

Мёд в лечении инфицированных ран

В. В. Привольнев, Н. В. Даниленков

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск, Россия

В последнее десятилетие исследователи «заново открыли» ряд антисептиков и методов лечения инфицированных ран, известных с глубиной древности. Одним из таких антимикробных веществ является пчелиный мёд. В публикации представлен взгляд на настоящее и потен-

циальное будущее применения мёда в лечении инфицированных ран с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: мёд, антимикробная активность, раневая инфекция.

Honey in the Treatment of Infected Wounds

V. V. Privolnev, N. V. Danilenkov

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Honey is a traditional topical treatment for infected wounds was rediscovered in recent years. There are now many published reports describing the effectiveness of honey in rapidly clearing infection from wounds, with no adverse effects. In laboratory studies, it has been shown

to have an antimicrobial action against a broad spectrum of bacteria and fungi. It can be effective on antibiotic-resistant strains of bacteria.

Key words: honey, antimicrobial activity, wound infection

Введение

Мёд, как средство для лечения ран, известен с античных времён и в настоящее время переживает второе своё «открытие» в медицинской среде. В литературе накопилось большое число публикаций о положительном влиянии мёда при местном применении на инфицированные раны и на раневой процесс в целом. Впервые его положительное антибактериальное действие продемонстрировано за 2000 лет до открытия бактерий как причин инфекций. В 50 г. н.э. Диоскорид писал о мёде как о «золоте для гнойных ран и полостей» [1]. Позднее было продемонстрировано антимикробное действие мёда в отношении 60 видов аэробных и анаэробных

бактерий, а также грибов [2–4]. Постоянная озабоченность специалистов растущей антибиотикорезистентностью микроорганизмов привела к тому, что сейчас возрождается интерес ко многим ранее забытым антимикробным веществам. И пчелиный мёд в этом плане может рассматриваться как один из перспективных продуктов для лечения раневой инфекции.

Свойства мёда, делающие его антимикробным веществом

С точки зрения химии, мёд является многокомпонентным раствором с уникальными свойствами. Мёд обладает антибактериальным эффектом во многом благодаря осмотическому действию. Это было впервые продемонстрировано в 1892 году и позднее подтверждено вновь [5–13]. Мёд в виде сиропа или пасты ингибирует рост микроорганизмов из-за высокого содержания сахаров [14].

Контактный адрес:

Владислав Владимирович Привольнев
Эл. почта: vladislav.privolnev@gmail.com

В прошлом было доказано, что раны, в которых обнаруживали *Staphylococcus aureus*, быстро становились «стерильными» после начала лечения повязками с мёдом [15–19]. Гиперосмолярность раствора мёда в ране негативно действует на микроорганизмы. Основываясь на этом же принципе, сейчас работают некоторые виды современного перевязочного материала [20]. Осмолярный эффект при этом зависит от степени экссудации в ране. При «сухой» ране он максимальный, а при активной экссудации, в виду разведения мёда раневым отделяемым, концентрация сахаров снижается и антибактериальный эффект уменьшается [15, 16].

С другой стороны, умеренное предварительное разведение мёда усиливает его антибактериальную активность. Этот парадокс был замечен впервые в 1919 г. [21]. Объяснение было найдено через полвека. Оказалось, что при небольшом разведении мёда водой в нём активируется ферментная система, конечным продуктом работы которой является перекись водорода [22]. Степень такого разведения связана с разновидностью мёда [23]. Показать важность этого дополнительного антибактериального действия можно, сравнив применение мёда и раствора глюкозы. В эксперименте изучено действие этих средств для лечения ожоговых ран у свиней, где мёд оказался эффективней [24]. Другое клиническое исследование лечения глубоких пролежней показало отсутствие эффекта повязок с сахаром и полное заживление этих же пролежней за 6 недель после замены повязок с сахаром на повязки с мёдом [5, 6]. Таким образом, перекись водорода даёт преимущество мёду по сравнению с подобными гиперосмолярными продуктами [25].

В последние десятилетия роль перекиси водорода была пересмотрена в виду появления новых данных о её токсическом действии на ткани в ране [20, 26–28]. Но концентрация перекиси водорода в мёде, наблюдаемая после разведения, оказывается равной примерно 1 ммоль/л, что в 1000 раз меньше, чем концентрация в известном 3% растворе, используемом в качестве антисептика. Когда мы встречаем в литературе описание отрицательного влияния перекиси водорода на раневую процесс, речь всегда идёт о 3% растворе.

Мёд не только содержит меньшую концентрацию, но и сам защищает ткани от вредного воздействия перекиси водорода, препятствуя реакции со свободным железом, результатом которой являются свободные радикалы кислорода. Содержащиеся в мёде антиоксиданты также блокируют свободные радикалы [29, 30]. Известно, что в хронических ранах избыточная концентрация нейтрофилов приводит к увеличению концентрации свободных

радикалов. Это, в свою очередь, усиливает миграцию нейтрофилов к очагу воспаления. Разорвать данный порочный круг могут содержащиеся в мёде антиоксиданты [31–32].

