

## НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-8-29-32

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ГЕЛЯ “ТИМОГЕЛЬ”

А. В. Филатова<sup>1</sup>, А. С. Тураев<sup>1</sup>, У. К. Касымов<sup>2\*</sup>, Д. Т. Джурабаев<sup>1</sup>, Л. Б. Азимова<sup>1</sup>

Проведено клиническое исследование ранозаживляющей активности и переносимости оригинального препарата “Тимогель”, содержащего антибактериальный, антисептический и иммуномодулирующий компоненты. Ранозаживляющую активность и переносимость препарата оценивали в сравнении с препаратом “Левомеколь” у 60 больных с диагнозом “инфекция мягких тканей различной локализации” (карбункул, флегмона, гнойно-некротические поражения стоп, трофические язвы, абсцесс, панариций) на фоне сахарного диабета. При применении тимогеля отмечается достоверное уменьшение площади ран на 70 %, а при назначении левомеколя — на 40 % ( $p \leq 0,01$ ). Освобождение раны от гнойно-некротических масс на фоне тимогеля достигалось на 78 %, а при применении левомеколя — на 45 % ( $p \leq 0,01$ ). Результат подсчета количества лейкоцитов показал, что на 7 сут после применения препаратов их количество снижается в группе “Тимогель” на 41,3 %, а в группе “Левомеколь” — на 25 %. Тимогель ускоряет течение раневого процесса, способствует очищению раны, появлению грануляций и эпителизации раневой поверхности, обладает хорошей переносимостью и его можно рекомендовать в комплексе мероприятий, для лечения ран на фоне основной базисной терапии при сахарном диабете.

**Ключевые слова:** гнойная рана; ранозаживляющая эффективность; площадь раны; гель, сахарный диабет.

### ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения гнойных ран сохраняет свою актуальность [1, 9, 10]. Выделяют 3 фазы течения раневого процесса: первый период — фаза воспаления; второй — фаза регенерации; третий — фаза реорганизации рубца и эпителизации [2].

В I фазе необходимо очищение раны от погибших и нежизнеспособных тканей, создание условия для оттока раневого экссудата, подавление жизнедеятельности раневой микрофлоры, для чего используют мази на водорастворимой полиэтиленоксидной основе “Левосин”, “Левомеколь”, в состав которых входят хлорамфеникол и метилурацил.

Во II фазе необходимо создание условий для роста грануляции. Ускорение регенерации возможно с использованием кремов и мазей “Солкосерил”, “Д-Пантенол”, “Бепантен”, “Актовегин”. В составе “Солкосерила” и “Актовегина” содержится натуральный биологический компонент — гемодериват, обладающий спо-

собностью ускорять заживления раны за счет стимуляции роста клеток и синтеза коллагена [3, 5].

В III фазе созревания рубца и эпителизации широко используются “Тималин”, “Т-активин”, средства на основе дексапантенола (“Бепантен”, “Пантенол”), “Актовегин” в любой лекарственной форме для наружного применения.

Однако вышеуказанные препараты обладают некоторыми недостатками. Известно, что хлорамфеникол способен вызывать агранулоцитоз и апластическую анемию. Тем не менее хлорамфеникол, входящий в состав препаратов “Левомеколь” и “Левосин”, по своим фармакотерапевтическим свойствам может применяться для лечения в первой фазе раневого процесса, а в мазевых основах — для второй фазы указанного процесса. Такая разобщенность в целом приводит к снижению эффективности существующих лекарственных средств. Препараты “Солкосерил”, “Актовегин” не оказывают антибактериального действия, иногда вызывают побочные эффекты: сильное покраснение кожи; гипертермия обработанного участка; повышение частоты сокращений сердца, аритмию; резкие боли в височной области; внезапные головокружения, иногда — обмороки; тошнота, рвота; крапивница, кожный зуд, отечность [4]. Существенным недостатком широко применяемых в настоящее время препаратов для местного лечения гнойных ран является также од-

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии имени А. С. Садыкова АН Республики Узбекистан, Узбекистан, 100125, Ташкент, ул. Мирзо Улугбека, 83.

<sup>2</sup> Республиканский центр гнойной хирургии и хирургических осложнений сахарного диабета при Ташкентской медицинской академии Минздрава Республики Узбекистан, Узбекистан, 100169, Ташкент, ул. Фароби, 2.

\* e-mail: kas-ulug@mail.ru

нонаправленность их действия (только антимикробное или дегидратирующее, иммуномодулирующее и др.).

