробное действие в течение всего времени нахождения на поверхности.

Клинические испытания композиции «Йодполиком» были проведены с положительными результатами в Московской медицинской академии, МНИИ скорой помощи им. В.Н. Склифосовского и МНИИ фтизиопульмонологии, что позволило сформулировать области применения композиции, а именно:

- для предоперационного покрытия операционного поля;

- для покрытия травматических и огнестрельных ран на период транспортирования больных;
- для покрытия травматических и операционных ран в период послеоперационного лечения;
- для лечения бытовых травм.



Рис. 2. Защитное антимикробное паропроницаемое водонерастворимое покрытие, сформированное на кожном покрове путем нанесения композиции «Йодполиком»



Рис. 3. Серийная упаковка композиции «Йодполиком» во флаконе темного стекла, снабженном полимерной лопаточкой для равномерного нанесения композиции на защищаемые поверхности

Таблица 2

## Результаты лечения послеоперационных ран с применением композиции «Йодполиком»

Название операции	Чистые операции		Условно-инфицированные		Гнойные		Всего
	Первич., %	Вторич., %	Первич., %	Вторич., %	Первич., %	Вторич., %	
Иссечение опухолей кожи	108	0	–	–	6	0	114
Резекция щитовидной железы	2	0	1	0	–	–	3
Перевязка сонной артерии	12	0	–	–	6	0	18
Операционная биопсия шеи	12	0	–	–	–	–	12
Резекция губы	–	–	9	0	1	0	10
Резекция челюсти	–	–	5	0	4	1	10
Резекция носоглотки	–	–	1	1	–	–	2
Ларингэктомия	–	–	11	3	5	3	22
Резекция гортани	–	–	9	0	1	0	10
Операция на лимфоузлах шеи	18	3	2	1	6	1	31
Пластика дефектов лица и шеи	–	–	8	0	–	–	8
ИТОГО	152 (98 %)	3 (2 %)	46 (90 %)	5 (10 %)	29 (85 %)	5 (15 %)	240

Полученные данные послужили основанием для окончательного выбора оптимальной композиции, получившей название «Йодполиком», представляющей собой спиртовой раствор поликомплеса йода и сополимера ППБ-1 при содержании последних 2,25 и 6,0 % соответственно [6].

Серийный выпуск композиции полимерной «Йодполиком» для покрытия операционных и раневых поверхностей (регистрационный номер 2010/09376 от 01.12.2010) по ТУ 9393-001-82518844-08 освоен ООО «Инполимед-В». Композиция выпускается во флаконах из темного стекла или в полимерных флаконах емкостью от 10 до 1000 мл (рис. 3). Во флаконах емкостью 10 и 25 мл «Йодполиком» выпускается для бытовых целей и уже в настоящее время реализуется через аптечную сеть. Флаконы снабжены полимерной лопаточкой для обеспечения равномерного и дозированного нанесения на раневую поверхность. Флаконы емкостью от 250 до 1000 мл предназначены для использования в лечебных учреждениях.

В настоящее время уже накоплен успешный опыт применения композиции «Йодполиком» в медицинской практике, например при использовании композиции для ведения послеоперационных ран в хирургии опухолей головы и шеи, полученный в клинике Ярославской медицинской академии и на базе Центра «Голова и шея» ЯШР (проф. А.Л. Клочихин, А.Л. Чистяков) [10], [11].

Композиция «Йодполиком» использована в процессе лечения 240 пациентов, из которых 145 мужчин и 95 женщин разных возрастов, в основном старше 40 лет. Из 240 операций 160 выполнены по поводу злокачественных опухолей, 80 – по поводу доброкачественных опухолей головы и шеи.

Полимерной композицией сначала обрабатывали операционное поле, затем ее с помощью шарика из ваты наносили на кожные швы непосредственно после операции и в послеоперационном периоде производили повторную обработку с периодичностью 1 раз в 2...3 дня.

Марлевые или бинтовые повязки не использовались, и рана с момента операции оставалась открытой.

Результаты лечения приведены в табл. 2.

Из 240 выполненных операций с применением композиции «Йодполиком» первичное заживление наблюдалось в 227 случаях (95 %), в то время как в контрольной группе количество нагноений составило 34 %. Средний койко-день составил 5,6 дня.

### Выводы

1. Нанесение композиции «Йодполиком» обеспечивает надежную защиту операционного поля и раневой поверхности от окружающей среды.
2. Композиция «Йодполиком» является эффективным средством оптимизации заживления послеоперационных и травматических ран и профилактики гнойно-воспалительных осложнений.
3. Использование композиции «Йодполиком» позволяет сократить количество перевязок, что облегчает труд медицинского персонала.
4. Использование композиции «Йодполиком» сокращает сроки лечения больных, снижает расход перевязочного материала, обеспечивает значительный экономический эффект.