Несмотря на то что уровень перекиси водорода в мёде чрезвычайно мал, его всё ещё достаточно для усиления антибактериального действия раствора. Это подтверждают данные известного исследования *Escherichia coli*, в котором для прекращения роста колоний в среде было достаточно концентрации перекиси водорода 0,02–0,05 ммоль/л. Такая концентрация не оказывает негативного действия на фибробласты кожи человека [33]. Ещё одним компонентом является метилглиоксаль, который обнаружен в различных концентрациях в мёде из разных источников. Мёд из Новой Зеландии — манука содержит метилглиоксаль, который является производным содержащегося в мёде дигидроксиацетона. Считается, что именно этот компонент придаёт данному сорту мёда выраженную антибактериальную активность. Предложено ранжировать мёд из Новой Зеландии по этому уникальному фактору — UMF (*Unique Manuka Factor*) как по терапевтической эффективности. Минимальным значением для медицинского использования служит 10 UMF, для лечения инфицированных ран — 20 UMF. Мёд с таким содержанием UMF получает на фармацевтическом рынке специальную маркировку — «UMF Manuka Honey» или «Active Manuka Honey». Концентрация метилглиоксала может колебаться в широких пределах: от 38 до 761 мг/кг. По мнению новозеландских исследователей, антибактериальный эффект начинается с концентрации 100 мг/кг. Здесь уместно заметить, что в такой же концентрации метилглиоксаль содержится в какао и кофе. До исследования мёда эти продукты считались продуктами с самым высоким содержанием метилглиоксала. Производители медицинских препаратов на основе мёда используют и другую маркировку — MGO (*МетилГлиОксаль*). Связь между условными единицами UMF и MGO показана в табл. 1.

Таблица 1. Соотношение между UMF и MGO

UMF, усл. ед.	MGO, усл. ед.
5	30
10	100
15	250
20	400
25	550

Мёд обладает противовоспалительным эффектом. В исследованиях на животных показано, что мёд уменьшает явления воспаления при лечении поверхностных и глубоких ожогов, а также глубоких посттравматических кожных ран. Эти выводы сделаны на основании гистологических исследований биоптатов ран [34, 35]. Существуют данные не только об антибактериальной активности мёда. Он может стимулировать Т- и В-лимфоциты из периферической крови в клеточной культуре при концентрации мёда 0,1% [36]. В 1% концентрации мёд в клеточной культуре способен стимулировать моноциты, высвобождать цитокины, интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей [37]. Эти вещества, как известно, активируют иммунный ответ и помогают бороться с инфекцией. Ещё одно свойство мёда, возможно, также усиливает его антибактериальные свойства. Высокая концентрация сахаров в мёде обеспечивает низкий уровень рН, что приводит к активации макрофагов [38]. Значение рН отличается у мёда разных сортов и обычно находится в диапазоне от 3 до 4.

Описано «очищающее» действие мёда на раны, т. е. его способность ускорять переход раны из первой во вторую фазу раневого процесса [3, 4]. В рандомизированном контролируемом исследовании по этому показателю мёд не уступал гидрогелям [39]. В хронических ранах/язвах, где высокая концентрация протеаз ведёт к разрушению фактора роста кожи, цитокинов и компонентов внеклеточного матрикса (коллагена I типа) [20], такой эффект некрэктомии мёдом будет особенно востребован [40]. Упомянутые протеазы оптимально работают при щелочном значении рН, а мёд имеет кислую реакцию. В ране мёд разрушает ингибитор активатора плазминогена, что позволяет протекать реакции плазминоген-плазмин. Плазмин разрушает фибрин в ране и уменьшает количество нежизнеспособных тканей, что ускоряет заживление раны [2, 27]. Таким образом, с позиций современного понимания хронизации раневого процесса, мёд может оказаться эффективным средством перевода хронических ран в острые и ускорения формирования грануляционной ткани [20, 39].

Мёд разных регионов продемонстрировал свою антимикробную активность *in vitro* и *in vivo*. Есть данные о клиническом применении мёда в Сардинии, Йемене, Индии, Австралии, Новой Зеландии [41–43]. Исследователи решают вопрос стандартизации разных сортов мёда. Предложен параметр — MIC (the Minimum Concentration of honey necessary for complete Inhibition of bacterial growth) — минимальная концентрация мёда, необходимая для полного прекращения роста культуры бактерий.

Следует признать, что стандартизация мёда для корректного проведения исследований остаётся одной из сложных задач.

Лабораторные исследования мёда

Существует несколько исследований стандартизированного мёда. Наиболее изучен мёд из Новой Зеландии — manuka honey, получаемый пчёлами из растения *Leptospermum scoparium*. Это растение известно в Австралии и Океании под несколькими именами — Tea Tree, Manuka, Goo Bush или Jelly Bush. Всего описано 79 подвидов. Некоторые исследователи сомневаются в специфичности мёда, собранного на этих территориях. Большой интерес к мёду манука изначально был связан с традиционными методами лечения ран аборигенами Новой Зеландии. Но многие авторы и за пределами Новой Зеландии подтверждают высокую эффективность мёда, собранного с *Leptospermum scoparium*. В частности, ряд исследований провёл в 2008 г. Институт пищевой химии при техническом университете Дрездена [44]. Основу его антибактериальной активности составляет фитохимический компонент (метилглиоксаль). Другая разновидность мёда — мёд, собранный с других различных растений и обладающий активностью в отношении бактерий благодаря наличию перекиси водорода. Под второй разновидностью по сути, понимается мёд из всех остальных регионов мира.