Разработанный нами комбинированный оригинальный препарат “Тимогель” обладает противовоспалительным, антибактериальным и иммуномодулирующим свойствами, что позволяет применять его при лечении гнойных ран на всех фазах раневого процесса.

При сахарном диабете (СД) раны у пациентов заживают плохо из-за сниженного иммунитета, в ранах появляются трещины, для лечения используют в основном препарат “Левомеколь”, из-за чего он был выбран в качестве препарата сравнения в данном исследовании.

Цель исследования — оценка ранозаживляющей активности оригинального комбинированного препарата “Тимогель” в сравнении с препаратом “Левомеколь” для выявления возможности рекомендации тимогеля для клинического применения.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования использован оригинальный ранозаживляющий препарат на гелевой основе “Тимогель”, в состав которого входят антибактериальный препарат метронидазол, антисептический — хлоргексидин и иммуномодулирующий — тимоптин.

В качестве препарата сравнения был использован препарат “Левомеколь” (Нижфарм, Россия), в состав которого входят хлорамфеникол и метилурацил.

Исследование основано на результатах наблюдения 60 больных, находившихся на лечении в Республиканском центре гнойной хирургии и хирургических осложнений СД Минздрава Республики Узбекистан. Больные были разделены на 2 группы: основная группа, в которой был использован препарат “Тимогель” — 30 пациентов, и контрольная группа, в которой был применен препарат сравнения “Левомеколь” — 30 больных. Группы были сопоставимы по клинико-anamnestическим и лабораторным данным.

Критериями включения пациентов в исследование были диагнозы: а) хирургические инфекции мягких тканей различной локализации, развившиеся на фоне СД (карбункул, флегмона, гнойно-некротические поражения стоп, трофические язвы, абсцесс, панариций). Больные были информированы и включены в исследование после их письменного согласия на участие в данном клиническом исследовании.

**Схема назначения препаратов.** Больным основной группы (30 человек) тимогель назначали в виде аппликаций на рану 1–2 раза в день на фоне базисной терапии (антигипергликемические препараты, а также цефазолин, гепарин, хлорид натрия, димедрол, глюкоза) во время пребывания в стационаре. Больные, которые составили группу сравнения (30 человек), получали левомеколь подобным образом, согласно инструкции, на фоне аналогичной базисной терапии.

Дозу препаратов “Левомеколь” и “Тимогель” подбирали индивидуально в зависимости от площади раны с учетом того, что суточная доза мази “Левоме-

Таблица 1. Результаты исследований периферической крови и специальных исследований (площадь и цитология ран) при лечении ран препаратом “Тимогель” и препаратом сравнения “Левомеколь” на пациентах ( $M \pm m$ ,  $n = 30$ )

№	Анализ параметров раны	Срок исследования				Статистические показатели отличий между группами
		1 сут тимогель	7 сут тимогель	1 сут левомеколь	7 сут левомеколь	
1	Средняя площадь раны в динамике лечения, см <sup>2</sup>	38,4 ± 3,20	11,7 ± 1,01* $p = 0,000000$	21,1 ± 1,99*	12,6 ± 1,05* $p = 0,000001$	$\chi^2 = 6,971$ $p = 0,009$
2	Уменьшение площади ран, %		70,0		40,0	
3	Наличие гнойно-некротических масс в ране, % пациентов	100	22	100	55	$\chi^2 = 10,358$ $p = 0,002$
4	Цитологическое исследование методом отпечатка (среднее количество лейкоцитов в поле зрения)	29,0 ± 1,5	17,0 ± 1,1* $p = 0,000000$	28,0 ± 2,0	21,0 ± 1,6* $p = 0,000000$	$\chi^2 = 1,147$ $p = 0,285$
	<b>Анализ крови</b>	1 сут	3 сут	1 сут	3 сут	
5	СОЭ, мм/ч	38,1 ± 0,5	12,5 ± 0,5* $p = 0,000000$	30,5 ± 0,7	22,8 ± 0,3* $p = 0,000000$	$\chi^2 = 10,807$ $p = 0,002$
6	Лейкоциты, · 10 <sup>9</sup> /л	8,4 ± 0,7	5,9 ± 0,6* $p = 0,000000$	4,11 ± 0,4	3,3 ± 0,4* $p = 0,000000$	$\chi^2 = 0,381$ $p = 0,537$

\* Изменения достоверны относительно 1 сут.

коль” не должна превышать 3 г, а препарата “Тимогель” — может быть более 3 г.