### Список литературы:

1. Воленко А.В., Куприков Е.В. Перспективы и новые лекарственные препараты для местной профилактики хирургических ран / Материалы научно-практической конференции «Современная боевая травма. Актуальные вопросы диагностики и лечения». – М., 2001. С. 87-88.
2. Машиковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2008. С. 1208.
3. Трофимов Е.И. Профилактика послеоперационных гнойных осложнений при комбинированном лечении больных раком гортани / Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1982.
4. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневые инфекции. Руководство для врачей. – М., 1990.

5. Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б. Вакуумтерапия ран и раневой процесс. – М., 1999.
6. Белых С.И., Воленко А.В., Давыдов А.Б. Полимерная композиция для покрытия операционных и раневых поверхностей / Патент РФ № 2 202 352.
7. Белых С.И., Полоус Ю.М., Сардак В.Г. Применение антимикробных полимерных пленок в легочной хирургии // Грудная хирургия. 1986. № 5. С. 48-50.
8. Воленко А.Б. Белых С.И., Фирсовы Е.В. и др. Полимерная биосовместимая композиция для местной антибиотикотерапии // Медицинская техника. 1994. № 4. С. 37-40.
9. Сидельковская Ф.П. Химия винилпирролидона. – М.: Наука, 1972. С. 2-148.
10. Клочихин А.Л., Чистяков А.Л., Белых С.И. и др. Использование отечественной полимерной композиции с содержанием йода для ведения послеоперационных ран в хирургии опухолей головы и шеи / Материалы IV Российского научного форума «Хирургия 2002». – М., 2002. С. 107-108.
11. Марков Г.И., Клочихин А.Л., Чистяков А.Л., Чернов Н.В. Использование специальной полимерной композиции для ведения послеоперационных ран опухолей головы и шеи // Вестник оториноларингологии. 2002. № 6. 2002. С. 349-350.

*Анатолий Борисович Давыдов,  
д-р техн. наук, зав. лабораторией,  
Сергей Иванович Белых,  
д-р фармацевт. наук, профессор,  
зав. сектором,  
Вениамин Владимирович Кравец,  
ст. научный сотрудник,  
ООО «Интолмед В»,  
г. Москва,  
e-mail: inpolymedAO@yandex.ru*

А.А. Федотов

## АМПЛИТУДНО-ВРЕМЕННОЙ МЕТОД ДЕТЕКТИРОВАНИЯ ХАРАКТЕРНЫХ ТОЧЕК СИГНАЛА ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ

### Аннотация

Рассмотрены различные методы обнаружения опорных точек сигнала артериальной пульсации крови. Предложен амплитудно-временной пороговый обнаружитель опорной точки сигнала артериальной пульсации крови, основанный на применении оператора первой производной и набора нелинейных преобразований сигнала артериальной пульсации крови. Исследована эффективность различных схем обнаружения опорных точек сигнала артериальной пульсации крови в условиях действия помех различной природы и интенсивности. Установлено, что предложенный амплитудно-временной обнаружитель позволяет получить наименьшую погрешность определения временного положения опорной точки сигнала артериальной пульсации крови.

Регистрация и обработка сигнала артериальной пульсации крови находят широкое применение в инструментальных системах кардиологической диагностики для мониторинга частоты сердечных сокращений, определения степени насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом, исследования гемодинамических процессов в артериальном русле [1], [2]. В настоящее время вопросы минимизации погрешностей, обусловленных ошибками обнаружения опорных точек сигнала артериальной пульсации крови, остаются недостаточно исследованными. Основным требованием, которое предъявляется к средствам обнаружения опорных точек сигнала артериальной пульсации крови, является возможность эффективной работы в условиях помех высокой интенсивности и сильной изменчивости формы сигнала. В качестве опорных точек сигнала артериальной пульсации выбираются наиболее различимые на фоне помех и шумов систолический максимум сигнала, минимум сигнала артериальной пульсации, максимум сигнала первой производной [1], [3].

Регистрация сигнала артериальной пульсации крови с помощью плетизмографических или сфигмографических датчиков сопровождается наличием помех физической и физиологической природы: Помехи электрической природы возникают в усилительном тракте систем регистрации сигнала артериальной пульсации крови в результате влияния внешних электромагнитных полей, создаваемых главным образом электрической сетью питания [2], [4]. Помехи физиологического происхождения можно разделить на две группы: артефакты, обусловленные движениями пациента, и помехи, создаваемые дыханием пациента. Дыхательные тренды, присутствующие в сигнале артериальной пульсации крови, искажают изолинию и форму биосигнала. Двигательные артефакты носят случайный характер и приводят к наибольшему искажением биосигнала. Обработка сигнала артериальной пульсации крови на фоне присутствия двигательных артефактов сталкивается с рядом трудностей, заключающихся в том, что природа появления двигательных артефактов имеет случайный характер,