Исследователи пытались сравнить «обычный» мёд и мёд manuka, специально лишённый присущей ему слабой активности перекиси водорода после предварительной обработки. Необходимость такого сравнения вызвана тем, что на предварительном этапе некоторые образцы мёда манука содержали концентрацию метилглиоксала до 1000 раз выше, чем образцы из различных регионов мира. Обе разновидности мёда показали антибактериальную активность в отношении 7 видов бактерий в широком диапазоне концентраций. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) при этом составила от 1,8 до 10,8%, т. е. даже разведённый, по крайней мере в девять раз, мёд сохранял способность подавлять рост микроорганизмов. Разведённый в 56 раз он продолжал ингибировать рост самого распространённого возбудителя раневых инфекций — *Staphylococcus aureus* [45]. В другом исследовании для подавления роста 58 клинических штаммов *S. aureus* необходима была 2–4% концентрация [19]. Для подавления активности штаммов *Pseudomonas* spp., полученных из инфицированных ран пациентов, обе разновидности мёда показали МПК в пределах 5,5–9% раствора [46]. Также было обнаружено, что антибиотикоустойчивые штам-

мы были чувствительны к раствору мёда аналогично антибиотикочувствительным штаммам. Так, МПК для 82 штаммов *метициллинорезистентного S. aureus* (MRSA) находится в пределах 3–8%, а для *ванкомицинорезистентного Enterococcus* (VRE) в пределах 5–20% [47]. В аналогичном исследовании концентрация МПК в отношении 8 штаммов MRSA и 16 штаммов VRE во всех случаях была менее 10% [48]. В настоящее время обе разновидности мёда считаются эффективными, и мёд из Новой Зеландии не показал значительного преимущества над обычным мёдом из различных источников.

Существует много опубликованных результатов лабораторных исследований, показывающих эффективность растворов мёда против разнообразных патогенов, выделенных от пациентов с инфекциями кожи и мягких тканей. Мёд эффективен против *S. aureus*, включая MRSA [49–51], против энтерококков, включая VRE [49, 52–54], против коагулазонегативных стафилококков [55–56], против *Acinetobacter* spp. [50, 52] и др.

Одной из важнейших проблем современной высокотехнологичной хирургии становятся биоплёнки. Рост числа разнообразных сосудистых, костных и других имплантов ведёт к увеличению числа пациентов с хроническими очагами инфекции, обусловленными биоплёнками [27, 57]. К сожалению, в исследованиях показано, что бактерии вне биоплёнок более чувствительны к мёду, чем в них. И всё же мёд эффективен в борьбе с биоплёнками и в профилактике их образования, что было показано в 2009 году [58]. *In vitro* уничтожались биоплёнки колоний *S. aureus* и *P. aeruginosa* [59–60], биоплёнки MRSA и VRE [61], *Streptococcus pyogenes* [62]. Добавление к среде даже одного компонента мёда манука — метилглиоксаля оказалось достаточным для ингибирования роста бактерий в биоплёнках [63]. Необходимо объединить и проанализировать данные этих исследований для понимания роли мёда в профилактике образования биоплёнок и в лечении хронических инфекций с доказанным присутствием биоплёнок.

Резистентность микроорганизмов к мёду

Любой новый антимикробный препарат рано или поздно сталкивается с проблемой резистентности микроорганизмов. Предприняты первые попытки поиска резистентных к мёду микроорганизмов путём инкубирования в слабых растворах мёда. Пока эти работы не увенчались успехом, но в будущем они будут продолжены [49–50].

Клиническое применение мёда

В литературе накопилось большое число клинических наблюдений эффективности местных препаратов мёда при лечении инфицированных ожогов, ран, трофических венозных язв, пролежней, синдрома диабетической стопы, абсцессов мягких тканей, нагноений эпителиальных копчиковых ходов, культей конечностей после ампутаций и некротизирующего фасциита [15, 64, 65–69]. При этом в большинстве случаев клиницисты не начинали лечение с растворов мёда, а были вынуждены применить его после неэффективности стандартных антисептиков и антибиотиков. В рандомизированном контролируемом исследовании послеоперационных инфицированных ран сравнили результаты лечения 26 пациентов, получавших перевязки с мёдом, и 24 пациентов, получавших перевязки с использованием этанола и повидон-йода. В группе пациентов получавших мёд, время заживления ран оказалось вдвое меньше, чем в группе с применением классических антисептиков [70]. В другом рандомизированном контролируемом исследовании показана более высокая эффективность мёда при лечении инфицированных ожогов, чем сульфадиазина серебра [71]. Интересным является также пример исследования, проведенного у 21 пациента с гангреной Фурнье [72, 73]. В группе пациентов, получавших антисептики, системная антибиотикотерапия назначалась по результатам микробиологического исследования и корректировалась. В группе пациентов с повязками мёда системная антибиотикотерапия была назначена изначально эмпирически. И хотя от пациентов в группе с применением повязок с мёдом были выделены полирезистентные штаммы, заживление в обеих группах проходило одинаково и конечные результаты оказались близки [65].