На обширные раны наносили стерильные салфетки с препаратом и фиксировали повязкой. Тампон меняли по мере скопления гноя и некротических масс.

Проводили общий анализ крови 1 раз в сутки до лечения; 1 анализ на 3, 7 сут в процессе лечения; измерение площади ран в динамике лечения: 1 измерение на 1, 7 сут; цитологическое исследование методом отпечатка: 1 анализ на 1, 7 сут; бак-посев из раны: 1 анализ на 1 и 3 сут. Перед началом исследования все больные, включенные в исследование, дали информированное согласие на проведение исследования согласно Хельсинской декларации. Исследование проводили под контролем этической комиссии Фармакологического комитета Республики Узбекистан.

Цитологические исследования проводили методом отпечатка по методу М. П. Покровской и М. С. Макарова [6].

Статистическая обработка данных, расчет достоверности различий получены с применением программ Microsoft Office Excel®, Biostat 4.03. Для сравнения результатов, полученных на всей популяции исследуемых, получавших “Тимогель”, по отношению к исходным показателям и группе сравнения, уровень значимости ( $p$ ) устанавливался равным 0,05 и 0,01. Значение  $p = 0,01$  используется в данном случае как дополнительная оценка степени выраженности действия препарата или отличия эффектов препаратов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее разработанный нами оригинальный препарат “Тимогель” обладает противовоспалительным, антибактериальным и иммуномодулирующим свойствами, что позволяет применять его при лечении гнойных ран на всех фазах раневого процесса [7, 8]. В табл. 1 представлены результаты проведенных исследований.

Одним из основных критериев течения раневого процесса является его локальный вид, что особенно необходимо учитывать при СД. Применение препарата “Тимогель” позволило в значительно более ранние сроки очистить рану от некротических тканей, с уменьшением площади ран на 70 %, в сравнении с мазью “Левомеколь”, где данный показатель соответствовал 40 % на 7 сут применения. Тимогель более эффективно очищает рану от гнойно-некротических масс на 78 %, чем препарат “Левомеколь” (45 %).

Определение количества лейкоцитов, характеризующее активность воспалительного процесса в ране, на поверхности раны, проведено методом отпечатка на предметное стекло с дальнейшим окрашиванием гематоксилин-эозином. Результат подсчета количества лейкоцитов в поле зрения показал, что их количество снижается в группе больных “Тимогель” на 41,3 %, а в группе “Левомеколь” — на 25 %.

При изучении показателей интоксикации и течения воспалительного процесса было выявлено, что при применении препарата “Тимогель” отмечалось существенное снижение СОЭ, в сравнении с препаратом “Левомеколь”. Так, в обеих группах в день поступления этот показатель был практически одинаковым, на фоне лечения уже к 3 сут он снизился в 3 раза, или на 67,1 % в группе “Тимогель”, а в группе “Левомеколь” — в 1,3 раза, или на 25,2 %. Этот факт свидетельствует о том, что воспалительный процесс и интоксикация снижаются быстрее при применении тимогеля. Аналогичная картина наблюдается и в динамике лейкоцитоза. У больных группы “Тимогель” количество лейкоцитов снизилось в 1,42 раза или на 29,7 %, а в группе пациентов, получавших левомеколь — в 1,24 раза или на 19,7 %. Атипичное развитие хирургической инфекции при СД не всегда сопровождается высокими уровнем лейкоцитоза, что свидетельствует о подавлении реактивности организма, несмотря на выраженность местных проявлений и наличия интоксикации. Однако применение препарата “Тимогель” позволяло купировать гнойно-воспалительный процесс с нормализацией показателя лейкоцитоза, что в менее выраженной форме проявлялось при применении мази “Левомеколь”.

В табл. 2 представлены результаты анализа микробной флоры из ран в исследуемой и контрольной группах.

При анализе микробной флоры из раны в группах больных “Тимогель” и “Левомеколь” были выявлены микроорганизмы с незначительной разницей в процентном соотношении: стафилококк — 84 и 85 %; синегнойная палочка — 9 и 7 %; стрептококк — 7 и 8 %, соответственно. В процессе лечения через 3 дня в группе “Тимогель” микроорганизмы не высевались в ранах, тогда как в группе “Левомеколь” в ранах выявляли синегнойную палочку — 3 % и стафилококк — 2 %, что свидетельствует о большей эффективности тимогеля.