Изучается и репаративное действие мёда. Изначально в исследованиях на кроликах было показано ускорение регенерации ран по сравнению со стандартной терапией [74]. В нескольких небольших рандомизированных исследованиях ($n < 40$) было показано слабое защитное действие мёда у пациентов, подвергшихся радиационной терапии по поводу рака кожи, локализованного на голове или шее. В отношении сроков эпителизации были получены противоречивые данные [75]. В рандомизированном «двойном слепом» исследовании повязки с мёдом не показали преимущества по срокам заживления у пациентов с небольшими ранами по сравнению с повязками с гидрогелем [75, 76]. В аналогичном по дизайну исследовании инфекций, ассоциированных с вросшим ногтем,

повязки с мёдом не имели преимуществ по срокам заживления раны перед повязками с парафином и йодом [77]. Метаанализ этих трёх исследований подтвердил отсутствие преимуществ у мёда при лечении небольших ран по срокам эпителизации [78]. В то же время, рандомизированные контролируемые исследования пациентов с ожогами показали ускоренное заживление при применении мёда по сравнению с общепризнанными антисептиками, такими как сульфадиазин серебра [79], и современными повязками — полупроницаемыми полиуретановыми плёнками [80]. Мёд продемонстрировал преимущество и по сравнению с такими нетрадиционными материалами, как компоненты картофеля [81] и амниотическая мембрана [82].

Надежды на мёд возлагались и для лечения синдрома диабетической стопы, который обуславливает длительную госпитализацию и неудовлетворительные результаты для пациентов с сахарным диабетом второго типа [83]. В исследовании мёд показал такой же эффект, как и повидон-йод при лечении синдрома диабетической стопы в стадии Wagner 2 [84].

Нежелательные лекарственные реакции

Аллергические реакции на мёд известны, но не такие частые, как принято считать [85]. Аллергия обусловлена контактом не с самим мёдом, а инородными телами в нём — с компонентами пыльцы. При приготовлении мёда для медицинских целей раствор фильтруется и подобные частицы удаляются. Сейчас в электронных базах данных можно обнаружить более 500 публикаций о клиническом применении мёда без единого упоминания об аллергических реакциях [67–70]. Сообщается лишь о незначительных неприятных ощущениях у пациентов в месте аппликации мёда, что связано, скорее всего, с его кислой средой [86]. Есть предложения частично нейтрализовать низкую кислотность, что поможет исключить эти незначительные жалобы. Подобные ощущения испытывают и пациенты офтальмологического профиля, которым назначают растворы мёда в виде капель. В целом, использование мёда не вызывает значимых клинических нежелательных явлений, таких как боль, раздражение кожи и прочих, заставляющих отказаться от его применения. Также не описано системного действия препаратов мёда при местном применении. Проведённые гистологические исследования биоптатов ран после лечения препаратами мёда также не выявляют опасных изменений в цитологии и морфологии тканей [24].

Практические рекомендации по применению мёда для местного лечения ран

В разных странах зарегистрированы несколько коммерческих препаратов на основе мёда. Приоритет здесь принадлежит Новой Зеландии и Австралии, которые традиционно используют мёд манука для лечения ран. В частности, компания «Manuka Health» (Новая Зеландия) производит стерильные повязки с мёдом манука размером 10×10 см и 5×7 см. Показания для применения: лечение поверхностных ран, эрозий кожи, поверхностных ожогов. Повязки широко рекламируются как необходимые средства первой помощи в быту. Перед наложением повязки рана промывается стерильным раствором. Среди преимуществ повязки следует указать хорошую адсорбционную способность, уменьшение боли в ране и устранение неприятных запахов. Кратность перевязок — на усмотрение врача.

Одной из самых известных линий медицинских продуктов на основе мёда манука является продукция «Medihoney». Компания производит гель для ран (80% мёд манука), пасту (100% мёд), повязки, импрегнированные мёдом и альгинатом кальция (95% мёда), коллоидные повязки (100% мёд) и гидроколлоидные повязки (65% мёд). Таким образом, представлены несколько видов стерильных атравматических адсорбирующих повязок и средства для нанесения непосредственно на рану или в полости. В Австралии и странах Евросоюза в клинике используются готовые повязки компаний Medihoney Antibacterial Wound Gel, Medihoney Antibacterial Honey Barrier, а также Woundcare (Comvita Medical, Новая Зеландия).

В Европе, Австралии и Канаде в клиниках применяются комбинированные продукты для лечения ран. «Mesitran» — мазь содержащая мёд, подсолнечное масло, алоэ, календулу, витамины А, С, Е и оксид цинка; также — готовый перевязочный материал «Mesitran Hydro» (гидрогелевая повязка, 30% мёда), «Mesitran Border» и «Mesitran Net». Последние содержат мёд в небольшом количестве. В этих же странах пациентам назначают повязки «Tulle» (Advancis Medical) — трёхслойные материалы на основе вискозы, импрегнированные мёдом. Компания Advancis Medical выпускает также перевязочный материал «Algivon», представляющий собой комбинацию мёда и альгината кальция.

В Нидерландах, Бельгии, Великобритании и Греции доступны повязки «HoneySoft» (Mediprof), используемые преимущественно для лечения ожогов.

В качестве показаний большинство компаний упоминают лишь неглубокие свежие раны и поверхностные ожоги. Противопоказанием является индивидуальная непереносимость продуктов пчеловодства. Приведённые средства на основе мёда, преимущественно мёда манука, не используются в рутинной практике для лечения инфицированных ран, глубоких ожогов, хронических язв и некротизирующих инфекций, несмотря на многочисленные данные исследований. В настоящее время нет информации, что эти мази и повязки зарегистрированы для применения в России. Отечественные перевязочные средства, например линия повязок «Воскопран» и «Парапран» — атравматические сетчатые повязки, которые не содержат собственно мёда. В их производстве используются воск и парафин, повязки импрегнируются левомицетином, химотрипсином, метилурацилом и др.

Небольшое число коммерчески успешных продуктов на основе мёда и ограниченные показания к их применению связаны со многими трудностями при использовании мёда. Дизайн повязки, состав мази должны учитывать особенности этого природного материала.

Мёд при комнатной температуре может оказаться очень вязким и даже твёрдым. Это не является противопоказанием к его применению. От температуры тела пациента и разбавления экссудатом в ранах мёд быстро становится текучим и заполняет все полости. Мёд в чистом виде применяться для лечения не должен. Это связано не только с наличием пыльцы и повышенным риском аллергических реакций. Хотя мёд не даёт возможности вегетировать бактериям в нём, но всё же он может содержать споры микроорганизмов, включая таких возбудителей как клостридии. Поэтому мёд подвергается не только фильтрации для удаления всех инородных тел, но и стерилизации гамма-облучением [87].

Количество мёда для повязки зависит от степени экссудации раны. Следует помнить, что экссудат разбавляет мёд, что при слабой экссудации может усилить антибактериальное действие, а при сильной экссудации элиминировать мёд из раны. Для активации ферментных систем и повышения концентрации перекиси водорода в любом случае перед применением к мёду следует добавить $\frac{1}{20}$ часть воды. Частота смены повязок также зависит от экссудата. Для ран без экссудации рекомендуется менять повязку минимум 2 раза в неделю. Чем больше экссудата, тем чаще необходимо выполнять перевязки. Рекомендации по максимальной кратности не встречаются. Смена повязок

1 раз в сутки считается адекватной. При сильной экссудации требуется дополнительная вторичная повязка для адсорбции экссудата. Для эффективного применения мёда его нужно наносить на адсорбирующую повязку и только потом вместе с повязкой на рану. Это необходимо для предотвращения растекания мёда по коже, что упрощает и ускоряет наложение повязки. Ускорить эффективное распределение мёда в сложных ранах можно путём его предварительного нагревания до температуры тела пациента. В некоторых клинических ситуациях возможно модифицировать повязку, сделав между раной и повязкой с мёдом ещё один пористый слой повязки. Он не будет препятствовать миграции антибактериальных компонентов мёда, но предотвратит свободный контакт мёда и ложа раны. Возможно комбинирование мёда с современными перевязочными материалами, например с альгинатными повязками. В этом случае после достижения температуры тела альгинатный гель смешивается с мёдом и хорошо заполняет полости сложных ран, при этом оба вещества в полном объёме выполняют свои функции и не дезактивируют друг друга. Если рана имеет сложные ходы, свищи, полости, углубления, то рекомендуется дополнительно вручную заполнить их мёдом и уже сверху наложить повязку с раствором мёда. Для заполнения свищей можно использовать шприц и катетер. При этом не нужно опасаться вводить мёд в ходы и полости мягких тканей. Раствор является водорастворимым, подвергается биодеградации и после фильтрации не содержит инородных тел. Повязка с мёдом может выходить за края раны, чтобы обеспечить антибактериальное действие и в прилегающих тканях или даже играть роль профилактики инфицирования соседних тканей.

Кратко подытожим рекомендации для будущих производителей медицинских продуктов на основе мёда (табл. 2).

Заключение

Мёд использовался в прошлом и продолжает использоваться в клинической практике в настоящее время. Занять своё место в лечении инфицированных ран ему мешает ряд факторов: скептицизм и консервативность хирургического сообщества, отсутствие подобных альтернативных путей лечения ран в национальных стандартах, недостаточное число международных клинических исследований с надлежащим дизайном и слабая информированность медиков о новых достижениях и проблемах в области антимикробной терапии. Возможно, подобные публикации отчасти устранят эти проблемы.

Таблица 2. Основные рекомендации по местному использованию мёда

Показатели	Рекомендации
Подготовка мёда для медицинских целей	Фильтрация Стерилизация гамма-лучами
Сорт мёда	Используется свежий мёд. При возможности определить концентрацию метилглиоксаля, перекиси водорода и МПК. Применяется мёд с лучшими показателями
Показания к применению	Может быть применён в любой фазе раневого процесса (но более эффективен в первой) при следующих состояниях: инфицированные раны различной природы ожоги I–III степени пролежни I–IV стадии по Shea инфекции области хирургического вмешательства трофические язвы венозной и травматической этиологии синдром диабетической стопы, нейропатические язвы Wagner II–III стадии некротический фасциит эпителиальный копчиковый ход в фазе нагноения
Концентрация мёда в перевязочном материале	10%-ая является эффективной антимикробной концентрацией для всех ситуаций. Для большинства случаев достаточно 2–4% концентрации
Кратность перевязок	Для ран с минимальной экссудацией 2–3 раза в неделю; для ран с активной экссудацией 1 раз в день
Особенности применения	Оптимально использовать раствор мёда, нагретый до температуры тела, мёд наносить на повязку, а затем на рану. В раны с углублениями и свищами дополнительно вводить мёд непосредственно в полости
Сочетание с другими антисептиками	Одновременное местное применение с другими антисептиками не рекомендовано, так как практически не исследовалось. Возможно применение совместно с альгинатами
Фиксация повязки	Необходима вторичная повязка для абсорбции
Применение в полостях тела	Применение в полостях тела человека, включая полости суставов, не рекомендуется, так как действие мёда в полостях не исследовалось