Таблица 2. Анализ микрофлоры ран при лечении препаратами “Тимогель” и “Левомеколь”

Анализ	Микрофлора до лечения 1 сут		Микрофлора в ходе лечения 3 сут	
	тимогель	левомеколь	тимогель	левомеколь
Бактериальный посев из ран	Стафилококк — 84 % Синегнойная палочка — 9 % Стрептококк — 7 %	Стафилококк — 85 % Синегнойная палочка — 8 % Стрептококк — 6 %	Флора не выявлена на 3 сут	Стафилококк — 2 % Синегнойная палочка — 3 %

Показано, что при лечении препаратом “Тимогель” у 29 пациентов наблюдалась хорошая переносимость — 97,7 %, у 1 пациента отмечали небольшое покраснение, не требующее отмены препарата. Больные группы “Левомеколь” (22 человека) хорошо переносили препарат — 73,3 % пациентов. У 8 больных отмечали возникновение местной аллергической реакции, не потребовавшей отмены препарата.

В процессе исследования не возникали причины для прекращения применения тимогеля, связанные с возникновением побочных эффектов или обусловленных отсутствием клинического эффекта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат “Тимогель” ускоряет течение раневого процесса, способствует очищению ран, появлению грануляций и эпителизации раневой поверхности, обладает высокой эффективностью и его можно рекомендовать в комплексе мероприятий для лечения ран на фоне основной базисной терапии у больных сахарным диабетом.

## TIMOGEL: ESTIMATION OF THE EFFICACY AND TOLERANCE OF A WOUND-HEALING GEL

A. V. Filatova<sup>1</sup>, A. S. Turaev<sup>1</sup>, U. K. Kasymov<sup>2\*</sup>, D. T. Dzhurabaev<sup>1</sup>, and L. B. Azimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> A. S. Sadykov Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Mirzo Ulugbek st. 83, Tashkent, 100125 Uzbekistan

<sup>2</sup> Republic Center for Purulent Surgery and Diabetes Related Surgical Complications. Tashkent Medical Academy, Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Farobi st. 2, Tashkent, 100169 Uzbekistan

\* e-mail: kas-ulug@mail.ru

Results of clinical investigation of the wound-healing efficacy and tolerance of Timogel original gel-based preparation having antibacterial, antiseptic and immunomodulating components are presented. The wound-healing activity and tolerance were estimated in comparison to reference ointment Levomecol in a group of 60 patients with diagnosis of “soft tissue infection of various localization” (carbuncles phlegmons, purulent-necrotic damage lesions of feet, trophic ulcers, abscess, whitlow) developing on the background of diabetes mellitus. Timogel application was found to produce reliable reduction in the area of wound by about 70% against ~40% upon the wound treatment with Levomecol ( $p < 0.01$ ). The cleaning of wounds from purulent-necrotic masses on the background of Timogel application reached a level of ~78% against ~45% ( $p < 0.01$ ) upon the treatment with Levomecol. Leucocyte count on the 7th day of treatment showed reduction by 41.3% for Timogel against 25% for Levomecol. Timogel accelerated progress of the wound cleaning, granulation and epithelization, and demonstrated good tolerance. Thus, the proposed gel-based preparation can be recommended for use in a complex of wound-healing measures on the background of main basal therapy of diabetes mellitus.

**Keywords:** purulent wound; wound-healing efficacy; wound area; gel; diabetes mellitus.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. А. Девятов, *Хирургия*, № 11, 46 – 48 (1998); doi: 10.25276 / 2312-4911-2019-2-201-205.
2. М. И. Кузин, Б. М. Костюченко, *Раны и раневая инфекция*, Москва (1990).
3. А. С. Кран, *Проблемы экол. и мед. генетики и клин. иммунол.*, № 5, 450 – 457 (2012).
4. В. М. Мирошников, *Патол. физиол. и эксперим. тер.*, № 5, 28 – 31 (1986).
5. А. М. Огородова, *Педиатр. фармакол.*, № 1, 54 – 60 (2003).
6. М. П. Покровская, *Цитология раневого экссудата как показатель процесса заживления раны*, Медгиз, Москва (1942).
7. А. С. Тураев, Патент I AP 20100248 (2010).
8. А. В. Филатова, *Исследование ранозаживляющих свойств гидрофильного геля*, № 3, 4 – 36, Универсум, Москва (2020); doi: 10.32743 / UniChem.2020.69.3 – 1 / .
9. Н. П. Чеснокова, *Воспаление: этиология, патогенез, патогенетическое обоснование принципов терапии*, Саратовский медицинский университет, Саратов (2008).
10. Ф. Е. Шин, *Московский хирург. ж.*, № 5, 51 – 54 (2011).

Поступила 30.06.20