Обзор исследований показывает, что препараты на основе мёда для лечения раневой инфекции заслуживают определенного места в клинике. Число торговых медицинских наименований мёда растёт. Число пациентов, не имеющих эффекта от стандартной терапии хирургических инфекций, увеличивается. Антибиотикорезистентность болезненных штаммов продолжает находиться на высоком уровне. Новые перспективные антисептики появляются редко. Новые эффективные перевязочные материалы очень дороги. Очевидно, что всё идёт к тому, что мёд может получить рекоменда-

ции к клиническому применению в ближайшем будущем. Уже сегодня в отдельных зарубежных стационарах препараты мёда являются средством выбора в лечении инфекций кожи и мягких тканей. Создано несколько видов перевязочного материала на основе мёда, и свободно реализуется фильтрованный стерилизованный мёд для приготовления повязок *ex tempore*. Есть уверенность, что с появлением новых доказательных данных будут разработаны клинические рекомендации по местному применению мёда в хирургии, травматологии, офтальмологии и педиатрии.

Литература

1. Gunther R.T. The Greek Herbal of Dioscorides. New York: Hafner; 1934 (reprinted 1959).
2. Molan P.C. The antibacterial activity of honey. The nature of the antibacterial activity. *Bee World* 1992; 73(1):5-28.
3. Molan P.C. The evidence and the rationale for the use of honey as a wound dressing. *Wound Practice and Research* 2011; 19(4):204–20.
4. Molan P.C. The role of honey in the management of wounds. *J Wound Care* 1999; 8:415–8.
5. Dustmann J.H. Antibacterial effect of honey. *Apiacta* 1979; 14:7-11.
6. Bose B. Honey or sugar in treatment of infected wounds? *Lancet* 1982; 1:963.
7. Condon R.E. Curious interaction of bugs and bees. *Surgery* 1993; 113(2):234-5.
8. Green A.E. Wound healing properties of honey. *Br J Surg* 1988; 75(12):1278.

9. Keast-Butler J. Honey for necrotic malignant breast ulcers. *Lancet* 1980; 2(8198):809.
10. Mossel D.A. Honey for necrotic breast ulcers. *Lancet* 1980; 2(8203):1091.
11. Seymour F.I., West K.S. Honey – its role in medicine. *Med Times* 1951; 79:104-7.
12. Somerfield S.D. Honey and healing. *J R Soc Med* 1991; 84(3):179.
13. Tovey F.I. Honey and healing. *J R Soc Med* 1991; 84(7):447.
14. Chirife J., Herszage L., Joseph A., Kohn E.S. *In vitro* study of bacterial growth inhibition in concentrated sugar solutions: microbiological basis for the use of sugar in treating infected wounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(5):766-73.
15. Efem S.E. Clinical observations on the wound healing properties of honey. *Br J Surg* 1988; 75(7):679-81.
16. Cavanagh D., Beazley J., Ostapowicz F. Radical operation for carcinoma of the vulva. A new approach to wound healing. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77(11):1037-40.
17. Armon P.J. The use of honey in the treatment of infected wounds. *Trop Doct* 1980; 10(2):91.
18. Braniki F.J. Surgery in Western Kenya. *Ann R Coll Surg Engl* 1981; 63:348-52.
19. Cooper R.A., Molan P.C., Harding K.G. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J R Soc Med* 1999; 92(6):283-5.
20. Привольнев В.В., Каракулина Е.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2011; 13(3):214-22.
21. Sackett W.G. Honey as a carrier of intestinal diseases. *Bull Colorado State Univ Agric Exp Stn* 1919; 252:1-18.
22. White J.W., Subers M.H., Schepartz A.I. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. *Biochim Biophys Acta* 1963; 73:57-70.
23. Dold H., Witzhausen R. Ein Verfahren zur Beurteilung der ertlichen inhibitorischen (keimvermehrungshemmenden) Wirkung von Honigsorten verschiedener Herkunft [Method of evaluation of the local inhibitory (antibacterial) substances of honeys from various origins]. *Z Hyg Infektionskr* 1955; 141:333-7.
24. Postmes T.J., Bosch M.M.C., Dutrieux R., van Baare J., Hoekstra M.J. Speeding up the healing of burns with honey. An experimental study with histological assessment of wound biopsies. In: Mizrahi A., Lensky Y., editors. *Bee Products: Properties, Applications and Apitherapy*. New York: Plenum Press, 1997; 27-37.
25. Turner F.J. *Hydrogen Peroxide and Other Oxidant Disinfectants* (3rd ed). Philadelphia: Lea and Febiger, 1983.
26. Salahudeen A.K., Clark E.C., Nath K.A. Hydrogen peroxide-induced renal injury. A protective role for pyruvate *in vitro* and *in vivo*. *J Clin Invest* 1991; 88(6):1886-93.
27. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2011; 4:51-59
28. Светухин А.М., Блатун Л.А., Адамян А.А. Раны, инфекции, лечебные повязки. *Аптечное дело* 2002; 10:16
29. Bunting C.M. The production of hydrogen peroxide by honey and its relevance to wound healing. MSc thesis. University of Waikato. 2001.
30. Frankel S., Robinson G.E., Berenbaum M.R. Antioxidant capacity and correlated characteristics of 14 unifloral honeys. *J Apic Res* 1998; 37(1):27-31.
31. Henriques A. Free radical production and quenching in honeys with wound healing potential. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(4):773-7
32. van den Berg A.J. An *in vitro* examination of the antioxidant and anti-inflammatory properties of buckwheat honey. *J Wound Care* 2008; 17(4):172-8
33. Hyslop P.A., Hinshaw D.B., Scraufstatter I.U., Cochrane C.G., Kunz S., Vosbeck K. Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defense. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(1):31-7.
34. Kumar A., Sharma V.K., Singh H.P., Prakash P., Singh S.P. Efficacy of some indigenous drugs in tissue repair in buffaloes. *Indian Vet J* 1993; 70(1):42-4.
35. Kandil A., El-Banby M., Abdel-Wahed K., Abou-Sehly G., Ezzat N. Healing effect of true floral and false non-floral honey on medical wounds. *J Drug Res (Cairo)* 1987; 17(1-2):71-5.
36. Abuharfeil N., Al-Oran R., Abo-Shehada M. The effect of bee honey on the proliferative activity of human B- and T-lymphocytes and the activity of phagocytes. *Food Agric Immunol* 1999; 11:169-77.
37. Tonks A., Cooper R.A., Price A.J., Molan P.C., Jones K.P. Stimulation of tnf-alpha release in monocytes by honey. *Cytokine* 2001; 14(4):240-2.
38. Ryan G.B., Majno G. *Inflammation*. Michigan: Upjohn, 1977.
39. Gethin G.T., Cowman S. Manuka honey vs. hydrogel – a prospective, open label, multicentre, randomised controlled trial to compare desloughing efficacy and healing outcomes in venous ulcers. *J Clin Nurs* 2009; 18(3):466-74.
40. Tarnuzzer R.W., Schultz G.S. Biochemical analysis of acute and chronic wound environments. *Wound Repair Regen* 1996; 4(3):321-5.
41. Floris I., Prota R. Sul miele amaro di Sardegna [Bitter honey from Sardegna]. *Apic Mod* 1989; 80(2):55-67.
42. Fotidar M.R., Fotidar S.N. 'Lotus' honey. *Indian Bee J* 1945; 7:102.
43. Abbas T. *Royal treat. Living in the Gulf* 1997; 50-1.
44. Mavric E., Wittmann S., Barth G. Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. *Molecular Nutrition & Food Research* 2008; 52:483-89.
45. Willix D.J., Molan P.C., Harfoot C.G. A comparison of the sensitivity of wound-infecting species of bacteria to the antibacterial activity of manuka honey and other honey. *J Appl Bacteriol* 1992; 73(5):388-94.
46. Cooper R.A., Molan P.C. The use of honey as an antiseptic in managing *Pseudomonas* infection. *J Wound Care* 1999; 8(4):161-4.

47. Allen K.L., Hutchinson G., Molan P.C. The potential for using honey to treat wounds infected with MRSA and VRE. First World Wound Healing Congress, 2000; Melbourne, Australia.
48. Cooper R.A., Halas E., Davies R., Molan P.C., Harding K.G. The inhibition of Gram-positive cocci of clinical importance by honey. First World Wound Healing Congress, 2000; Melbourne, Australia.
49. Cooper R.A. The efficacy of honey in inhibiting strains of *Pseudomonas aeruginosa* from infected burns. J Burns Care Rehabil 2002; 23:366-70.
50. Blair S.E. The unusual antibacterial activity of medical-grade Leptospermum honey: antibacterial spectrum, resistance and transcriptome analysis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28(10):1199-208.
51. Henriques A.F. The intracellular effects of manuka honey on *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29(1):45-50.
52. George N.M., Cutting K.F. Antibacterial honey (Medihoney™): *in vitro* activity against clinical isolates of MRSA, VRE, and other multiresistant gram-negative organisms including *Pseudomonas aeruginosa*. Wounds 2007; 19(9): 231-6
53. Sherlock O. Comparison of the antibacterial activity of Ulmo honey from Chile and manuka honey against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. BMC Complement Altern Med 2010; 2(10):47.
54. Jenkins R. Manuka honey inhibits cell division in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 2011; 66(11):2536-4.
55. French V.M. The antibacterial activity of honey against coagulase-negative staphylococci. J Antimicrob Chemother 2005; 56:228-31.
56. Cooper R.A. Testing the susceptibility to manuka honey of streptococci isolated from wound swab. J ApiProduct & ApiMedical Science 2011; 3(3):117-22.
57. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани. Клин микробиол и антимикроб химиотер 2012; 14(2):118-32.
58. Merckoll P. Bacteria, biofilm and honey: a study of the effects of honey on 'planktonic' and biofilm-embedded chronic wound bacteria. Scand J Infect Dis 2009; 41(5):341-7.
59. Alandejani T. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141(1):114-8.
60. Okhiria O.A. Honey modulates biofilms of *Pseudomonas aeruginosa* in a time and dose dependent manner. J ApiProduct & ApiMedical Science 2009; 1(1):6-10.
61. Cooper R. Inhibition of biofilms through the use of manuka honey. Wounds UK 2011; 7(1):24-32.
62. Maddocks S.E. Manuka honey inhibits the development of *Streptococcus pyogenes* biofilms and causes reduced expression of two fibronectin binding proteins. Microbiology 2012; 158:781-90.
63. Jarvis-Bardy J. Methylglyoxal-infused honey mimics the anti-*Staphylococcus aureus* biofilm activity of manuka honey: potential implication in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2011; 121(5):1104-7.
64. Hutton D.J. Treatment of pressure sores. Nurs Times 1966; 62(46):1533-4.
65. Efem S.E. Recent advances in the management of Fournier's gangrene: preliminary observations. Surgery 1993; 113(2):200-4.
66. Harris S. Honey for the treatment of superficial wounds: a case report and review. Primary Intention 1994; 2(4):18-23.
67. Dunford C., Cooper R., Molan P. Using honey as a dressing for infected skin lesions. Nurs Times 2000; 96(14 Suppl):7-9.
68. Dunford C., Cooper R., White R.J., Molan P. The use of honey in wound management. Nurs Standard 2000; 15(11):63-8.
69. Natarajan S., Williamson D., Grey J.A., Harding K.G., Cooper R.A. Healing of an MRAS-colonised, hydroxyurea-induced leg ulcer with honey. J Dermat Treat 2001; 12:33-6.
70. Al-Waili N.S., Saloom K.Y. Effects of topical honey on post-operative wound infections due to gram positive and gram negative bacteria following caesarean sections and hysterectomies. Eur J Med Res 1999; 4(3):126-30.
71. Subrahmanyam M. A prospective randomised clinical and histological study of superficial burn wound healing with honey and silver sulfadiazine. Burns 1998; 24(2):157-61.
72. Ефименко Н.А., Привольнев В.В. Гангрена Фурнье. Клин микробиол антимикроб химиотер 2008; 10(1):25-34.
73. Привольнев В.В., Савкин В.А.. Клиническая значимость и опыт лечения больных с гангреной Фурнье. Клиническая медицина 2008; 3(15):120-5.
74. Oryan A., Zaker S.R. Effects of topical application of honey on cutaneous wound healing in rabbits. Zentralbl Veterinarmed A 1998; 45:181-8.
75. Rashad U.M., Al-Gezawy S.M., El-Gezawy E., Azzaz A.N. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. J Laryngol Otol 2009; 123:223-8.
76. Ingle R., Levin J., Polinder K. Wound healing with honey-a randomised controlled trial. S Afr Med J 2006; 96:831-5.
77. Marshall C., Queen J., Manjooran J. Honey vs povidine iodine following toenail surgery. Wounds 2005; 1(1):10-8.
78. Jull A.B., Rodgers A., Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Database Syst Rev 2008(4): CD005083.
79. Mashhood A.A., Khan T.A., Sami A.N. Honey compared with 1% silver sulfadiazine cream in the treatment of superficial and partial thickness burns. J Pak Assoc Dermatol 2006; 16:14-9.
80. Subrahmanyam M. Honey impregnated gauze versus polyurethane film (OpSite) in the treatment of burns-a prospective randomised study. Br J Plast Surg 1993; 46:322-3.
81. Bangroo A.K., Katri R., Chauhan S. Honey dressing in pediatric burns. J Indian Assoc Pediatr Surg 2005; 10:172-5.

82. Subrahmanyam M., Sahapure A.G., Nagane N.S., Bhagwat V.R., Ganu J.V. Effects of topical application of honey on burn wound healing. *Ann Burns Fire Disasters* 2001; 14(3):22-4.
83. Привольнев В.В., Решедько Г.К., Земляной А.Б., Бублик Е.В. Лечение пациентов с синдромом диабетической стопы в г. Смоленске по результатам анкетирования. *Доктор.Ру* 2012; 1(69):65-70.
84. Shukrimi A., Sulaiman A.R., Halim A.Y., Azril A. A comparative study between honey and povidone iodine as dressing solution for Wagner type II diabetic foot ulcers. *Med J Malaysia* 2008; 63(1):44-6.
85. Bauer L., Kohlich A., Hirschwehr R., et al. Food allergy to honey: pollen or bee products? Characterization of allergenic proteins in honey by means of immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(1 Pt 1):65-73.
86. Betts J.A., Molan P.C. A pilot trial of honey as a wound dressing has shown the importance of the way honey is applied to wounds. 11th Conference of the European Wound Management Association, 2001; Dublin, Ireland.
87. Molan P.C., Allen K.L. The effect of gamma-irradiation on the antibacterial activity of honey. *J Pharm Pharmacol* 1996; 48(11):1206-9.